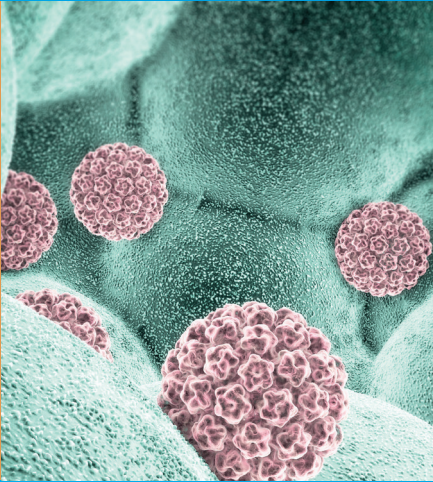


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

1. Auflage 2024

D. Mayr (Hg.)

Editorial Board:

D.-M. Burgmann



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochentumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Mammakarzinom
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
-

MANUAL

Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Doris Mayr
Pathologisches Institut der
Ludwig-Maximilians-Universität
Thalkirchner Straße 36
D-80337 München

Editorial Board:

Dr. med. D.-M. Burgmann

1. Auflage 2024

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinom
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

Weitere Informationen auch bei:
<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-416-1

© 2024 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung: Infektion mit humanen Papillomviren; © Naeblys – Shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger

Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Das vorliegende Manual umfasst die Neuauflagen des bisherigen Manuals Zervixkarzinom (4. Aufl. 2020) sowie des Manuals Malignome der Vulva und Vagina (2. Aufl. 2011).

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
Elanders GmbH, D-71332 Waiblingen
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

nach der Manualpräsentation *Malignome des Corpus uteri* 2022 ist es uns eine große Freude, Ihnen heute das *Manual Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome* vorstellen zu dürfen. Das Manual Zervixkarzinom geht nach vier Jahren somit in die 5. Auflage, das Manual Vulva- und Vaginalkarzinom hingegen erst in die 3. Auflage, und dies nach 13 Jahren!

Die bekannten Risikofaktoren und Krankheitsentstehung o.g. Entitäten führten uns zum Entschluss, diese beiden Manuale zusammenzufassen und organübergreifende Kapitel an den Anfang und das Ende zu stellen. Das Manual wurde von den Kapitelverantwortlichen und ihren Co-Autoren der Projektgruppe Uterus überarbeitet, teils komplett neu geschrieben und dem modernen Aufbau angepasst. Für die Inhalte ist die jeweilige Autorengruppe verantwortlich. In den letzten Jahren ist viel passiert, es hat sich sicherlich gelohnt!

Bedanken möchte ich mich besonders ganz herzlich bei:

- Herrn Meidenbauer und Herrn Martin vom Zuckschwerdt Verlag, die uns in der Planung und bei der Fertigstellung perfekt betreut haben.
- Frau Bekcan aus dem Tumorzentrum München (TzM) für ihre kontinuierliche und immer sehr freundliche Unterstützung und
- allen Sponsoren, ohne die ein Manual nicht veröffentlicht werden würde.

Gelungen ist dies alles jedoch nur, da alle Autorinnen und Autoren unserer Gruppe mit größtem Engagement bereit waren, ihre knappe Freizeit für die Überarbeitung dieser Neuauflage zu opfern. Euch / Ihnen allen gilt mein ganz herzlicher Dank!

Zuletzt noch ein großes Dankeschön an Maximiliane Burgmann! Deine Unterstützung über das ganze Jahr hinweg hat manches leichter gemacht!

Nun können wir nur hoffen, dass es uns gelungen ist, ein übersichtliches Manual abzuliefern und Sie beim Lesen Nutzen und Freude zugleich haben werden.

Prof. Dr. Doris Mayr
Leiterin der Projektgruppe Uterus

Inhalt

Epidemiologie der Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

<i>A. Schlesinger-Raab, G. Schubert-Fritschle, K. Halfter</i>	1
Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten	1
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	4

Krankheitsentstehung, Risikofaktoren, Prävention

<i>F. Bergauer, I. Bohlmann, S. Sinz</i>	17
Krankheitsentstehung	17
Vulva und Vagina	18
Risikofaktoren	19
Primäre Prävention	20
Sekundäre Impfung nach Konisation	22
Sekundärprävention	22
Zervixkarzinom	22
Vulva -, Vaginalkarzinom (und Analkarzinom)	23

Histopathologie

<i>D. Mayr, E. Schmoeckel</i>	27
Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren der Zervix	27
Squamöse Neoplasien	27
Glanduläre Neoplasien	28
Biphasische Neoplasien	30
Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren Vulva	31
Squamöse Neoplasien	31
Glanduläre Neoplasien	34
Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren Vagina	35
Squamöse Neoplasien	35
Glanduläre Neoplasien	36
Organübergreifende Tumoren	37
Neuroendokrine Neoplasien	37
Melanozytäre Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina	37
Mesenchymale Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina	38
Metastasen in der Zervix, Vulva und Vagina	40
Histopathologische Aufarbeitung	40
TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC für Zervix- und Vulvakarzinome ..	41
UICC (2017)	43

Diagnostik der intraepithelialen Neoplasie

<i>D.-M. Burgmann, M. Eßer, B. Löhrs, T. Blankenstein</i>	47
Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)	47
Organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm	47
Einladungsschreiben	47
Altersabhängige Screeningintervalle	47
Abklärungsalgorithmen	48
Kolposkopie und Biopsie	49
Zytologie	50
Dünnschichtzytologie (FBC)	50
HPV-Test	50
Biomarker	51
Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)	51
Anamnese	51
Klinische Untersuchung	51
Klassische VIN (uVIN / HSIL)	52
Differenzierte VIN (dVIN)	52
Morbus Paget der Vulva	52
Weiterführende diagnostische Verfahren	53
Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN)	53
Risikofaktoren	53
Zytologie	53
Kolposkopie und Biopsie	54

Behandlung der intraepithelialen Neoplasie

<i>D.-M. Burgmann, M. Eßer, T. Blankenstein</i>	57
Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)	57
Adenocarcinoma in situ (ACIS)	58
Konisation nicht im Gesunden	60
CIN/ACIS in der Schwangerschaft	60
Immunsuppression	61
Impfung nach CIN	61
Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)	62
Exzision	62
CO ₂ -Laserablation	63
Topische Therapie	63
Rezidivrisiko	64
HPV-Impfung als Sekundärprävention für eine usual VIN	64
Morbus Paget der Vulva	64
Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN)	65

Therapieplanung des Zervixkarzinoms

<i>B. Czogalla, T. Kolben, C. Anthuber</i>	69
Allgemeine Empfehlungen	69
Ziel der Therapieplanung	69
Diagnostik zur Therapieplanung	69
1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung	69
2. Klinische Untersuchung	70
3. Histologische Untersuchung	70
4. Apparative Untersuchung	70
5. Operatives Staging	70

Operative Therapie des Zervixkarzinoms

<i>A. Burges, C. Anthuber, D. Dian, M. Kolben, C. Scholz, T. Weißenbacher</i>	75
Operativer Zugangsweg	75
Lymphonodektomie	76
Sentinel-Lymphonodektomie	76
Radikale Hysterektomie	77
Erhalt der endokrinen Funktion – fertilitätserhaltende Operation	78
Stadienadaptierte Therapie	79
FIGO-Stadium IA1	80
FIGO-Stadium IA2	80
FIGO-Stadium IB1 und IB2	80
FIGO-Stadium IIA	81
FIGO-Stadium IIB, IIIA/B	81
FIGO-Stadium IVA/B	81
Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie	81

Radioonkologische Behandlung des Zervixkarzinoms

<i>A. Gaasch, K. Borm, S. Corradini</i>	85
Primäre Radiochemotherapie	85
Diagnostik vor primärer Strahlentherapie	85
Indikation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (Version 2018)	86
Dosierungskonzepte bezüglich perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie ...	88
Ergebnisse der primären Strahlentherapie von Zervixkarzinomen	88
Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der definitiven Situation	89
Einflussgrößen auf den Behandlungserfolg primärer Radiochemotherapie	93
Adjuvante Radiochemotherapie	94
Diagnostik vor postoperativer Strahlentherapie	94
Indikation	94
Brachytherapie in der adjuvanten Situation	95
Simultane Chemotherapie in der adjuvanten Situation	96
Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation ...	96
Nebenwirkungen der Strahlentherapie allgemein	96
Akute Nebenwirkungen	97
Spätfolgen	97

Systemtherapie (Chemotherapie und Immuntherapie) des Zervixkarzinoms

<i>F. Trillsch, M. Pölcher, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl</i>	105
Erstlinien-Systemtherapie in der rezidierten oder metastasierten Therapiesituation ...	105
Platinhaltige Kombinationstherapie	105
Ergänzung der Kombinationstherapie mittels Bevacizumab	106
Hinzunahme einer Immuntherapie zur platinhaltigen Chemotherapie	107
Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Systemtherapie	108
Alleinige Immuntherapie des metastasierten Zervixkarzinoms	108
Erweiterung der Therapieoptionen durch das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin	108
Mono-Chemotherapie und Best Supportive Care	109

Besondere Situationen des Zervixkarzinoms

<i>A. Burges, D. Dian, C. Höß</i>	113
Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	113
Akzidentelles Zervixkarzinom	114
Neuroendokrines Zervixkarzinom	114

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung des Zervixkarzinoms

<i>I. Hims, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl</i>	117
Zentrales Zervixkarzinomrezidiv	117
Beckenwandrezidiv	117
Metastasierung	117
Epidemiologie	117
Histologie	118
Diagnostik des Zervixkarzinomrezidivs	118
Therapie des Zervixkarzinomrezidivs	119
Operation bei zentralem Rezidiv	119
Zentrales Rezidiv ohne vorherige Strahlentherapie	120
Zentrales Rezidiv mit vorheriger Strahlentherapie	121
Beckenwandrezidiv bei Patientinnen mit und ohne Vorbestrahlung	121
Chemotherapie	122
Therapie in der metastasierten Situation	122
Paraaortales Lymphknotenrezidiv	122
Fernmetastasen	123

Therapieplanung des Vulva- und Vaginalkarzinoms

<i>B. Czogalla</i>	131
Allgemeine Empfehlungen	131
Diagnostik zur Therapieplanung des Vulvakarzinoms	131
1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung	131
2. Klinische Untersuchung	131
3. Histologische Untersuchung	132
4. Apparative Untersuchung	132
Diagnostik zur Therapieplanung des Vaginalkarzinoms	132
1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung	133
2. Klinische Untersuchung	133
3. Histologische Untersuchung	133
4. Apparative Untersuchung	133

Operative Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms

<i>T. Blankenstein, C. Scholz</i>	137
Operative Therapie des Primärtumors	137
Prätherapeutische Diagnostik	137
Operationsplanung	138
Stadiengerechte operative Therapie	138
Operative Therapie der vulvären Lymphabflusswege	139
Operative Therapie der vaginalen Lymphabflusswege	142
Operative Therapie des Rezidivs	143
Malignes Melanom	144

Radioonkologische Behandlung des Vulvakarzinoms

<i>K. Borm, A. Gaasch, S. Corradini</i>	147
Stadium I und II	147
Primäre Radio(chemo)therapie	147
Postoperative Radio(chemo)therapie	147
Dosiskonzept postoperative Strahlentherapie des Tumorbetts	148
Stadium III (N+)	148
Postoperative Radio(chemo)therapie	148
Stadium IVA (T3–T4)	149
Definitive Radio(chemo)therapie	149

Radioonkologische Behandlung des Vaginalkarzinoms

<i>K. Borm, A. Gaasch, S. Corradini</i>	153
Primäre Strahlentherapie	153
VAIN 3	153
FIGO-Stadium I	153
FIGO-Stadium II und III	153
Kombinierte Radiochemotherapie	154
(Neo-)Adjuvante Therapie	154
Rezidivtherapie	154
Dosierungskonzepte der Strahlentherapie	154

Chemotherapie und Immuntherapie beim metastasierten oder rezidierten inoperablen Vulva- und Vaginalkarzinom

M. Pölcher, F. Trillsch, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl 157

Besondere Situationen des Vulva- und Vaginalkarzinoms

T. Blankenstein, T. Weißenbacher 161

Neuroendokrines Karzinom 161

Karzinom in der Schwangerschaft 161

Vulvakarzinom 161

Vaginalkarzinom 162

Karzinom bei Kinderwunsch 162

Strahlenschäden am Ovar 163

Strahlenschäden am Uterus 163

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung des Vulva- und Vaginalkarzinoms

D.-M. Burgmann, C. Seifert, A. Scharl (unter Vorarbeit durch P. Hantschmann, P. Schaffer, H. Sommer, H. Lindner, A. Wuttge-Hannig) 165

Diagnostik und Therapieplanung 166

Vulvoperineales Rezidiv 166

Inguinofemorales Lymphknotenrezidiv 167

Fernmetastasen 167

Komplementäre und alternative Medizin

A. Scharl 169

Nachsorge

H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl 175

Medizinische Nachsorge 176

Zwischenanamnese 177

Genitalbereich 178

Nachsorge nach Strahlentherapie 181

HPV-Impfung nach Zervixkarzinom 182

Informationsdefizite 182

Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender 182

Rehabilitation 183

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe 185

Krebsberatungsstellen – eine Auswahl von Adressen im Großraum München 189

**Zugriff auf alle neuen
Manuale**

**Einfach Suchen, Lesen,
Bearbeiten**

**Video-Aufzeichnung
der letzten Symposien**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Manuale Online

Hier geht es zum **Portalguide**, der die Funktionen von Manuale Online erklärt. Sie finden ihn auch im Menü unter „Themen“. In der mobilen Version finden Sie das Menü rechts oben, dargestellt durch drei horizontale schwarze Balken.

Datenbank für interdisziplinäre Projektgruppen

Manuale Online ist die Datenbank des Zuckschwerdt Verlags für Hämatologen und Onkologen des Tumorzentrums München. Sie dient der Erstellung, Verwaltung und Publikation der Blauen Manuale.

- Manuale Online ermöglicht den Projektgruppen des TZM
 - sich untereinander zu verbinden
 - Online und Offline Nachschlagen, Lesen und Bearbeiten
 - Hohe Aktualität

Mit Manuale Online können Anwender ihre Inhalte gemeinsam erstellen, verwalten, publizieren.

Manuale Online bietet

- einen einheitlichen Zugang auf sämtliche Inhalte aller neuen Manuale
- Suchmöglichkeiten nach Band, Artikel, Verfasser, Schlagwort
- Ausdruck-Funktionen
- Download-Optionen auf den eigenen Rechner



LOGIN

Sie sind als Benutzer Testzugang eingeloggt.

[Abmelden](#)

► Zugang über die TZM-Website:
**[www.tumorzentrum-muenchen.de/
aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)**
direkt: **www.blaue-manuale.de**

Epidemiologie der Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome

A. Schlesinger-Raab, G. Schubert-Fritschle, K. Halfter

Schlagwörter

Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Gesamtüberleben • relatives Überleben • Zeit bis Progression • Überleben ab Progression

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten

Weltweit ist das Zervixkarzinom immer noch der vierthäufigste bösartige Tumor der Frau (nach den Diagnosen Brust-, Darm- und Lungenkrebs) mit über 600 000 Neuerkrankungen pro Jahr und einem Anteil von 6,5 % an allen Krebsneuerkrankungen. Bei der Mortalität bedeutet das mehr als 340 000 am Zervixkarzinom Verstorbene mit einem Anteil von 7,7 % an allen weiblichen Krebstoten im Jahr. Die altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard) beträgt 13,3, die Mortalität 7,3 Fälle pro 100 000 Frauen für das Jahr 2020. Länder mit einem niedrigen „Human Development Index“, viele davon in Afrika, sind deutlich häufiger betroffen [1]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich entsprechend der Schätzungen der WHO. Bei Betrachtung der altersstandardisierten Raten (ASR), die einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Ländern ermöglichen, werden die deutlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Regionen erkennbar.

In Deutschland werden Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene weiterhin geschätzt, weil eine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung noch nicht ganz realisiert ist. Die aktuellsten Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2019 vor. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und das Robert Koch-Institut (RKI) geben 4 575 Neuerkrankungsfälle und 1 597 durch ein Zervixkarzinom bedingte Sterbefälle an. In Deutschland hat das Zervixkarzinom damit eine vergleichsweise geringe Inzidenz und steht mit 1,9 % an vierzehnter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen bei der Frau, das mediane Erkrankungsalter liegt mit 55 Jahren recht niedrig [2].

Deutlich geringere Erkrankungszahlen für das Jahr 2020 werden weltweit für das Vulvakarzinom (n = 45 240) und das Vaginalkarzinom (n = 17 908) berichtet [1]. Die Zahl Verstorbener liegt bei 17 427 bzw. 7 995 Frauen. In Deutschland werden für das Vulva- und Vaginalkarzinom für 2019 3 293 und 493 Neuerkrankungen geschätzt. Sie machen damit lediglich 1 % und 0,2 % aller Krebserkrankungen der Frau aus. Ihr Anteil an den Todesfällen ist genauso groß. Mit 73 und 74 Jahren liegt das mediane Erkrankungsalter hoch. Weitere Parameter sind der Tabelle 2 zu entnehmen [2–4].

Die Erkrankungsraten für das Zervixkarzinom weisen in Deutschland weiterhin einen rückläufigen Trend auf. Seit Beginn des Jahres 1999 ist die Inzidenz von etwa 12/100 000 auf unter 9/100 000 (ASR Europa) gesunken. Auch die Mortalität ist in

Zervixkarzinom weltweit vierthäufigster bösartiger Tumor der Frau

Vulva- und Vaginalkarzinom treten deutlich seltener auf

diesem Zeitraum weiterhin gesunken, von knapp unter 4/100 000 auf unter 3/100 000. Beim Vulvakarzinom fand sich von 1999 bis 2019 ein Anstieg der Inzidenz von 2,6 auf 4,4/100 000. Die Inzidenz des Vaginalkarzinoms bleibt unverändert niedrig [2].

Tabelle 1 Rohe und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität für Malignome von Zervix (C53), Vulva (C51) und Vagina (C52) im internationalen Vergleich (N/100 000 Frauen/Jahr)

Region ^a	Zervix (C53)				Vulva (C51)				Vagina (C52)			
	Inzidenz N/100 000/ Jahr		Mortalität N/100 000/ Jahr		Inzidenz N/100 000/ Jahr		Mortalität N/100 000/ Jahr		Inzidenz N/100 000/ Jahr		Mortalität N/100 000/ Jahr	
	roh	ASR	roh	ASR	roh	ASR	roh	ASR	roh	ASR	roh	ASR
Welt	15,6	13,3	8,8	7,3	1,2	0,85	0,45	0,3	0,46	0,36	0,21	0,16
„HDI low“	16,6	27,2	11,4	19,8	0,7	1,1	0,41	0,72	0,27	0,45	0,17	0,29
„HDI medium“	16,1	16,5	10,0	10,4	0,49	0,52	0,24	0,26	0,6	0,63	0,3	0,31
„HDI high“	16,7	12,7	9,0	6,5	0,72	0,5	0,27	0,18	0,3	0,22	0,12	0,09
„HDI very high“	12,5	9,1	5,4	3,1	3,3	1,4	1,1	0,37	0,69	0,33	0,26	0,1
Afrika	17,5	25,6	11,4	17,7	0,77	1,1	0,43	0,66	0,30	0,45	0,16	0,26
Asien	15,5	12,7	8,8	7,1	0,54	0,41	0,21	0,16	0,43	0,34	0,20	0,16
Latein-amerika	17,9	14,9	9,5	7,6	1,2	0,84	0,42	0,27	0,43	0,33	0,15	0,10
Nord-amerika	8,0	6,1	3,4	2,1	3,8	1,9	0,94	0,36	0,87	0,44	0,25	0,10
Europa	15,0	10,7	6,7	3,8	4,3	1,7	1,7	0,51	0,76	0,33	0,33	0,11
Deutschland	11,0	7,6	4,9	2,2	9,2	3,6	2,7	0,71	1,3	0,47	0,46	0,13

Absolute und relative Häufigkeiten von Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar.

Um Vergleichbarkeit zu erreichen, werden die Raten daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet und beziehen sich somit auf 100 000 Personen einer zugrundeliegenden Standardbevölkerung

(z. B. die standardisierte Weltbevölkerung mit einem im Vergleich zu Deutschland höheren Anteil an Personen in den jüngeren Altersgruppen).

^a Cancer Today, Globocan 2020 unter <https://gco.iarc.fr/today/home>.

HDI Human development index: Maßzahl, die die Lebenserwartung bei Geburt, die durchschnittliche Schulbildung und das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf der Bevölkerung eines Landes berücksichtigt.

ASR: Age-Standardised Rate (hier Weltstandard).

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen

Inzidenz Deutschland 2019	Zervix (C53)	Vulva (C51)	Vagina (C52)
Jährliche Neuerkrankungen ^a	4 575	3 293	493
Anteil an allen weiblichen Krebserkrankungen ^a	1,9 %	1,0 %	0,2 %
Rohe Inzidenz (N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	10,9	7,8	1,2
Inzidenz (ASR Europa: N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	9,2	4,4	0,6
Inzidenz (ASR Welt: N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	7,3	3,1	0,4
Mittleres Erkrankungsalter in Jahren (Median) 2018 ^b	55	73	74 ^c
Mortalität Deutschland 2019			
Jährliche Sterbefälle ^a	1 597	1 016	192
Anteil an allen weiblichen krebbedingten Sterbefällen ^a	1,5 %	1,0 %	0,2 %
Rohe Mortalität (N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	3,8	2,4	0,5
Mortalitätsrate (ASR Europa: N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	2,5	1,0	0,2
Mortalitätsrate (ASR Welt: N/100 000 Frauen/Jahr) ^a	1,9	0,6	0,1
Mittleres Sterbealter in Jahren (Median) 2019 ^b	65	81	80 ^c
Überleben			
Overall Survival fünf/zehn Jahre (%) 2017–2018 ^b	62/55	63/49	42/28 ^d
Relative Survival fünf/zehn Jahre (%) 2017–2018 ^b	65/61	73/68	48/38 ^d

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten. Das relative Überleben (Relative Survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben und berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben/Overall Survival) und erwartetem Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

^a Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI: direkte Abfrage von www.krebsdaten.de

^b GEKID und Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI: Krebs in Deutschland für 2017/2018

^c TRM epidemiologische Auswertung 1998–2020 vom 20.12.2021 (ICD10 C52: Vaginalkarzinom, Inzidenz und Mortalität unter https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)

^d TRM epidemiologische Auswertung 1998–2020 vom 03.01.2022 (ICD10 C52: Vaginalkarzinom, Survival unter https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)

ASR: Age Standardised Rate (siehe Erläuterung in Tabelle 1)

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 immer wieder vergrößert. Ausgehend von den beiden Universitätskliniken und dem Stadtgebiet München wurde die Dokumentation kontinuierlich auf die umliegenden Landkreise ausgedehnt. Von 1998 bis 2020 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen in einer Region mit mittlerweile insgesamt 5,16 Mio. Einwohnern erreicht worden [5].

In Abbildung 1 wird das Erkrankungsrisiko für Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome in den jeweiligen Altersgruppen durch die altersspezifischen Inzidenzraten (Linien) beschrieben. Von der altersspezifischen Inzidenz ist die ebenfalls dargestellte Altersverteilung (Säulen) zu unterscheiden, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Sie ergibt sich aus dem Erkrankungsrisiko und der Anzahl der im jeweiligen Altersintervall lebenden Frauen. Erkennbar ist für das Zervixkarzinom ein Anstieg der altersspezifischen Inzidenz (und auch des prozentualen Anteils) mit zunehmendem Alter bis zur Gruppe der 40- bis 44-Jährigen auf 19/100 000/Jahr. In den höheren Altersgruppen sinkt die Inzidenz bis auf 10,7/100 000/Jahr bei den 75–79-Jährigen, um dann wieder etwas anzusteigen. Das Erkrankungsrisiko für Vaginalkarzinome steigt zwar mit zunehmendem Alter, bleibt aber auch in der Altersgruppe der 80–84-Jährigen bei 5,1/100 000/Jahr. Beim Vulvakarzinom steigt das Risiko hingegen deutlich mit zunehmendem Alter an und erreicht bei den 70–74-Jährigen ein ähnlich hohes Risiko wie das Zervixkarzinom, 11,9/100 000/Jahr. Während das Risiko für ein Zervixkarzinom in der höchsten Altersgruppe 15,1/100 000/Jahr beträgt, steigt es beim Vulvakarzinom auf 26,3/100 000/Jahr.

Das Auftreten der hier betrachteten gynäkologischen Tumoren ist altersabhängig unterschiedlich.

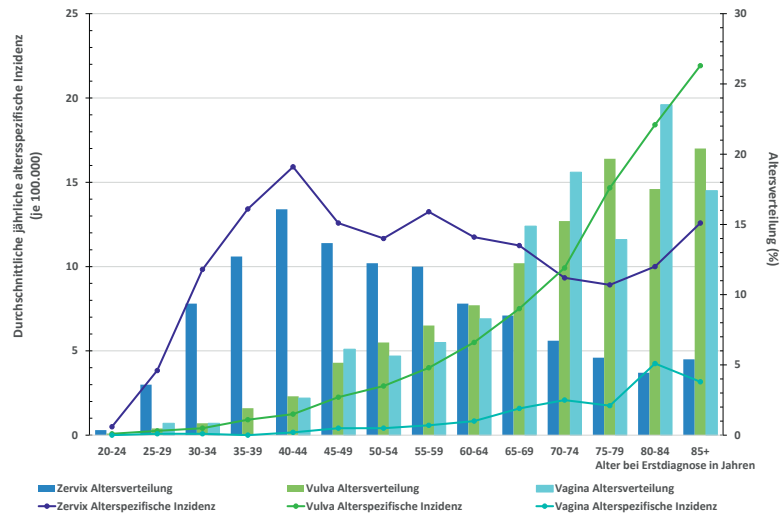


Abbildung 1 Invasive Karzinome inkl. DCO-Fälle, 2007–2020 (Zervix n = 3452, Vulva n = 1612, Vagina n = 275)

Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Prognosefaktor Alter in Abhängigkeit vom Stadium. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT, pN,

cN und M erstellt. Über die Hälfte aller Zervixkarzinome wurden im Stadium IA (18,6 %) oder IB (33,7 %) diagnostiziert. Bei 11,4 % der Patientinnen wurden primäre Fernmetastasen festgestellt. Mit steigendem Stadium geht eine Erhöhung des im Vergleich sehr niedrigen, mittleren Alters von 52,7 bzw. 50,2 Jahre (Mittelwert bzw. Median) bei Diagnose einher. Patientinnen mit Stadium IA sind im Median 40,9 Jahre alt, solche mit primärem M1 sind 58,3 Jahre alt. Patientinnen mit Vulva- und Vaginalkarzinom sind im Median mehr als 20 Jahre älter.

Tabelle 3 Stadium und Alter (epidemiologische Auswertung der Region 1998–2020, Stand 16.11.2021)

Stadium	C53 Zervixkarzinom 1998–2020 Alter in Jahren				Stadium	C51 Vulvakarzinom 2010–2020 Alter in Jahren				C52 Vaginalkarzinom 1998–2020 Alter in Jahren			
	n	%	MW	Median		n	%	MW	Median	n	%	MW	Median
IA	915	18,6	43,2	40,9	I	999	55,9	69,3	71,9	73	29,2	66,5	69,6
IB	1659	33,7	48,7	45,8									
II	889	18,1	56,7	55,8	II	268	15,0	75,6	78,8	61	24,4	68,9	68,1
III	337	6,8	62,6	62,5	III	338	18,9	72,2	75,2	45	18,0	71,5	74,6
IVA	183	3,7	63,8	62,5	IVA	87	4,9	73,6	76,0	34	13,6	73,5	75,4
IVB (M1)	561	11,4	58,8	58,3	IVB (M1)	94	5,3	72,4	74,4	37	14,8	70,9	70,0
k.A.	378	7,7	60,9	60,7	k.A.	130	NA	NA	NA	88	NA	NA	NA
Gesamt	4922	100	52,7	50,2	Gesamt	1916	100	71,2	74,3	338	100	71,1	73,3

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt.

k.A. keine Angabe

MW Mittelwert

NA nicht berechnet

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Histologie auf die Stadien. Beim Zervixkarzinom finden sich zu 75 % Plattenepithelkarzinome (PEC), wobei der Anteil je nach Stadium zwischen 66,4 und 86,3 % variiert. Bei Stadium IVB, also mit primärem M1, beträgt der Anteil an Adenokarzinomen 21,4 %, bei Stadium IB sogar 24,4 %. Bei Vaginalkarzinomen ist der Anteil der PEC mit 83,5 % noch höher, sogar 94,5 % im Stadium I. Insgesamt 97,1 % beträgt er bei Vulvakarzinomen.

Tabelle 4 Stadium und Histologie (epidemiologische Auswertung der Region 1998–2020, Stand 16.11.2021)

Stadium	C53 Zervixkarzinom 1998–2020 Histologie %				Stadium	C51 Vulvakarzinom 2010–2020 Histologie %				C52 Vaginalkarzinom 1998–2020 Histologie %			
	n	PEC	Adeno- Ca	Sonst.		n	PEC	Sonst.	n	PEC	Adeno- Ca	Sonst.	
IA	915	83,4	13,1	3,5	I	728	98,1	1,9	73	94,5	4,1	1,4	
IB	1659	68,9	24,4	6,8									
II	889	77,6	16,5	6,0	II	44	93,2	6,8	60	86,7	10,0	3,3	
III	337	86,3	10,4	5,4	III	207	97,6	2,4	54	82,2	6,7	11,1	
IVA	183	86,3	8,8	5,0	IVA	49	93,9	6,1	34	79,4	8,8	11,8	
IVB (M1)	561	66,4	21,4	12,2	IVB (M1)	65	89,2	10,8	37	62,2	18,9	18,9	
Gesamt	4544	75,0	18,5	6,4	Gesamt	1093	97,1	2,9	249	83,5	8,8	7,6	
Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. I A, keine Angabe PEC Plattenepithelkarzinom Adeno-Ca Adenokarzinom Sonst. Sonstige Karzinome (bei C51 auch Adeno-Ca)													

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Prognosefaktoren „primär M1“, Lymphknotenbefall, Grading, Lymphinvasion, Veneninvasion und Residual-Status in Abhängigkeit von pT für operierte Patientinnen mit Zervixkarzinom. Insgesamt zeigt sich mit höherem pT auch ein höherer Anteil an Patientinnen mit primärer Fernmetastasierung, Lymphknotenbefall, Grading G3, Lymph- oder Veneninvasion (L1, V1). Bei pT1a finden sich in 0,3 % der Fälle M1 und in 2,6 % pN+, in 5 % ein L1-Status und in 0,2 % ein V1-Status. Bei pT3 und pT4, nur 2,8 % der operierten Patientinnen, liegt der Anteil an M1 bei 29,9 und 25,8 %, der Anteil an pN+ bei 72,1 und 47,8 %. Der Anteil an R1 beträgt bei pT1a 8,3 %, bei pT1b 7,2 %, steigt jedoch bei pT2 auf 24,6 %, bei pT3 auf 47,1 % und bei pT4 auf 43,5 %.

Tabelle 5 C53 Zervixkarzinom: Prognosefaktoren in Abhängigkeit von pT (nur operierte Patientinnen, ohne neoadjuvant Behandelte, epidemiologische Auswertung der Region 1998–2020, Stand 16.11.2021, n = 3231)

pT	n	%	M1 %	pN+ %*	G3 %*	L1 %*	V1 %*	R1 %*	R2 %*
pT1a	894	27,7	0,3	2,6	23,7	5,2	0,2	8,3	0,0
pT1b	1581	48,9	1,8	15,1	45,0	28,0	4,8	7,2	0,4
pT2	668	20,7	7,2	47,6	55,4	51,8	21,9	24,6	1,6
pT3	57	1,8	29,9	72,1	62,3	54,4	14,0	47,1	11,8
pT4	31	1,0	25,8	47,8	71,0	48,4	12,9	43,5	17,4
Gesamt	3231	100	3,2	23,8	42,3	27,3	7,3	11,7	0,8

* Anteile beziehen sich auf Summe aller ohne jeweils die Gruppe derer mit fehlenden Angaben

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Stadium. Stadienspezifisch gibt es deutliche Unterschiede. Im Stadium IA werden bei 34 % der Patientinnen die Tumoren durch eine Konisation reseziert, in 65,6 % erfolgt eine weitergehende Tumoresektion. Insgesamt bekommen 18,8 % der Patientinnen eine definitive Radiotherapie, im Stadium IB 4 %, im Stadium II 23,1 % und im Stadium III und IVA fast 70%. Während in den Stadien IA und IB der Großteil der Patientinnen lediglich durch Konisation oder tumorresezierende Operation behandelt wird, erhöht sich mit höherem Stadium der Anteil der Patientinnen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten: im Stadium IB 28,7 %, im Stadium II 69,6 % und in den höheren Stadien über 70 % der Operierten. In Tabelle 7 sind die Anteile der Maßnahme „Lymphknotenentnahme“ bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom Stadium aufbereitet, wobei das Ausmaß, d. h. die Zahl der entnommenen LK, nicht näher beschrieben wird. Im Stadium IA wird bei 79 % aller Patientinnen keine operative Lymphknotendiagnostik durchgeführt, bei 3,8 % erfolgt eine Sentinel-OP, bei 17,2 % eine andere Form der Lymphonodektomie (LNE). Dieser Anteil beträgt 80,5 % im Stadium IB und 69,9 % im Stadium II.

Die Therapie des Zervixkarzinoms variiert stadienabhängig.

Tabelle 6 C53 Zervixkarzinom: Therapie in Abhängigkeit vom Stadium (epidemiologische Auswertung der Region 1998–2020, Stand 16.11.2021, n = 4363)

Stadium			Konisation	OP		RCTX	Sonst.
				Gesamt	davon mit R(C)TX		
	n	%	%	%	%	%	%
IA	903	20,7	34,0	65,6	2,4	0,1	0,3
IB	1646	37,3	3,7	90,9	28,7	4,0	1,7
II	867	19,9	1,1	73,2	69,6	23,1	2,5
III	305	7,0	3,3	22,6	72,5	69,8	4,3
IVA	161	3,7	3,1	23,0	70,3	69,6	4,4
IVB (M1)	481	11,0	6,7	25,8	71,0	47,0	20,6
Gesamt	4363	100	9,7	42,8	43,8	18,8	3,9

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Die Kategorie ‚Sonstiges‘ beinhaltet unter anderem Chemotherapie, fehlende Angabe oder die Ablehnung jeglicher Therapie durch die Patientin.
R(C)TX: Radio(chemo)therapie, Sonst.: Sonstiges.

Die Therapie von Vulva- und Vaginalkarzinom wird in Tabelle 8 ebenfalls in Abhängigkeit vom Stadium beschrieben. Beim Vulvakarzinom werden insgesamt 90 % der Patientinnen operiert, davon werden 19 % zusätzlich bestrahlt. In Stadium I werden 93,9 % nur operiert, dazu noch 4,8 % operiert und bestrahlt. In Stadium III hingegen werden jeweils 43–44 % nur operiert bzw. operiert und bestrahlt. Bei Vaginalkarzinom wird neben der alleinigen Operation mit 25,6 % und der OP mit Bestrahlung mit 22,9 % auch ein erheblicher Teil der Patientinnen (45,4 %) einer definitiven Radio(chemo)therapie unterzogen.

Tabelle 7 C53 Zervixkarzinom: Lymphknotenentnahmen in Abhängigkeit vom Stadium (epidemiologische Auswertung der Region 1998–2020, Stand 16.11.2021, n = 4544)

Stadium			Keine LNE	Sentinel	LNE
			%	%	
	n	%			
IA	915	20,1	79,0	3,8	17,2
IB	1659	36,5	11,6	7,8	80,5
II	889	19,6	24,3	5,9	69,9
III	337	7,4	76,6	5,0	18,4
IVA	183	4,0	78,1	5,5	16,4
IVB (M1)	561	12,4	67,7	6,4	25,9
Gesamt	4544	100	42,1	6,1	51,7

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Lymphknoten-OP mit weniger als zehn entfernten Lymphknoten finden sich in der Kategorie ‚selektiv‘.
LNE: Lymphonodektomie, Sonst.: Sonstiges.

Tabelle 8 C51 Vulvakarzinom und C52 Vaginalkarzinom: Therapie in Abhängigkeit vom Stadium (epidemiologische Auswertung der Region 2010–2020, n = 1073 bzw. 1998–2020, n = 227, Stand 16.11.2021)

Stadium	C51 Vulvakarzinom 2010-2020 Therapieverfahren %				C52 Vaginalkarzinom 1998-2020 Therapieverfahren %				
	n	OP+			n	OP+			
		OP	R(C)TX	Sonst.		OP	R(C)TX	R(C)TX	Sonst.
I	725	93,9	4,8	1,2	66	36,4	33,3	28,8	1,5
II	42	64,3	19,1	16,7	59	23,7	18,6	54,2	3,4
III	201	43,3	44,3	12,4	42	21,4	23,8	45,2	9,5
IVA	45	6,7	11,1	82,2	28	32,1	14,3	42,9	10,7
IVB (M1)	60	25,0	23,3	51,7	32	6,3	15,6	65,6	12,5
Gesamt	1073	75,8	14,1	10,2	227	25,6	22,9	45,4	6,2

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Die Kategorie ‚Sonstiges‘ beinhaltet unter anderem Chemotherapie, fehlende Angabe oder die Ablehnung jeglicher Therapie durch die Patientin.
R(C)TX: Radio(chemo)therapie, Sonst.: Sonstiges.

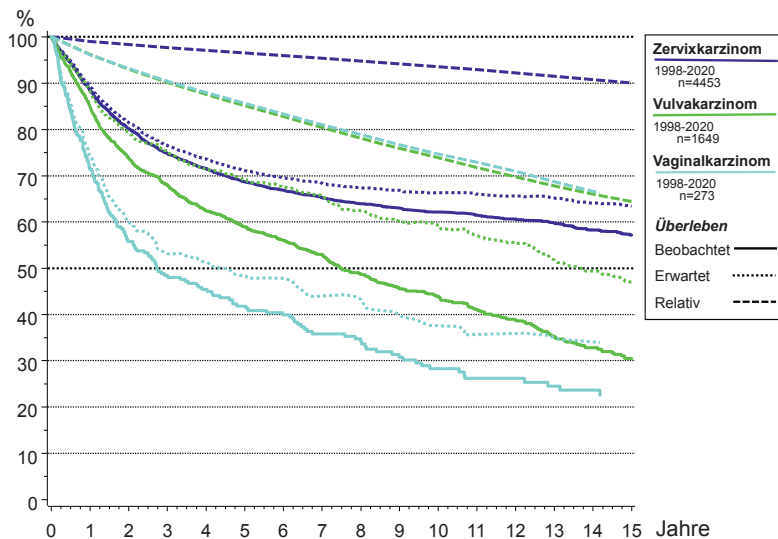


Abbildung 2 Gesamtüberleben, relatives und erwartetes Überleben (1998–2020, C53 n = 4453, C51 n = 1649, C52 n = 273).

Auch die folgenden Survivalanalysen beruhen auf den populationsbezogenen Erhebungen des TRM aus den Jahren 1998–2020. In die Analysen wurden allerdings nur Patientinnen einbezogen, die ein Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinom als alleinigen Ersttumor hatten. Abbildung 2 zeigt jeweils Survivalkurven für das beob-

achtete bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival), das relative ($\approx$ tumorspezifische) und das erwartete Überleben. Das relative Überleben gilt als Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Geburtskohorte, Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Es zeigt sich, dass aufgrund der ähnlich fortgeschrittenen Altersstruktur bei Vulva- und Vaginalkarzinom das erwartete Überleben ähnlich ist. Das erwartete 15-Jahres-Überleben liegt bei etwa 65 %. Die deutlich jüngere Zervixkarzinom-Kohorte hat hingegen ein erwartetes 15-Jahres-Überleben von 90 %. Das Vaginalkarzinom hat mit 41,8 und 28,2 % das schlechteste 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben, das Vulvakarzinom hat trotz gleicher Altersstruktur der Kohorte eine bessere Prognose mit 59,0 und 43,9 %. Die beste Prognose zeigt das Zervixkarzinom, mit einem 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben von 68,7 und 62,1 %. Schaut man nun auf das relative Überleben als bester Schätzer für das „tumorspezifische“ Überleben, zeigt sich, dass das relative 5-Jahres-Überleben für das Zervixkarzinom mit 71,1 % nur geringfügig besser ist als bei Vulvakarzinom mit 69,2 %.

Deutlicher wird bei Stratifizierung nach Altersgruppen unter alleiniger Berücksichtigung der Älteren (60–69 J., ≥ 70 J., ≥ 80 J.), dass das Zervixkarzinom bei Frauen ab 70 Jahren die schlechteste Prognose hat (siehe Abb. 3). Patientinnen ab 70 Jahren mit Vaginalkarzinom haben ein relatives 5-Jahres-Überleben von 43,8 %, mit Zervixkarzinom von 39,6 %. Die beste Prognose haben Patientinnen mit Vulvakarzinom: mit 70–79 Jahren bei Erstdiagnose beträgt das relative 5-Jahres-Überleben 69,0 %, bei ≥ 80 Jahren noch 49,7 %.

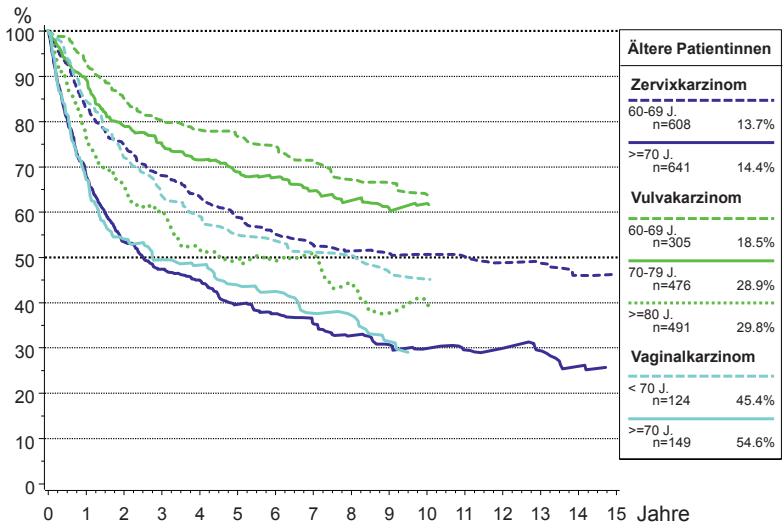


Abbildung 3 Relatives Überleben in höheren Altersgruppen (C53 n = 1249, C51 n = 1272, C52 n = 273)

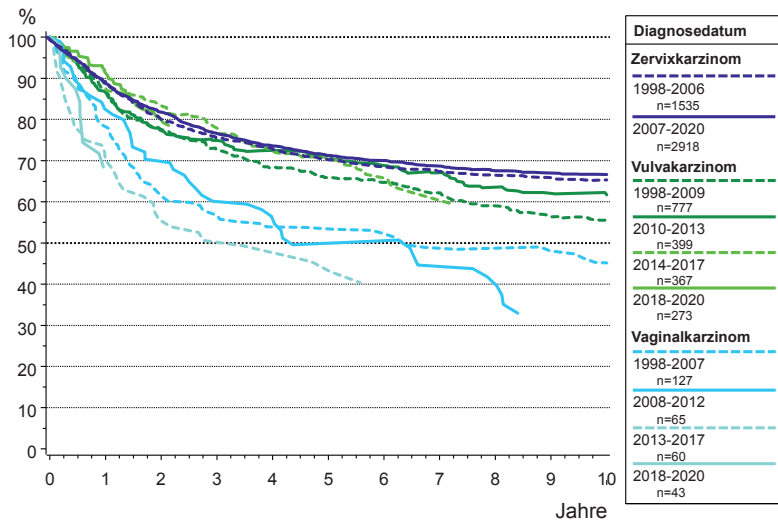


Abbildung 4 Relatives Überleben stratifiziert nach Erstdiagnosezeiträumen (1998–2020)

Abbildung 4 verdeutlicht, dass sich die relativen Überlebensraten im Zeitraum 1998–2020 nicht nennenswert verbessert haben.

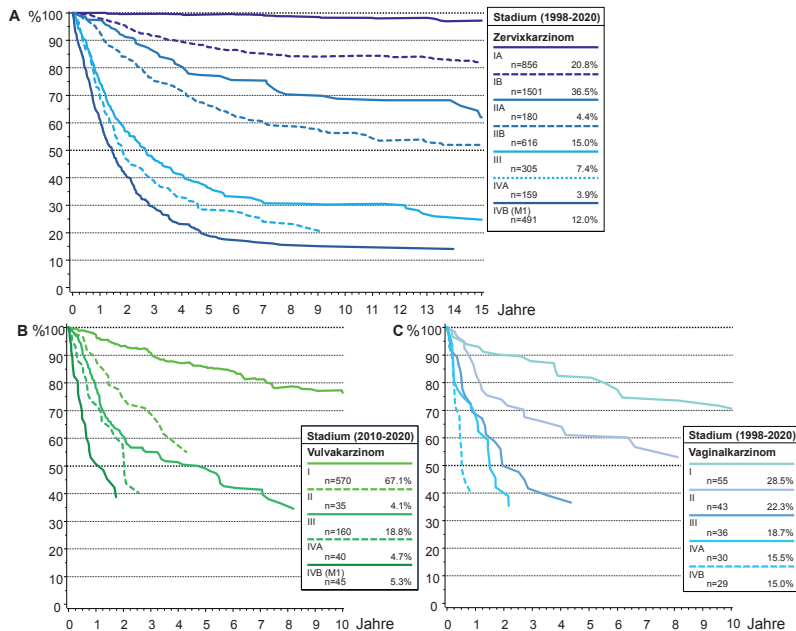


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Stadium (**A** 1998–2020, C53 n = 4 108, **B** 2010–2020, C51 n = 850, **C** 1998–2020, C52 n = 193)

Abbildung 5 präsentiert das relative Überleben stratifiziert nach Stadium. Aufgrund der kleinen Fallzahlen für Vaginal- und Vulvakarzinom sind für diese Tumoren

ren nur 10 Jahre aufbereitet. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Mehr als ein Drittel der Patientinnen mit Zervixkarzinom wird im Stadium IB diagnostiziert mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 88,6 %. Zwei Drittel der Vulvakarzinompatientinnen haben ein Stadium I mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 86 %, beim Vaginalkarzinom mit Stadium I sind das 82 %, wobei nur 28,5 % der Patientinnen in diesem kleinen Stadium diagnostiziert werden.

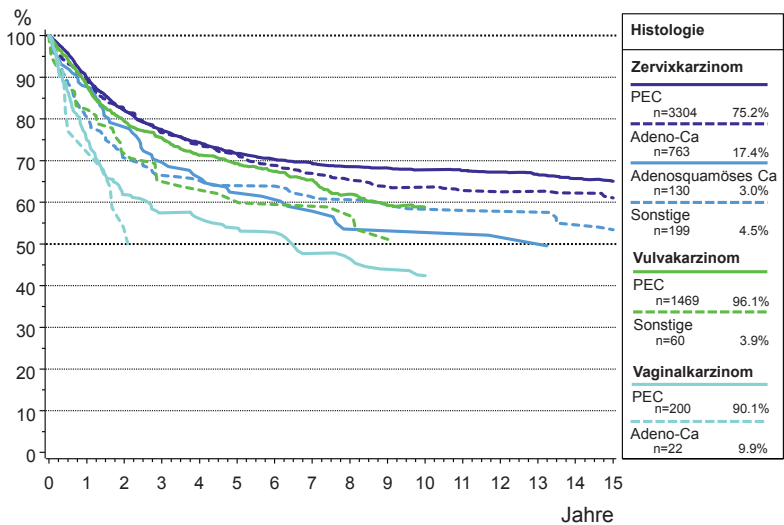


Abbildung 6 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie (1998–2020, C53 n = 4396, C51 n = 1529, C52 n = 222, PEC Plattenepithelkarzinom)

Plattenepithelkarzinome (PEC) haben eine etwas bessere Prognose

Abbildung 6 zeigt das relative Überleben in Abhängigkeit von der Histologie. Das deutlich häufiger diagnostizierte Plattenepithelkarzinom (PEC) zeigt hier bei allen Tumorentitäten eine etwas bessere Prognose als das Adenokarzinom (Adeno-Ca). Dieser Unterschied beim Zervixkarzinom ist erst ab 6 Jahren zu sehen mit einem relativen 10-Jahres-Überleben von 68 % vs. 64 %, während adenosquamöse und sonstige Karzinome von Anfang an eine etwas schlechtere Prognose haben, wobei sie aber weniger als 10 % der Zervixkarzinome ausmachen.

Die Zeit bis zur ersten Progression variiert abhängig von Tumor und Stadium.

Die Zeit bis zur 1. Progression (Time to Progression) für alle primären M0-Patientinnen und in Abhängigkeit vom Stadium geht aus Abbildung 7 hervor. Die Kurven zeigen die kumulative Inzidenz (CI) bis zur Progression und berücksichtigen den Tod als konkurrierendes Ereignis. In dem primär nichtmetastasierten (M0-)Kollektiv beträgt die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Auftreten irgendeiner ersten Progressionen (lokoregionäres Rezidiv, Metastase oder unspezifische Progression) nach Zervixkarzinom 27,6 % (5-Jahres-CI für Lokalrezidive 10 %, für Fernmetastasen 17,7 %), sie differiert je nach Stadium zwischen 2,9 % bei IA, 18,6 % bei IB, 38 % in Stadium II, 67,1 % in Stadium III und 79,4 % in Stadium IVA. Beim Vulvakarzinom ist bei primärem M0 nach 5 Jahren mit 35,1 % Progressionen zu rechnen (5-Jahres-

CI für Lokoregionäre Rezidive 25,7 %, für Fernmetastasen 16,2 %), beim Vaginalkarzinom mit 35,5 % Progressionen (5-Jahres-CI für Lokoregionäre Rezidive 20,9 %, für Fernmetastasen 27,6 %).

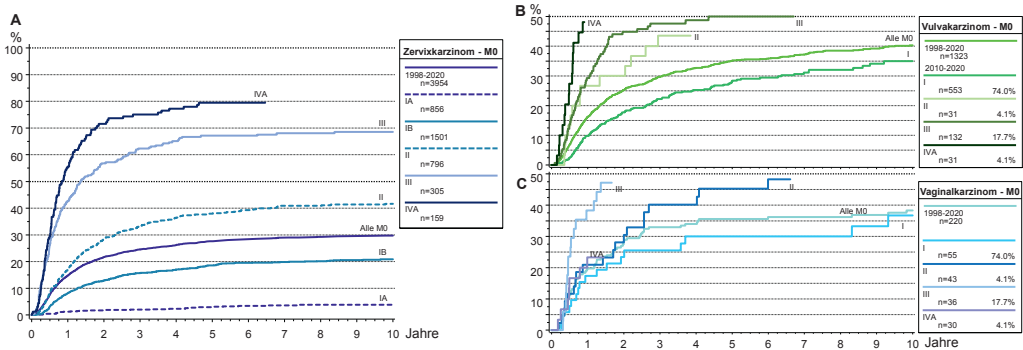


Abbildung 7 Zeit bis Progression (kumulative Inzidenz) bei primärem M0 gesamt und stratifiziert nach Stadium (1998–2020, A C53 n = 3954, B C51 n = 1323, C C52 n = 220)

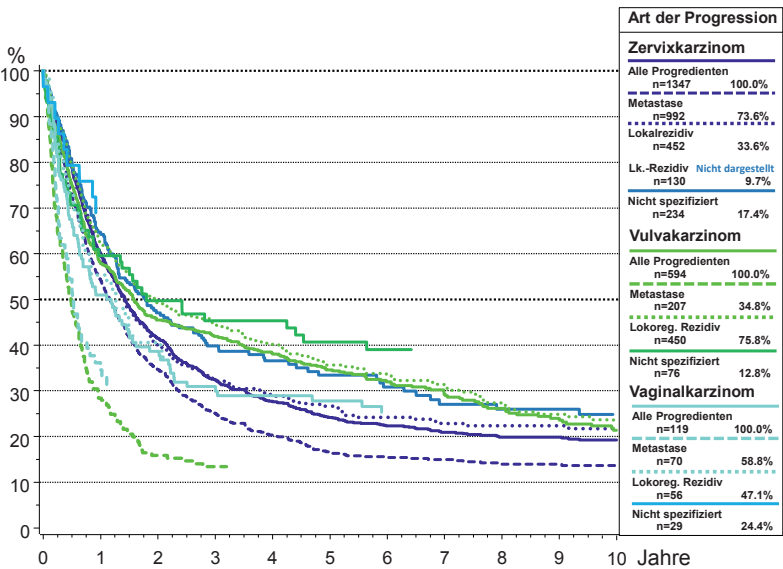


Abbildung 8 Gesamtüberleben ab Progression nach Art der Progression (C53 n = 1347, C51 n = 594, C52 n = 119)

Abbildung 8 zeigt das Gesamtüberleben ab erster Progression nach Art der Progression. Insgesamt liegt das mediane Überleben ab Progression bei Zervixkarzinom bei 16 Monaten, bei Vulvakarzinom bei 18 Monaten und bei Vaginalkarzinom bei 14 Monaten. Ab Fernmetastasierung beträgt es bei Zervixkarzinom 14 Monate, bei Vulva- und Vaginalkarzinom noch etwa 6 Monate.

Zusammenfassung

- Das Zervixkarzinom ist zwar weltweit die vierthäufigste Tumorerkrankung der Frau, Inzidenz und Mortalität sind in Deutschland mit 7,3/100 000 bzw. 1,9/100 000 (ASR Welt) jedoch vergleichsweise niedrig und seit Jahrzehnten sinkend. Dies könnte ein Effekt der Früherkennung sein, der sich eventuell durch HPV-Diagnostik und -Impfung weiter ausbauen lässt.
- Das Vulva- und das Vaginalkarzinom sind mit einer Inzidenz von 3,1/100 000 und 0,4/100 000 (ASR Welt) noch seltener.
- Das mediane Erkrankungsalter ist bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in Deutschland mit 55 Jahren niedrig, liegt in der Region Oberbayern sogar bei 50,2 Jahren. Patientinnen mit Vulva- und Vaginalkarzinom sind hingegen mit 73 und 74 Jahren bei Erstdiagnose im Median fast 20 Jahre älter.
- Die wichtigsten Prognosefaktoren sind beim Zervixkarzinom, aber auch beim Vulva- und Vaginalkarzinom nach wie vor die primäre Tumorgroße und der Nodalstatus.
- Über die Hälfte aller Zervixkarzinome (54,3 %) werden im Stadium IA und IB diagnostiziert.
- Das relative 5- und 10-Jahres-Überleben beträgt beim Zervixkarzinom 65 und 61 %, beim Vulvakarzinom 73 und 68 % und beim Vaginalkarzinom 48 und 38 %.
- Nach Progression, die je nach Tumorentität in 27 bis 35 % aller Fälle innerhalb von 5 Jahren zu erwarten ist, liegt das mediane Überleben zwischen 14 und 18 Monaten, bei Fernmetastasierung zwischen 6 und 14 Monaten.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F et al (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- 2 Erdmann F, Spix C, Katalinic A et al (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe ed. e.V. RKI und GeKiD, editor. Berlin 2021
- 3 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten 2023 [updated 13.09.2022. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.
- 4 Tumorregister_München_(TRM). Tumorspezifische Auswertungen: Matrix München2023 [updated 20.12.2021. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
- 5 Tumorregister_München_(TRM). Einzugsgebiet 2021 [Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>.

Krankheitsentstehung, Risikofaktoren, Prävention

F. Bergauer, I. Bohlmann, S. Sinz

Schlagwörter

Krankheitsentstehung • HP-high-risk-Viren • Risikofaktoren • Prävention • HPV-Impfung • Zervixkarzinomfrüherkennung • Vulvakarzinom • Vaginalkarzinom

Krankheitsentstehung

Das Zervixkarzinom ist in beinahe allen Fällen mit einer HP-Virus-Infektion vergesellschaftet, die DNA des humanen Papillomvirus konnte in 99,7 % aller invasiven Zervixkarzinome nachgewiesen werden [1]. Eine persistierende genitale Infektion durch bestimmt Vertreter aus der HPV-Familie ist die entscheidende Voraussetzung für die Entstehung der beiden häufigsten Typen eines Zervixkarzinoms (Plattenepithel- und Adenokarzinom) und seiner Vorstufen (CIN und ACIS) [2]. Gleiches gilt für die Entstehung der Mehrzahl der Vulvakarzinome, Vaginalkarzinome und am Anus.

persistierende genitale Infektion

Ca. 229 verschiedene Genotypen der HP-Viren sind derzeit bekannt (www.hpvcenter.se). Mehr als 40 dieser Viren können zu einer Infektion des Genitales führen. Dabei werden die genitalen HP-Viren entsprechend ihres Risikopotenzials in Hoch- und Niedrigrisikoviren eingeteilt.

Tabelle 1 Klassifizierung von HP-Viren nach Karzinogenität für den Genitalbereich laut IARC Monograph 100 B [2]

HPV-Typ	IARC Klassifizierung
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82	karzinogen, high risk
26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 85, 97	wahrscheinlich karzinogen
Gamma-, Beta-HPV	möglicherweise karzinogen
6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81	nicht klassifizierbar
	Niedrigrisiko

Nach der IARC-Klassifizierung von 2012 werden 15 HPV-Typen als karzinogen eingestuft (Tabelle 1). Für 70 % der Zervixkarzinome sind die HPV-Typen 16 und 18 verantwortlich [3]. Die Übertragung erfolgt in der Regel sexuell. Die meisten HPV-Infektionen sind transient und selbstlimitierend, 80–90 % heilen innerhalb von 1–2 Jahren aus [4]. Das gilt auch für Infektionen, die bereits zu zytologischen Auffälligkeiten geführt haben. Im Falle einer Persistenz, die 5–10 % der Patientinnen

HPV-Typen 16 und 18

betrifft, kann es zur Progression von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bis hin zu einem invasiven Karzinom kommen. Die Zeit von der Erstinfektion bis zur Entstehung eines Karzinoms beträgt durchschnittlich etwa 15 Jahre. Allerdings erkranken nur etwa 3 % der Frauen tatsächlich an einem Zervixkarzinom [5]. Das humane Papillomvirus ist weit verbreitet und infiziert Epithelzellen der Schleimhaut und verhornenden Haut. Es gehört zur Familie der Papillomaviridae, ist klein und unbehüllt. Das ikosaedrisch geformte Kapsid enthält das DNA-Genom mit etwa 7900 Basenpaaren.

Das Genom wird in 3 Regionen eingeteilt:

E6 und E7

Die long control region (LCR) enthält Kontrollelemente, die die Replikation der HPV-DNA und die Transkription der HPV-Gene regulieren. Die Region der frühen Gene (E1-8) sind für die Virusreplikation und Umprogrammierung der Wirtszelle verantwortlich. Die Gene E6 und E7 spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung HPV-assoziiierter Tumoren durch transformierende und immortalisierende Wirkung auf die Wirtszelle. Die späten Proteine (L1 und L2) als Kapsidproteine werden für die Produktion von Viruspartikeln gebraucht [6, 7].

Die Entwicklung eines HPV-assoziierten Tumors verläuft in 4 Schritten: Zunächst findet eine Infektion des Epithels mit onkogenen HP-Viren statt; in diesem Stadium der frischen, floriden Infektion werden komplette Viruspartikel abgeschilfert – es handelt sich um ein infektiöses Stadium. Persistiert die Infektion über mehrere Jahre und werden die viralen Genome im Zellkern etabliert, dann können sich Klone von epithelialen Zellen zu präkanzerösen Zellen entwickeln. Veränderungen in der Replikationskontrolle vermittelt durch E6 und E7 bewirken so eine Progression HPV-induzierter Läsionen [8, 9].

Die niedriggradigen Läsionen (CIN 1, VaIN 1, VIN 1, AIN 1) werden pathohistologisch als low-grade Veränderungen betrachtet (low-grade intraepitheliale Läsion-LSIL), die kein wesentliches Progressionsrisiko beinhalten und vielmehr Ausdruck einer floriden, transienten Infektion sind. Entsprechend sind davon abgegrenzt in den aktuellen Nomenklaturen die mäßigen und hochgradigen Dysplasien als high-grade Veränderungen (high-grade intraepitheliale Läsion-HSIL) zusammengefasst. Diese können sich zu einem Karzinom entwickeln.

Vulva und Vagina

Für die Krankheitsentstehung prämaligener und maligner Veränderungen im Bereich der Vulva und Vagina gelten die gleichen pathophysiologischen Mechanismen wie an der Cervix uteri.

Generell ist die zervikale Transformationszone – der Übergang von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel der Portiooberfläche in das Drüsengewebe des Zervikalkanals – die vulnerabelste Region im weiblichen Genitale in Bezug auf HPV-assoziierte Krankheitsentstehung. Entsprechend ist das Risiko für die Entstehung von behandlungsbedürftigen hochgradigen Dysplasien bzw. Karzinomen in Vagina/Vulva, an denen keine solche Transformationszone vorhanden ist, deutlich geringer als im Bereich der Cervix uteri; im Bereich der Vagina noch deutlich geringer als im Bereich der Vulva [10, 11].

Aufgrund der unterschiedlichen histologisch-anatomische Konfiguration ist sowohl im Bereich der Vagina als auch der Vulva eine multifokale Ausprägung der Gewebeveränderungen häufig.

Vulva-differenzierte VIN

Neben den HPV-verursachten (Prä-)Kanzerosen gilt die chronische Inflammation durch eine vulväre Dermatose (Lichen sclerosus, Lichen planus) als eine weitere Ursache für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms.

vulväre Dermatose

Die sog. differenzierte VIN (dVIN), das HPV-unabhängige Karzinom, ist von den HPV-assoziierten intraepithelialen Neoplasien zu unterscheiden. Es liegt offenbar ein unterschiedlicher Pathomechanismus vor, der im Vergleich zu den intraepithelialen HPV-assoziierten Neoplasien wesentlich weniger gut verstanden ist. Klinisch führt das Vorliegen eines langjährigen (unbehandelten) vulvären Lichen sclerosus besonders häufig zur Entwicklung einer differenzierten VIN. Mit der adäquaten Behandlung eines Lichen sclerosus kann entsprechend das Risiko für die Entwicklung einer differenzierten VIN und konsekutiv eines Vulvakarzinoms deutlich gesenkt werden.

Beim Vorliegen einer dVIN besteht ein Risiko von ca. 33 Prozent, bei der (u)VIN von ca. 20 Prozent für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms [12, 13].

Sonderform: Morbus Paget der Vulva

Ein Morbus Paget der Vulva ist insgesamt selten (ca. 1 %). Es muss zwischen einem primären Morbus Paget, einer epidermalen Neoplasie der Vulva und einem sekundären Morbus Paget unterschieden werden. Letzterer ist in bis zu 15–25 % aller Fälle mit einem Vulvakarzinom oder anderen Malignomen assoziiert (Urothelkarzinome, Rektumkarzinome und Mammakarzinome).

Vagina

Nur 1–2 % aller Genitalkarzinome der Frau entfallen auf das Vaginalkarzinom. In den meisten Fällen handelt es sich bei den malignen Tumoren der Vagina um Metastasen anderer Tumorentitäten, die entweder per continuitatem aus umgebenden Organen (Zervix, Vulva, Blase, Urethra) infiltrieren oder um lymphatisch bzw. hämatogen metastasierten Tumoren (Brust, Rectum, Niere) [14, 15, 16]. Bei rund 30 % aller Patientinnen tritt ein Vaginalkarzinom in Zusammenhang mit einem Zervixkarzinom oder einem Vulvakarzinom auf.

Risikofaktoren

Die Karzinogenese ist multifaktoriell und für die Entstehung der beschriebenen genitalen Karzinome nicht endgültig geklärt. Aufgrund der engen Assoziation der Pathogenese zur persistierenden HPV-Infektion sind die epidemiologisch bekannten Risikofaktoren solche, die mit einer Erhöhung des Risikos für eine HPV-Infektion einhergehen können.

Die frühe Kohabitarche und multiple Sexualpartner erhöhen das Risiko HPV-assoziierte Karzinome. Verglichen mit einem Partner ist das Risiko zweifach erhöht, mit 2 Partnern und mit sechs oder mehr Partnern dreifach erhöht. Findet der erste Sexualverkehr vor dem 18. Lebensjahr statt, ist das Risiko zweifach erhöht gegenüber der ersten Aktivität mit 21 Jahren [17]. Weitere Faktoren sind: ein Partner mit multiplen Sexualpartnern oder mit bekannter HPV-Infektion oder STD sowie Status nach anderen genitalen Infektionen (z. B. Chlamydien, Herpes genitalis), Status

multiple Sexualpartner

nach zervikalen, vulvären oder vaginalen Präkanzerosen (CIN, VIN, VaIN), Immunsuppression (z. B. HIV-Infektion, immunsuppressive Medikamente) [18] in der Eigenanamnese.

Rauchen

Des Weiteren gibt es auch Faktoren, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit HPV stehen: ein niedriger sozioökonomischer Status erhöht die Inzidenz und Mortalität für ein Zervixkarzinom [19, 20, 21]. Rauchen ist assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für Plattenepithelkarzinome. Das Risiko wird um nahezu 50 % erhöht, nicht aber für das Adenokarzinom [22]. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich zudem Zusammenhänge zu früher Parität (Alter bei erster Entbindung unter 20 Jahren) und Multiparität (> 3 Entbindungen). Dass eine Zirkumzision bei Männern einen für Frauen protektiven Effekt hat, ist seit vielen Jahren bekannt. Tatsächlich ist die Prävalenz für HPV bei beschnittenen Männern niedriger als bei unbeschnittenen [23]. Orale Kontrazeptiva (KOC) sind mit einem erhöhtem Risiko der Entstehung eines Zervixkarzinoms assoziiert (RR 1,9 [95 %-KI 1,69–2,13] bei ≥ 5 -jähriger Anwendung), wobei das Risiko nach Absetzen der Pille langsam abnimmt, um nach zehn Jahren wieder das von Frauen zu erreichen, die niemals ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben [24]. Der Grund, weshalb KOC zu einer Erhöhung des Risikos für ein Zervixkarzinom führen, ist nicht geklärt, vermutlich basiert der Effekt der Pille jedoch auf einem indirekten Einfluss auf die Persistenz des HPV [25]. Die hormonelle Beeinflussung durch KOC könnte die Schleimhautzellen empfänglicher für Virusinfektionen machen, die Infektabwehr schwächen oder die Mutation zur Krebsentstehung in HPV-infizierten Zellen beeinflussen. Reine Gestagenpräparate scheinen das Risiko nicht zu erhöhen [24]. Die klinische Relevanz genetischer Faktoren ist bisher unklar. Es gibt Untersuchungen zur Identifikation genetischer Variationen/Veränderungen, welche dazu führen könnten, HPV-Infektionen schlechter auszuheilen und empfänglicher für die Entwicklung eines Karzinoms zu sein, und so die Tumorentstehung beeinflussen. Zahlreiche Polymorphismen auf verschiedenen Genen scheinen einen Einfluss auf das Immunsystem, die Zytokinproduktion, die Neoangiogenese, die Tumorsuppressorgene und die Signaltransduktion zu haben [27–30].

Für vulväre Neoplasien gilt das Rauchen als wichtigster Faktor für die Entstehung einer VIN oder eines invasiven Vulvakarzinoms. In einer Analyse von 400 In-situ-Karzinomen und 110 invasiven Karzinomen betrug das relative Risiko für eine VIN 6,4 und für ein Karzinom 3,6 [31]. Bei gleichzeitiger Seropositivität für HPV 16 war das Risiko im Vergleich zu seronegativen Nichtraucherinnen (never smokers) fast 19-fach höher. In einer weiteren Studie mit 405 VIN-Läsionen waren zum Zeitpunkt der Diagnose 84 % Raucherinnen, was dem 3-Fachen der Rate in der europäischen weiblichen Normalbevölkerung entsprach [32].

Primäre Prävention

Durch die seit 2006 in Deutschland erhältliche HPV-Impfung lassen sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien (Vulva, Vagina, Anus, Oropharynx), die Entwicklung von Krebsvorstufen bis hin zum invasiven Karzinom und – im Falle des Vier- und Neunfachimpfstoffs – auch die Entwicklung von Condylomata acuminata und Larynxpapillomen verhindern.

Vier- und Neunfachimpfstoff

Für die HPV-Impfung liegt für Mädchen und seit 2018 auch für Jungen eine Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) vor (Robert Koch-Institut 2019, Abbildung 1). Im Alter von 9–14 Jahren sollen zwei Impfungen im Abstand von

mindestens fünf Monaten erfolgen. Wenn die erste HPV-Impfung im Alter von 15 Jahren oder älter verabreicht wird, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d. h. mit drei bzw. zwei Dosen) abgeschlossen sein.

HPV-geimpfte Frauen sollten weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen entsprechend der Richtlinie des organisierten Screenings (Beginn 2020) teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.

Seit 2016 ist neben den vorbestehenden Impfstoffen Gardasil® (HPV 6/11/16/18, seit 2017 nicht mehr erhältlich) und Cervarix® (HPV 16/18) ein nonavalenter Impfstoff (Gardasil 9®) verfügbar, der zusätzlich zu HPV6/11/16/18 die Typen 31/33/45/52/58 abdeckt [33] und ebenfalls für ein 2-Dosen-Impfschema bei Personen im Alter von 9–14 Jahren zugelassen ist.

Diese fünf zusätzlichen HPV-Typen werden für weitere 15–20 % aller Zervixkarzinome verantwortlich gemacht [34]. Mit der Markteinführung des neunvalenten HPV-Impfstoffs ergab sich keine Änderung der bestehenden STIKO-Impfempfehlung. Beide verfügbaren HPV-Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil 9®) können verwendet werden, um das Impfziel der Reduktion der Krankheitslast durch ein Zervixkarzinom und dessen Vorstufen zu erreichen.

Die Impfstoffe basieren auf leeren Virushüllen, die keine virale DNA enthalten, aber das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper stimuliert. Die Titer liegen über denen einer natürlichen Infektion und sind langfristig 10–20-fach höher. Die Antikörper verhindern durch Bindung an die Viruskapside eine Infektion der Epithelzellen [35].

Ein annähernd 100%iger Impfschutz vor der Entwicklung von durch HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung negativ für die HPV-Impfgenotypen waren [36]. Ein teilweiser Impfschutz von 44 % wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet.

Die übereinstimmende Einschätzung der die HPV-Impfung zulassenden und empfehlenden Stellen ist, dass alle bisher verfügbaren HPV-Impfstoffe ein hervorragendes Sicherheitsprofil und eine geringe Nebenwirkungsrate aufweisen. Beschrieben sind milde bis mittelschwere impftypische Reaktionen, die vorübergehend (< 3 Tage) sind. Diese umfassen lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle, wie Schmerz, Rötung und Schwellung, sowie systemische Symptome wie Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit [37]. In mehreren Phase II–IV-Studien kam es zu keiner Erhöhung von späten und schwerwiegenden Nebenwirkungen wie autoimmun, neurologischen oder thromboembolischen Erkrankungen. Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da die Studien nicht ausgerichtet waren auf die Untersuchung der Impfung bei Schwangeren [38]. Stillenden Frauen können die Impfstoffe verabreicht werden [39].

Daten zur Dauer des Impfschutzes liegen nicht vor. In den bisherigen Nachbeobachtungsstudien konnten keine Impfdurchbrüche registriert werden [40].

Trotzdem ist die Bereitschaft, sich impfen zu lassen, unter Mädchen wie Jungen nach wie vor nur mäßig ausgeprägt. Im Jahr 2021 lagen laut RKI die Impfquoten für eine vollständige Impfserie bei 54 % der 15-jährigen Mädchen und bei 27 % der 15-jährigen Jungen [41].

Impfschutz

Sicherheitsprofil



Abbildung 1 STIKO-Impfempfehlung aus dem „Faktenblatt zur HPV-Impfung“ (Robert Koch-Institut 2019 [42]).

sekundäre Impfung nach Konisation

Sekundäre Impfung nach Konisation

Bei einem retrospektiven Vergleich der Patientinnen aus den Studien FUTURE I+II (Vierfachimpfstoff) sowie PATRICIA (Zweifachimpfstoff) zeigte sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz der Wiedererkrankung (65 % in FUTURE und 88,2 % in PATRICIA) in der geimpften Gruppe gegenüber der Placebogruppe [43, 44].

Eine weitere retrospektive Studie konnte zeigen, dass vor allem HPV-16/18-positive Patientinnen signifikant von einer Impfung nach Konisation profitieren. Bei den non-16/18-HPV-positiven Patientinnen war der Benefit nicht mehr statistisch signifikant [45].

Die HPV-Impfung kann also im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen und empfohlen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko für Rezidive und andere HPV-induzierte Präneoplasien und Neoplasien zu vermindern [46]. Auf diesen Effekt weisen auch 3 aktuelle Metaanalysen hin [47, 48, 49].

Die Krankenkassen sind jedoch nicht verpflichtet, die Kosten für eine sekundäre Impfung zu übernehmen. Ein Antrag ist möglich.

Sekundärprävention

Zervixkarzinom

Am 23.6.1971 wurde in Deutschland das Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung eingeführt. Durch den Gemeinsamen Bundesausschluss wurden die Richtlinien weiterentwickelt, welche zu dem Beschluss vom 22.11.2018 zum primären Screening und der Abklärungsdiagnostik zur Früherkennung von Zervixkarzinomen führten. Erkenntnisse aus Metaanalysen zu randomisiert-kontrollierten Studien und Kohortenstudien unter Verwendung eines HPV-Tests vom Hochrisikotyp führten zu einer Weiterentwicklung der bisherigen Krebsvorsorge. Seit 1.1.2020 haben Frauen ab dem Alter von 20 Jahren Anspruch auf ein jährliches zytologisch basiertes Screening. Frauen ab 35 Jahren wird eine Kombinationsuntersuchung aus HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung alle drei Jahre angebo-

Screenings

ten [50]. Ziel ist eine Verbesserung der Sensitivität der Untersuchung und der Teilnahme. Die maximale durchschnittliche jährliche Teilnehmerate liegt laut einer Krankenkassenauswertung bei ca. 45 % [51].

Bei auffälligen Befundkonstellationen ist eine Vorstellung in einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde zur Abklärungskolposkopie verbindlich. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Dysplasiesprechstunde

Vulva -, Vaginalkarzinom (und Analkarzinom)

Ein Screeningverfahren existiert weder für das Vulva- oder Vaginalkarzinom noch für das Analkarzinom. Grundsätzlich erstreckt sich aber die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung auch auf die Inspektion der Vulva und der Perianalregion.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Zusammenfassung

Ursächlich für die Entstehung der Karzinome an Zervix, Vagina und Vulva ist die persistierende Infektion mit einem onkogenen HP-high-risk-Virus, welche zu einer Transformation und Progression der Wirtszelle hin zur dysplastischen Zelle/Karzinom führt.

Die Risikofaktoren sind multifaktoriell, wobei neben sozioökonomischen und genetischen Faktoren die Faktoren eine Hauptrolle spielen, welche mit einem erhöhtem Risiko für eine HPV-Infektion einhergehen (insbesondere Rauchen und Immunsuppression).

Präventiv sollte eine Impfung der Kinder im Alter von 9–14 Jahren erfolgen sowie ein Krebsfrüherkennungsprogramm zur Sekundärprävention implementiert werden.

Literatur

- 1 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12–9
- 2 IARC(2012) A Review of Human Carcinogens-Biological Agents, in IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum: 255–313
- 3 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518–27
- 4 Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ et al (2006) Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer* 119: 1623–9
- 5 Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S et al (2011) Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 103(5): 368–83
- 6 Bzhalava D, Guan P, Franceschi S et al (2013) A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* 445(1–2): 224–31
- 7 De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al (2004) Classification of Papillomaviruses. *Virology* 324(1): 17–27
- 8 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370: 890
- 9 Herfs M, Yamamoto Y, Laury A et al (2012) A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(26): 10516–21
- 10 Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH et al (2021) Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 148: 90
- 11 van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ (2005) Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97: 645
- 12 Bigby SM, Eva LJ, Fong KL et al (2016) The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol* 35: 574
- 13 Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC et al (2008) Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina; population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 122(12): 2827–34
- 14 Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH et al (2013) A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 208: 410e1–6
- 15 Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P et al (2016) Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 293: 415–9
- 16 Dunn LJ, Napier JG (1966) Primary carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 96: 1112
- 17 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2007) Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 120: 885
- 18 Frumovitz M (2016) Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestation and diagnosis. In: Goff B, Dizon DS, eds. UpToDate: Wolters Kluwer
- 19 Singh GK, Miller BA, Hankey BF et al (2003). Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, 1975–1999. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2003.
- 20 Yoo W, Kim S, Huh WK et al (2017) Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS One* 12: e0172548
- 21 Yu L, Sabatino SA, White MC (2019) Rural-Urban and racial/ethnic disparities in invasive cervical cancer in the United States, 2010–2014. *Prev Chronic Dis* 16: E70
- 22 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2006) Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 118: 1481
- 23 Castellsague X, Bosch FX, Munoz N et al (2002) Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 346: 1105
- 24 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V et al (2007) Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370: 1609–21
- 25 Vaccarella S, Herrero R, Dai M et al (2006) Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(11): 2148–53
- 26 Grimm C, Watrowski R, Baumühlner K et al (2001) Genetic variations of interleukin-1 and -6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 121: 537
- 27 Wang Q, Zhang C, Walayat S et al (2001) Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158: 330
- 28 Craveiro R, Bravo I, Catarino R et al (2012) The role of p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism in the susceptibility to cervical cancer. *DNA Cell Biol* 31: 224
- 29 Wang L, Gao R, Yu L (2012) Combined analysis of the association between p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms and cancer risk. *Mol Biol Rep* 39: 1731
- 30 Wang K, Zhou B, Zhang J et al (2011) Association of signal transducer and activator of transcription 3 gene polymorphisms with cervical cancer in Chinese women. *DNA Cell Biol* 30: 931
- 31 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al (1997) Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 89(20): 1516–23
- 32 Jones RW, Rowan DM, Stewart AW (2005) Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106(6): 1319–26

- 33 Joura E, Giuliano O, Iversen C et al (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372: 711–23
- 34 Serrano B, Alemany L, Tous S et al (2012) Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 7(1): 38
- 35 Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6(5): 271–8
- 36 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356(19): 1928–43
- 37 FUTURE II Study Group (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356(19): 1915–27
- 38 Gee J, Naleway A, Shui I et al (2011) Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 29(21907257): 8279–84
- 39 Robert Koch-Institut (2009) Begründungen zu den aktuellen Empfehlungen vom Juli 2009: Bewertung der HPV Impfung *Epidemiologisches Bulletin* 32: 319–22
- 40 Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P et al (2012) Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8,4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 8(3): 390–7
- 41 Robert Koch-Institut (2021) Impfquoten von Kindern. *Epid. Bull* (49): 18–20
- 42 Robert Koch-Institut (2019) Schutzimpfung gegen Humane Papillomviren (HPV) Stand 07/2019. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/HPV/HPV.html
- 43 Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al (2012) Effect of the human papillomavirus quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 344: 1401
- 44 Garland S et al (2011) Does the HPV16/18 AS 04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? Eurogin: Lissabon, Portugal
- 45 Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia? *Gyn Oncol* 130(2): 264–8
- 46 Leitlinienprogramm Onkologie/S-3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms/Version 1.1./März 2020
- 47 Di Donato V, Caruso G, Petrillo M et al (2021) Adjuvant HPV Vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 9(5): 410
- 48 Jentschke M, Kampers J, Becker J et al (2020) Prophylactic HPV Vaccination after conisation: A systematic review and metaanalysis. *Vaccine* 38(41): 6402–9
- 49 Lichter K, Krause D, Xu J et al (2020) Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: A systematic review and meta-analysis. *Obst Gynecol* 135(5): 1070–83
- 50 Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening.
- 51 Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P (2014) Cervical Cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen. A study with health insurance data. *Arch Gynecol. Obstet* 291(3): 623–9

Histopathologie

D. Mayr, E. Schmoeckel

Schlagwörter

WHO-Klassifikation 2020 • TNM-Klassifikation • HPV-abhängige und HPV-unabhängige Vorläuferläsionen • HPV-abhängige und HPV-unabhängige Karzinome • seltene Karzinome

Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina werden entsprechend den Richtlinien der WHO 2020 und der TNM 2017 klassifiziert [1, 2]. Die WHO-Nomenklatur basiert auf einem Vorschlag der Working Groups, an denen sowohl Experten der UICC, Mitglieder des TNM Prognostic Factors Project Committee als auch TNM-Komitees und das American Joint Committee on Cancer (AJCC) beteiligt sind. Die HPV-Assoziation eines Großteils der Karzinome führte in der aktuellen WHO-Klassifikation zu einer Einteilung in HPV-abhängige und HPV-unabhängige Vorläuferläsionen und Karzinome.

Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren der Zervix

Squamöse Neoplasien

Benigne squamöse Neoplasien / Mimics

Plattenepitheliale Metaplasie

Ersatz des zervikalen Epithels durch reifes squamöses Epithel

Atrophie

Reduktion oder Verlust der plattenepithelialen Reifung aufgrund von Östrogenmangel

Squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL) der Zervix/zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

HPV-assoziierte intraepitheliale Läsionen

Squamöse intraepitheliale Läsionen der Zervix sind HPV-assoziiert. Die Klassifikation entspricht der der HPV-assoziierten squamösen intraepithelialen Läsionen der Vulva und Vagina [3].

Squamöse intraepitheliale Läsionen der Zervix sind HPV-assoziiert.

Low-grade squamöse intraepitheliale Läsion, zervikale intraepitheliale Neoplasie 1 (LSI-L, VIN 1)

Histologie: Die low-grade squamöse intraepitheliale Läsion (LSI-L) bzw. leichtgradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 1) ist durch basale und parabasale

zytologische Atypien sowie Koilozytose in den oberen Epithelschichten gekennzeichnet.

Immunhistochemie: P16 negativ oder fleckförmig (nicht blockartig).

High-grade squamöse intraepitheliale Läsion, zervikale intraepitheliale Neoplasie 2/3 (HSI-L, CIN 2, 3)

High-grade squamöse intraepitheliale Läsionen (HSI-L) umfassen die mäßiggradige und schwergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN2 und 3).

Histologie: Zytologische und strukturelle Atypien bis in das mittlere (CIN 2) bzw. das obere Epitheldrittel (CIN3) mit begleitender Koilozytose.

Immunhistochemie: Starke, blockartige p16-Expression. In der Regel wild-typisches Expressionsprofil von p53.

Plattenepithelkarzinome

HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome

*Die Mehrheit
(> 80–90 %) der
Plattenepithelkarzi-
nome der Zervix ist
HPV-assoziiert.*

Ätiologie: Die Mehrheit (> 80–90 %) der Plattenepithelkarzinome der Zervix ist HPV-assoziiert. Zwölf HPV-Typen sind nach WHO als onkogen beschrieben: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59, wobei Typ 16 und 18 für circa 70 % verantwortlich sind.

Histologie: Squamöse, solide wachsende Neoplasie, meist nichtkeratinisierend und häufig gering differenziert (G3).

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16.

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome

*HPV-unabhängige
Plattenepithelkarzi-
nome der Zervix sind
sehr selten (5–7 %).*

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome der Zervix sind sehr selten (5–7 %).

Ätiologie: Unklar. Zur Diagnosesicherung muss ein negativer Nachweis von HPV-DNA oder -mRNA vorliegen.

Histologie: Entspricht weitgehend den HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen der Zervix. Eine histomorphologische Unterscheidung ist nicht möglich.

Glanduläre Neoplasien

Benigne glanduläre Neoplasien und nichtneoplastische Veränderungen

Endozervikaler Polyp

Exophytische Läsion aus fibrovaskulärem Stroma, überzogen von blandem endozervikalem Epithel.

Müllersches Papillom

Papilläres, fibrovaskuläres Stroma, überzogen von einem einreihigen, blanden, ev. metaplastischen Epithel.

Ovula nabotii

Schleimgefüllte endozervikale Zyste in der Wandung.

Tunnel Cluster

Lobuliert gelagerte, unterschiedlich große endozervikale Drüsen in der Wandung.

Mikroglanduläre Hyperplasie

Dicht gepackte, kleine Drüsen mit muzinöser Epithelauskleidung.

Lobuläre endozervikale glanduläre Hyperplasie (LEGH)

Lobuläre Proliferation von klein bis mittelgroßen muzinösen Drüsen, oft mit pylo-rischer Epithelmetaplasie, um einen zentralen Spalt. Cave: Atypische LEGH kann mit einem invasiven Adenokarzinom assoziiert sein, die Läsion allein sollte als in situ Neoplasie angesehen werden.

Diffuse laminare endozervikale Hyperplasie

Gut umschriebene Proliferation unregelmäßig gestalteter Drüsen mit perigland-ulärer Entzündung.

Mesonephrische Remnants und Hyperplasie

Embryonale Reste mesonephrischer Gänge und ihre Hyperplasie.

Arias-Stella-Reaktion des endozervikalen Epithels

Assoziation mit Schwangerschaft, Trophoblasterkrankung oder hoher Progesteron-dosis.

Endozervikose

Oft knotige Masse von endozervikalen Drüsen in der äußeren Zervixwand.

Tuboendometrioidale Metaplasie

Metaplasie des endozervikalen Epithels.

Ektopes Prostatagewebe

Metaplasie?

Adenocarcinoma in situ (AIS)***HPV-assoziiertes AIS***

Ätiologie: Meist (> 90 %) HPV-16- und/oder -18-assoziiert.

Histologie: Atypisches Drüsenepithel, häufig muzinös differenziert.

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16.

Cave: Ausgedehnte Befunde sprechen eher für ein nichtdestruierend wachsendes Adenokarzinom!

HPV-unabhängiges AIS

Ätiologie: Selten! Unbekannt.

Histologie: Atypisches Drüsenepithel, häufig gastral differenziert.

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16.

Cave: Ausgedehnte Befunde sprechen eher für ein nichtdestruierend wachsendes Adenokarzinom!

Adenokarzinom***HPV-assoziiertes Adenokarzinom***

Ätiologie: Meist HPV 16, 18 oder 45, davon in 10 % Co-Infektion mit mehreren Subtypen.

Epidemiologie: Ca. 5 % aller Zervixkarzinome, Tendenz steigend.

Histologie: In 75 % der Fälle gewöhnlicher Typ (usual Typ) mit der Sonderform der villoglandulären Variante.

Histologische Subtypen:

- Muzinöses Adenokarzinom NOS (no specific type): In ca. 10 % muzinöser Typ mit ≥ 50 % intrazytoplasmatischer Schleimbildung,
- intestinales Adenokarzinom mit ≥ 50 % Becherzellen und/oder enteroendokrine Zellen,
- Siegelringkarzinom,
- geschichtetes (stratified) schleimbildendes Karzinom

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16, Negativität für den Östrogen- und Progesteronrezeptor, p53-Wildtyp.

Silva-Pattern

Wachstumsmuster = Silva-Pattern [4]:

- Pattern A, nicht destruierende Invasion
- Pattern B, frühe bzw. fokal destruierende Invasion
- Pattern C, diffuse destruierende Invasion

HPV-unabhängiges Adenokarzinom

Gastraler Typ: 10–15 %. Mögliche Assoziation mit Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11-Keimbahnmutation). 50 % der Fälle mit p53-Mutation, aggressiver Tumor mit schlechter Prognose.

Klarzelliger Typ: 3–4 %. Sporadisch oder mögliche Assoziation mit POLE-Mutation bei DES-Exposition oder Lynch-Syndrom.

Mesonephrischer Typ: Weniger als 1 %. Vermutlich entstanden aus Überresten Wolffscher Gänge. Fast immer mit KRAS-Mutation und Zugewinn auf Chromosom 1q, in 2/3 der Fälle im ARID1A/B- oder SMARCA4-Gen und 1/3 im BCOR/BCORL1-Gen, selten p53-mutiert.

Endometrioider Typ: Entstehung vermutlich auf dem Boden einer Endometriose. Ein endometrioides Adenokarzinom des Endometriums muss ausgeschlossen sein!

Das seröse Adenokarzinom der Zervix wurde aus der Nomenklatur entfernt.

Cave: Das seröse Adenokarzinom der Zervix wurde aus der Nomenklatur entfernt, da es keine Evidenz für einen Primarius in der Zervix gibt. Das Adenokarzinom NOS wurde ebenfalls entfernt, da alle Pathologen aufgefordert sind, eine Einteilung in HPV-abhängige und HPV-unabhängige Adenokarzinome durchzuführen.

Weitere seltene Karzinomtypen

Karzinosarkom: Sehr selten. Selten HPV-assoziiert. Schlechte Prognose.

Adenosquamöses und mukoepidermoides Karzinom: Selten. HPV-assoziiert, meist Typ 16 und 18.

Adenoidbasalkarzinom: Meist HPV-assoziiert. In reiner Form keine Tendenz zur Metastasierung.

Nicht klassifizierbares Karzinom: Meist HPV-assoziiert. Keine spezifische Differenzierung nachweisbar.

Biphasische Neoplasien

Adenomyom: Gut umschriebene, biphasische, benigne Neoplasie von endozervikalen Drüsen, eingebettet in einem glattmuskulären Stroma.

Adenosarkom: Maligne biphasische Neoplasie, bestehend aus blanden Drüsen in einem malignen Stroma. Bei kompletter Resektion exzellente Prognose. Ungünstige Prognosefaktoren des Adenosarkoms sind eine tiefe Wandinfiltration, Lymphgefäßinvasion und sarkomatöse Überwucherung.

Ungünstige Prognosefaktoren des Adenosarkoms sind eine tiefe Wandinfiltration, Lymphgefäßinvasion und sarkomatöse Überwucherung.

Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren Vulva

Squamöse Neoplasien

Benigne squamöse Neoplasien

Seborrhoische Keratose

Gutartige Proliferation der parabasalen Plattenepithelschicht mit Hyperorthokeratose.

Condyloma accuminatum

HPV-induzierte papilläre Epithelproliferation, meist HPV low-risk (insbesondere HPV 6 und HPV 11).

Histologie: Akanthose und Papillomatose mit koilozytären Epithelveränderungen.

Immunhistochemie: P16 negativ oder fleckförmiges, nicht blockartiges Färbemuster.

Riesencondylom (Buschke-Löwenstein-Tumor)

Seltener Subtyp des Condyloma accuminatum. HPV low-risk ist ebenfalls zumeist ursächlich. Assoziation mit Immunsuppression. Lokal aggressive Verläufe und maligne Transformation sind möglich [5].

Squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL) der Vulva/vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

HPV-assoziierte intraepitheliale Läsion – gewöhnliche vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) /usual VIN (uVIN)

Die gewöhnliche vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) /usual VIN (uVIN) stellt eine HPV-induzierte squamöse intraepitheliale Epithelproliferation dar. Zumeist HPV high-risk, in > 70 % ist HPV 16 ursächlich. Zigarettenrauchen und Immunsuppression sind zusätzliche Risikofaktoren [3].

Low-grade squamöse intraepitheliale Läsion, vulväre intraepitheliale Neoplasie 1 (LSI-L, VIN 1)

Histologie: Die low-grade squamöse intraepitheliale Läsion (LSI-L) entspricht der leichtgradigen gewöhnlichen vulvären intraepithelialen Neoplasie (uVIN 1) und ist durch basale und parabasale zytologische Atypien sowie Koilozytose in den oberen Epithelschichten gekennzeichnet.

Immunhistochemie: P16 negativ oder fleckförmig (nicht blockartig).

Nichtinvasive
HPV-unabhängige
squamöse Prä-
kanzerose mit hohem
Risiko zur malignen
Transformation.

High-grade squamöse intraepitheliale Läsion, vulväre intraepitheliale Neoplasie 2/3 (HSI-L, VIN 2, 3)

High-grade squamöse intraepitheliale Läsionen (HSI-L) umfassen die mäßiggradige und schwergradige gewöhnliche vulväre intraepitheliale Neoplasie (uVIN2 und 3).

Weltweit hat die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten zugenommen [6], jedoch wird durch die HPV-Impfung eine Abnahme erwartet [7].

Histologie: Zytologische und strukturelle Atypien bis in das mittlere (VIN 2) bzw. das obere Epitheldrittel (VIN3) mit begleitender Koilozytose.

Immunhistochemie: Starke, blockartige p16-Expression. In der Regel wild-typisches Expressionsprofil von p53.

HPV-unabhängige intraepitheliale Läsion – differenzierte VIN (dVIN)

Nichtinvasive HPV-unabhängige squamöse Präkanzerose mit hohem Risiko zur malignen Transformation [8].

Ätiologie: Chronische Entzündungen (z. B. lang bestehender Lichen sclerosus).

Molekular: Häufig p53-Mutation [9].

Histologie: Atypische Keratinozytenproliferation basal und parabasal bei ansonsten Differenzierung des Epithels in den oberen Schichten. Parakeratose. Atrophie oder Akanthose der Epidermis mit elongierten, verzweigenden Epithelleisten.

Immunhistochemie: Häufig abbrannte Expression von p53 (Überexpression oder kompletter Expressionsverlust) [10]. Derzeit gibt es jedoch keine spezifischen Biomarker für die dVIN.

Tabelle 1 Klassifikation intraepithelialer Läsionen der Vulva

Klassifikation	Synonyme	HPV-Assoziation
vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad I, uVIN 1	Low-grade Dysplasie (LSI-L) leichtgradige koilozytäre Dysplasie	ja
vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad II, uVIN 2	High-grade Dysplasie (HSI-L) mäßiggradige koilozytäre Dysplasie	ja
vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad III, uVIN 3	High-grade Dysplasie (HSI-L) schwergradige koilozytäre Dysplasie	ja
differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie, dVIN	gilt als schwergradige Dysplasie	nein

Plattenepithelkarzinome

HPV-assoziierte und
HPV-unabhängige
Plattenepithelkarzi-
nome der Vulva werden
unterschieden.

Plattenepithelkarzinome machen ca. 95 % der malignen epithelialen Tumoren der Vulva aus.

HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome der Vulva werden unterschieden. Eine histologische Differenzierung beider Subtypen ist nicht

möglich. Zur Unterscheidung ist ein molekularer HPV-Test erforderlich oder alternativ eine p16-Immunhistochemie (akzeptierter Surrogatmarker für eine HPV-high-risk Assoziation [11]). HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome gelten als prognostisch schlechter als HPV-abhängige Plattenepithelkarzinome. Aktuell gibt es noch keine Unterschiede in der Behandlung, dennoch wird empfohlen, im histopathologischen Befund den Subtyp (HPV-assoziiert oder HPV-unabhängig) anzugeben [1].

HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome

Etwa 25 % der Plattenepithelkarzinome der Vulva sind HPV-abhängig [12]. Eher ältere Patientinnen mit einem Häufigkeitsgipfel in der 70. Dekade.

Ätiologie: Zumeist HPV high-risk, in seltenen Fällen auch HPV low-risk. Rauchen und Immunsuppression erhöhen das Risiko eines HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinoms.

Histologie: Typischerweise mäßig- bis geringgradig differenzierte Plattenepithelkarzinome. Histologische Wachstumsmuster: Basaloid, verhornend, warty-type (condylomatös). HSI-L kann benachbart vorliegen.

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16.

Etwa 25 % der Plattenepithelkarzinome der Vulva sind HPV-abhängig.

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome

Etwa 2/3 der Plattenepithelkarzinome der Vulva sind HPV-unabhängig [12].

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome der Vulva haben eine schlechtere Prognose als HPV-abhängige Plattenepithelkarzinome [11].

Ätiologie: Unklar. Es gibt jedoch eine starke Korrelation zu chronischen Dermatosen der Vulva, wie Lichen sclerosus und Lichen planus sowie Immunsuppression.

Molekular: Häufig p53-Mutation (ca. 80 % der Fälle).

Histologie: Häufig gut differenzierte, verhornende Plattenepithelkarzinome. Differenzierte VIN (dVIN), Lichen sclerosus oder Lichen planus liegen häufig in der Nachbarschaft vor.

Histologischer Subtyp: Verrucöses Plattenepithelkarzinom (sehr hoch differenziert, geringe Atypien, p53-Wildtyp).

Weitere histologische Wachstumsmuster: Nicht verhornend, basaloid, akantholytisch (pseudoglandulär), spindelig (pseudosarkomatoid), warty-type (condylomatös).

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome der Vulva haben eine schlechtere Prognose als HPV-abhängige Plattenepithelkarzinome.

Plattenepithelkarzinom, NOS (not otherwise specified)

Die Kategorie Plattenepithelkarzinom NOS kann angegeben werden, wenn der HPV-Status aufgrund fehlender Methoden (HPV-Test oder p16-Immunhistochemie) nicht bestimmt werden kann.

Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinome der Vulva gleichen den Basalzellkarzinomen anderer Hautregionen und werden nach WHO wie diese klassifiziert.

Glanduläre Neoplasien

Benigne glanduläre Neoplasien und Zysten

Papilläres Hidradenoma

Umschriebene papilläre Epithelproliferation.

Bartholinzyste

Zystische Dilatation der Bartholinschen Drüsen mit squamöser oder transistionaler Epithelauskleidung.

Fibroadenom

Umschriebene, fibro-epitheliale Neoplasie, entsprechend dem Fibroadenom der Mamma.

Chondroides Syringom

Umschriebene Neoplasie mit epithelialen, myoepithelialen und stromalen Elementen.

Adenom und Adenomyom der Bartholinischen Drüse

Sehr seltene, umschriebene azinäre oder tubuläre Proliferation, bei Adenomyom mit fibromuskulärer Stromakomponente.

Maligne glanduläre Neoplasien

Morbus Paget

Intraepitheliales Adenokarzinom mit oder ohne begleitendem invasivem Adenokarzinom (sog. *underlying carcinoma*). Selten, betrifft in der Regel ältere Frauen (> 60 Jahre).

Ätiologie: Unklar.

Histologie: Große, PAS-positive intraepitheliale Tumorzellen, teils einzeln, teils in Nestern gelagert mit pagetoider Ausbreitung. Dermale Invasion möglich. Invasive Tumoreinzellen oder einzelne invasive Zellgruppen sind nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert [13].

Immunhistochemie: CK7-positiv und typischerweise GATA3-positiv. HER2/neu wird häufig überexprimiert und kann ggf. als therapeutisches Target genutzt werden [14].

Karzinome der Bartholinischen Drüsen

Meist Frauen über 50 Jahre; bei Erstdiagnose liegen bei bis zu 20 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vor.

Kriterien für einen Tumorursprung der Bartholin-Drüsen [1]: 1. Lokalisation im anatomischen Bezirk der Bartholin-Drüsen. 2. Histologischer Tumortyp ist kompatibel. 3. Übergangszone zwischen benignen Drüsenanteilen und Tumor ist erkennbar. 4. Keine Hinweise auf einen anderen Tumorprimarius.

Folgende histologische Tumortypen werden unterschieden:

- Plattenepithelkarzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- adenosquamöses Karzinom

- neuroendokrine Tumoren/Karzinome
- myoepitheliales Karzinom
- epithelial-myoepitheliales Karzinom

Weitere seltene Adenokarzinome der Vulva:

- Karzinome ausgehend von ektopem Mammagewebe
- Karzinome der Schweißdrüsen
- Adenokarzinom, intestinaler Typ

Tumorklassifikation nach WHO für epitheliale Tumoren Vagina

Squamöse Neoplasien

Benigne squamöse Neoplasien

Squamöses Papillom

Squamöse Papillome sind selten und treten häufig multipel in der Vagina und Vulva auf. Sie sind nicht HPV-assoziiert.

Tubulosquamöser Polyp

Squamöse und tubuläre Epithelemente innerhalb von kollagenem Stroma.

Squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL) der Vagina/vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN)

Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN) sind HPV-assoziiert. Die Klassifikation entspricht der der HPV-assoziierten squamösen intraepithelialen Läsionen der Vulva.

Die low-grade squamöse intraepitheliale Läsion (LSI-L, VaIN 1) entspricht einer leichtgradigen Plattenepitheldysplasie und kann durch low-risk oder high-risk HPV-Typen verursacht werden. High-grade squamöse intraepitheliale Läsionen (HSI-L) umfassen die mäßiggradige und schwergradige Plattenepitheldysplasie (VaIN 2, 3) und werden ausschließlich durch high-risk HPV-Typen verursacht (hauptsächlich HPV 16, gefolgt von HPV 45 [15]). Das Risiko der Progression in ein invasives Plattenepithelkarzinom ist dabei jedoch etwas geringer als für HSI-L der Cervix uteri [1].

Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN) sind HPV-assoziiert.

Tabelle 2 Klassifikation intraepithelialer Läsionen der Vagina

Klassifikation	Synonyme
vaginale intraepitheliale Neoplasie Grad, VaIN I	Low-grade Dysplasie (LSI-L), leichtgradige koilozytäre Dysplasie
vaginale intraepitheliale Neoplasie Grad II, VaIN II	High-grade Dysplasie (HSI-L), mäßiggradige koilozytäre Dysplasie
vaginale intraepitheliale Neoplasie Grad III, VaIN III	High-grade Dysplasie (HSI-L), schwergradige koilozytäre Dysplasie

Plattenepithelkarzinome

HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome

Die Mehrheit der Plattenepithelkarzinome der Vagina ist HPV-assoziiert. Kein vorhergehendes (≤ 5 Jahre) oder zeitgleiches Plattenepithelkarzinom der Cervix oder Vulva [1].

Ätiologie: Zumeist HPV high-risk, hauptsächlich HPV 16. In seltenen Fällen auch HPV low-risk.

Histologie: Entspricht den Plattenepithelkarzinomen der Cervix uteri. Histologische Wachstumsmuster: Nicht verhornend, verhornend, basaloid, warty-type (condylomatös).

Immunhistochemie: Blockartige Expression von p16.

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome

HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome der Vagina sind sehr selten. Vorhergehendes (≤ 5 Jahre) oder zeitgleiches Plattenepithelkarzinom der Cervix oder Vulva sollte ausgeschlossen sein [1].

Ätiologie: Unklar.

Histologie: Entspricht weitgehend den HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen der Vulva. Häufiger verhornende Plattenepithelkarzinome.

Immunhistochemie: P16 negativ, häufig abberrante Expression von p53.

Plattenepithelkarzinom, NOS (not otherwise specified)

Akzeptierte Klassifikation für Fälle, in denen der HPV-Status aufgrund fehlender Methoden (HPV-Test oder p16-Immunhistochemie) nicht bestimmt werden kann.

Glanduläre Neoplasien

Benigne glanduläre Tumoren und Zysten

Villöses Adenom

Villöse oder tubuläre Proliferation mit intestinalem Zylinderepithel mit Pseudostratifikation und nukleären Atypien.

Müllersches Papillom der Vagina

Papilläre Proliferation mit kubischem oder zylindrischen Epithel ohne Atypien.

Vaginale Adenose

Benigne Drüsen (mucinös, endozervikal, gastrisch) innerhalb des oberflächlichen vaginalen Stroma.

Endozervikose der Vagina

Benigne endozervikale mucinöse Drüsen innerhalb des tiefen vaginalen Stroma.

Vaginale Zysten

Subepitheliale Zysten mit squamöser, Müllerscher, mesonephrischer oder transiti-onaler Epithelauskleidung.

Adenokarzinome

Adenokarzinome der Vagina sind selten und umfassen HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Subtypen.

Adenokarzinome der Vagina sind selten und umfassen HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Subtypen.

Die Subtypen der Adenokarzinome entsprechen im Allgemeinen denen der Cervix uteri:

- Adenokarzinom, HPV-assoziiert
- endometrioides Adenokarzinom
- klarzelliges Karzinom
- muzinöses Karzinom, gastrischer Typ
- muzinöses Karzinom, intestinaler Typ
- mesonephrisches Adenokarzinom
- Karzinosarkom der Vagina
- Adenokarzinom der Skene Drüsen
- adenosquamöses Karzinom
- adenoides basales Karzinom

Organübergreifende Tumoren

Neuroendokrine Neoplasien

In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde entschieden, die Terminologie der neuroendokrinen Neoplasien anderer Organe zu übernehmen. Insgesamt treten sie selten in der Zervix, Vulva oder Vagina auf. Histomorphologisch handelt es sich um eine epitheliale Proliferation von Zellen mit neuroendokriner Differenzierung.

epitheliale Proliferation von Zellen mit neuroendokriner Differenzierung

Neuroendokriner Tumor (Karzinoid): Gering-mäßiggradig differenziert, selten HPV-assoziiert.

- typisches Karzinoid, G1
- atypisches Karzinoid, G2
- kleinzelliges neuroendokrines Karzinom, G3, meist HPV-assoziiert, sehr schlechte Prognose
- großzelliges neuroendokrines Karzinom, G3, immer HPV-assoziiert, sehr schlechte Prognose

Melanozytäre Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina

Nävi

Folgende benigne Subtypen werden unterschieden:

- erworbener melanozytärer genitaler Nävus
- kongenitaler melanozytärer Nävus
- blauer Nävus
- atypischer melanozytärer Nävus, genitaler Typ
- dysplastischer melanozytärer Nävus (benigner Nävus mit potenziellem Risiko der Progression in ein malignes Melanom)

Im Vergleich zu malignen Melanomen der Haut haben zervikale, vulvovaginale Melanome eine schlechtere Prognose.

Mukosale maligne Melanom

Mukosale Melanome der Zervix, Vulva und Vagina sind selten (ca. 1 % aller malignen Melanome), sie entstehen UV-Licht unabhängig [16]. Das Tumorstaging erfolgt analog der kutanen Melanome. Im Vergleich zu malignen Melanomen der Haut haben zervikale, vulvovaginale Melanome eine schlechtere Prognose, möglicherweise aufgrund verspäteter Diagnosestellung [17].

Mesenchymale Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina

Die Klassifikation der mesenchymalen Tumoren der Zervix, Vulva und Vagina umfasst eine Vielzahl der Weichgewebstumoren anderer Lokalisation. Im Folgenden sind Entitäten auszugsweise aufgeführt.

Benigne, nichtmetastasierende mesenchymale Tumoren

Fibroepithelialer Stromapolyp

Benigner polypoider Tumor mit plattenepithelialer Überkleidung, zentral fibrovaskulärem Kern und gestielter oder polypoider Stromaproliferation.

Postoperativer Spindelzellknoten

Gutartige, mutmaßlich nichtneoplastische Spindelzellproliferation, welche im Bereich einer vorangegangenen Operation entsteht. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem Sarkom kann schwierig sein.

Präpubertales Fibrom

Benigne fibroblastische Stromaproliferation mit schlechter Begrenzung und infiltrativem Wachstum. Die Läsion gilt als benigne, Rezidive sind jedoch häufig (bis zu 30 %).

Lipom

Benigne Neoplasie bestehend aus reifem Fettgewebe. Häufig oberflächlich lokalisiert.

Leiomyom

Benigne glattmuskuläre Neoplasie mit guter Begrenzung.

Superfizielle Myofibroblastom

Benigne spindelzellige Proliferation mit guter Begrenzung und sog. „patternless“ Histologie. Lokalisation hauptsächlich in der Vagina, seltener Cervix und Vulva.

Zellreiches Angiofibrom

Benigne zellreiche, vaskularisierte Spindelzellproliferation im oberflächlichen Weichgewebe der Vulva oder der inguinal Region.

Angiomyofibroblastom

Benigne, gut-umschriebene myofibroblastäre Neoplasie, hauptsächlich im Bereich der Vulva der pelvin/perineal.

Oberflächliches Angiomyxom

Dermale oder subkutane, myxoide Neoplasie mit lobulärem Aufbau und blanden Spindelzellen. Meist im Bereich der Vulva lokalisiert. Rezidivrate bei ca. 30 %.

Tiefes (aggressives) Angiomyxom

Lokal infiltrative, nicht metastasierende myxoide Neoplasie im tiefen Weichgewebe der pelvin/perineal Region. Hohe Rezidivneigung (30–40 %).

Maligne mesenchymale Tumoren/Sarkome***Embryonales Rhabdomyosarkom***

Skelettmuskuläre Differenzierung der Tumorzellen.

Bei Kindern typischerweise in der Vagina, bei Jugendlichen in der Cervix oder Corpus uteri. Histologisch hyperzelluläre Cambium-Schicht mit angrenzend myxoider, zellärmerer Zone.

Leiomyosarkom

Glattmuskuläre Differenzierung der Tumorzellen.

Zur Abgrenzung gegenüber glattmuskulärer Tumor mit unsicherem malignem Potenzial (STUMP) und Leiomyomen sind definierte Kriterien für den Atypie-Grade, Mitosezahl und das Vorhandensein von Tumornekrosen etabliert.

Epitheloides Sarkom

Epitheloide Zytomorphologie der Tumorzellen. Expressionsverlust von SMARCB1 (INI1) als molekulopathologisches Charakteristikum [18].

Alveoläres Weichteil-Sarkom

Pseudoalveoläre Morphologie. Molekularpathologisch TFE3-Rearrangement mit ASPSCR1-TFE3-Fusion [19].

Dermatofibrosarkom protuberans

Oberflächlich lokalisierte, lokal aggressive fibroblastäre Neoplasie mit storiförmigem Wachstumsmuster. Immunhistochemisch CD34-positiv.

Bei Lokalisation in der Vulva häufig im Bereich der großen Labien oder Mons pubis.

Ewing-Sarkom

Klein-blau-rundzelliges Sarkom. Molekularpathologisch EWSR1-Translokation, meist EWSR1-FLI1 [20].

Weitere, seltene Tumorentitäten der Zervix, Vulva und Vagina:

- Phylloides Tumor
- Keimzelltumoren
- Merkelzellkarzinom

Metastasen in der Zervix, Vulva und Vagina

Metastasen sind in der Zervix in der Vulva und Vagina selten (5–10 % aller Malignome der Vulva), jedoch in der Vagina häufiger als primäre vaginale Malignome [21]. Am häufigsten handelt es sich im Bereich der Cervix uteri lokalisierte Tumoren, gefolgt von Endometrium und Ovar; selten metastasieren andere Tumoren (Mamma, Niere, Magen, Lunge, Trophoblasttumoren) in die Vulva oder Vagina. Karzinome der Urethra und Harnblase sowie des Rektums und Anus können sich per continuitatem in die Zervix, Vulva und/oder Vagina ausdehnen.

Histopathologische Aufarbeitung

Biopsie Zervix, Vulva und Vagina

Zervix-, Vulva- und Vaginalbiopsien sollen in Stufenschnitten aufgearbeitet werden. In der Regel sind 3 Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Der Befundbericht soll zum Nachweis einer CIN, VIN bzw. VaIN, einer eventuellen Invasion, virusassoziierter Veränderungen sowie ggf. einer dermatologischen Erkrankung (wie z. B. Lichen sclerosus) Stellung nehmen. Bei Vorliegen einer invasiven Neoplasie in der Biopsie soll die Größenausdehnung und Invasionstiefe angegeben werden. Bei einer Invasionstiefe von > 1 mm wird eine Lymphadenektomie oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen. Zusätzlich soll zur Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion Stellung genommen werden.

Bei Vorliegen einer invasiven Neoplasie in der Biopsie soll die Größenausdehnung und Invasionstiefe angegeben werden.

Konisation und Trachelektomie der Zervix

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung ist ein intaktes und markiertes Präparat (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr). In der Regel erfolgt eine segmentale Aufarbeitungstechnik mit nach Quadranten getrennter Einbettung. Von jedem Paraffinblock sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 anzufertigen.

Hysterektomie

Hier erfolgt zusätzlich die makroskopische Beschreibung von Adnexen, Parametrien, Portio, Endometrium, Myometrium inklusive Cavumsondenlänge und Endo- und Myometriumbreite.

Bei vorangegangener Konisation der Transformationszone und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgößen aus dem Konisationspräparat und dem Hysterektomie- bzw. Trachelektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgöße zusammengeführt werden.

Lokale Exzision der Vulva und Vulvektomie

Voraussetzung für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und orientierten Präparates (z. B. Fadenmarkierung bei 12 Uhr).

Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Präparates sowie entsprechender anatomischer Strukturen (z. B. Urethra, Vagina, Anus) Stellung nehmen. Zusätzlich sollten Probenentnahmen aus auffälligen Arealen (z. B. Diskoloration, Keratinisierungs- bzw. Pigmentierungsstörungen) zum Aus-

schluss bzw. Nachweis von Hauterkrankungen und/oder Präkanzerosen entnommen werden.
Die Resektionsränder (vulvär, ggf. vaginal, anal und urethral) sollen entsprechend untersucht werden.

Lokale Exzision der Vagina und Kolpektomien

Orientierende Aufarbeitung, sodass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können.

Folgende Angaben sollen jeweils im histopathologischen Befundbericht angegeben werden:

*histopathologischer
Befundbericht*

- histologischer Typ nach WHO
- Graduierung
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen und Perineuralscheideninfiltration (L-, V- und Pn-Status)
- Staging (pTNM)
- Invasionstiefe und Ausdehnung
- dreidimensionale Tumorgroße
- Resektionsstatus (R-Klassifikation), inklusive metrische Angabe des minimalen Abstandes des Karzinoms und einer ggf. begleitenden intraepithelialen Läsion (CIN, VIN, VaIN) zum Haut- bzw. Schleimhautresektionsrand sowie zum Weichgewebsresektionsrand

Sentinel-Lymphknoten (LK) bei Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinomen

Sentinel-Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden (mind. drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm).
LK-Ultrastaging: Bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten soll eine immunhistochemische Färbung mit Panzytokeratin durchgeführt werden. Dafür werden weitere Paare von Schnittstufen mit einem Abstand von 1 mm angefertigt. Ein Schnitt dieses Paares wird jeweils HE gefärbt, der andere Schnitt wird immunhistochemisch mit einem Panzytokeratin-Antikörper untersucht.

LK-Ultrastaging

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC für Zervix- und Vulvakarzinome

Tabelle 3 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms [2]

TNM	Definition
T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, intraepitheliale Neoplasie Grad 3 (CIN 3; HSIL)

TNM	Definition
T1	Tumor begrenzt auf Uterus, Ausdehnung auf den Corpus wird nicht berücksichtigt
T1a	ausschließlich mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom
T1a1	Tumor mit maximaler Stromainvasion* von 3 mm oder weniger und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1a2	Tumor mit maximaler Stromainvasion* von mehr als 3 mm, aber nicht mehr als 5 mm und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1b	klinisch sichtbarer Tumor, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopischer Tumor > T1a2
T1b1	klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1b2	klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor wächst über den Uterus hinaus, aber nicht bis zur Beckenwand oder bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	Tumor ohne Infiltration der Parametrien
T2a1	klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T2a2	klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2b	Tumor mit Infiltration der Parametrien
T3	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder infiltriert das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, Beckenwand frei
T3b	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	Tumor infiltriert die Schleimhaut der Harnblase und/oder des Rektums oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in inguinale Lymphknoten und intraperitoneale Metastasen. Nicht eingeschlossen: Metastasen in Vagina, Beckenserose und Adnexe(n)

*Stromainvasion wird gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der angrenzenden oberflächlichsten dermalen Papillen bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

UICC (2017)

Tabelle 4 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms [2]

TNM	Definition
T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, intraepitheliale Neoplasie Grad 3 (VIN 3)
T1	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mit einer Stromainvasion* nicht größer als 1,0 mm
T1b	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mit einer Stromainvasion größer als 1,0 mm
T2	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, obere zwei Drittel der Vagina, Blasen-schleimhaut, Rektumschleimhaut, oder ist an der Becken-wand fixiert
T3	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus
N – regionale Lymphknoten	
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Kriterien:
N1a	eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jeweils < 5 mm
N1b	eine Lymphknotenmetastase ≥ 5 mm
N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Kriterien:
N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede < 5 mm
N2b	2 oder mehr Lymphknotenmetastasen, ≥ 5 mm
N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, einschließlich Beckenlymphknoten-metastasen

*Stromainvasion wird gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der angrenzenden oberflächlichsten dermalen Papillen bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

UICC (2017)

Tabelle 5
Stadieneinteilung des Vaginalkarzinoms [2]

TNM	Definition
T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf die Vagina
T2	Tumor infiltriert paravaginale Gewebe (Paracolpium)
T3	Tumor erreicht die Beckenwand
T4	Tumor infiltriert die Harnblasenmukosa und/oder Rektumschleimhaut und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Erklärung zu Interessenkonflikten

D. Mayr war in den vergangenen drei Jahren Beraterin oder Beiratsmitglied von AGO-Ovar und S3-Leitlinien und hat in den vergangenen drei Jahren persönliche Forschungsunterstützung von der DFG erhalten. Ihre Institution hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von der DFG erhalten. Sie hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, MSD, BMS und GSK erhalten. E. Schmoeckel gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 WHO Classification of Tumours - Female Genital Tumours, 5th Edition. Lyon: IARC Press, 2020. 4.
- 2 Wittekind C., A.H., Sobin I.H. (Hrsg) UICC, TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage ed. 2017: Springer.
- 3 Rakislova N, Saco A, Sierra A et al (2017) Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Adv Anat Pathol* 24(4): 201–14
- 4 Ronnett BM (2016) Endocervical adenocarcinoma: selected diagnostic challenges. *Mod Pathol* 29 Suppl 1: S12–28
- 5 Lilungulu A., Mpondo BCT, Mlwati A et al (2017) Giant Condyloma Acuminatum of Vulva in an HIV-Infected Woman. *Case Rep Infect Dis*: 5161783.
- 6 Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG et al (2000) Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 45(8): 613–5
- 7 Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al (2016) Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 139(12): 2812–26
- 8 Wakeham K, Kavanagh K, Cuschieri K et al (2017) HPV status and favourable outcome in vulvar squamous cancer. *Int J Cancer* 140(5): 1134–46
- 9 Swarts DRA, Voorham QJM, van Splunter AP et al (2018) Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med* 7(9): 4542–53
- 10 Singh, N, Leen SL, Han G et al (2015) Expanding the morphologic spectrum of differentiated VIN (dVIN) through detailed mapping of cases with p53 loss. *Am J Surg Pathol* 39(1): 52–60
- 11 Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S et al (2016) p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol* 35(4): 385–93
- 12 de Martel C, Georges D, Bray F et al (2020) Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 8(2): e180–e190
- 13 van der Linden M, Oonk MHM, van Doorn HC et al (2019) Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 81(4): 956–62
- 14 Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D et al (2009) HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol* 36(7): 729–33
- 15 Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FJ et al (2019) Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer* 145(1): 78–86
- 16 Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al (2017) Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 545(7653): 175–80
- 17 Cui C, Lian B, Zhou Li et al (2018) Multifactorial Analysis of Prognostic Factors and Survival Rates Among 706 Mucosal Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 25(8): 2184–92
- 18 Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD (2009) Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 33(4): 542–50
- 19 Lam SW, Cleton-Jansen AM, Cleven AHG et al (2018) Molecular Analysis of Gene Fusions in Bone and Soft Tissue Tumors by Anchored Multiplex PCR-Based Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn* 20(5): 653–63
- 20 Lin PP, Brody RI, Hamelin AC et al (1999) Differential transactivation by alternative EWS-FLI1 fusion proteins correlates with clinical heterogeneity in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 59(7): 1428–32
- 21 Neto AG, Deavers MT, Silva EG et al (2003) Metastatic tumors of the vulva: a clinicopathologic study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 27(6): 799–804

Diagnostik der intraepithelialen Neoplasie

D.-M. Burgmann, M. Eßer, B. Löhrs, T. Blankenstein

Schlagwörter

Zervikale, vulväre, vaginale Neoplasie (CIN/VIN/VaIN) • Krebsfrüherkennungsprogramm • Kolposkopie • HPV-Testung

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im November 2018 ein organisiertes Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms beschlossen. Dieses wurde am 1. Januar 2020 eingeführt. Vorgesehen ist, dass die beschlossenen Screeninginhalte einschließlich der Zeitabstände und Altersgrenzen nach einer mindestens sechsjährigen Beurteilungsphase überprüft werden.

Einladungsschreiben

Gesetzlich krankenversicherte Frauen im Alter von 20–65 Jahren werden persönlich und regelmäßig über die Möglichkeit zur Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm informiert. Sie erhalten von ihrer Krankenkasse alle fünf Jahre ein Anschreiben mit näheren Erläuterungen zum Programm sowie zum Nutzen und den Risiken der angebotenen Untersuchungen.

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen können von den Frauen auch unabhängig von den Anschreiben der Krankenkassen und über das 65. Lebensjahr hinaus in Anspruch genommen werden.

Altersabhängige Screeningintervalle

Frauen zwischen 20 und 34 Jahren können – wie bislang – einmal jährlich eine zytologische Untersuchung mittels Pap-Test wahrnehmen. Je nach Ergebnis können sich weitere Untersuchungen anschließen: zytologische Kontrolle, HPV-Test oder Kolposkopie. Frauen ab einem Alter von 35 Jahren wird – statt der derzeitigen jährlichen zytologischen Untersuchung – alle drei Jahre eine Co-Testung, bestehend aus Pap-Abstrich und HPV-Test, angeboten. Je nach Ergebnis können sich auch hier weitere Untersuchungen anschließen.

Die jährliche klinische Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen des Genitales und der Brust bei Frauen bleibt unverändert erhalten. Einzig Frauen nach vollständiger Hysterektomie haben keinen Anspruch auf Teilnahme an Zytologie- und/oder HPV-Kontrolluntersuchungen. Die Prävention der VIN/VaIN ist

Zwischen 20 und 34 Jahren soll einmal jährlich eine zytologische Kontrolle durchgeführt werden. Ab 35 Jahren wird alle 3 Jahre eine Co-Testung aus Zytologie und HPV-Abstrich angeboten.

durch die Ausnahme der Patientinnen im Z. n. Hysterektomie unter der Maßgabe der neuen Screeningrichtlinien deutlich eingeschränkt worden. Eine obere Altersgrenze wird unter Berücksichtigung der Daten des Monitorings nach einer Übergangsphase beraten.

Abklärungsalgorithmen

Der Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening für Frauen im Alter von 20–34 Jahren ist im folgenden Schema (siehe Abbildung 1) dargestellt [1].

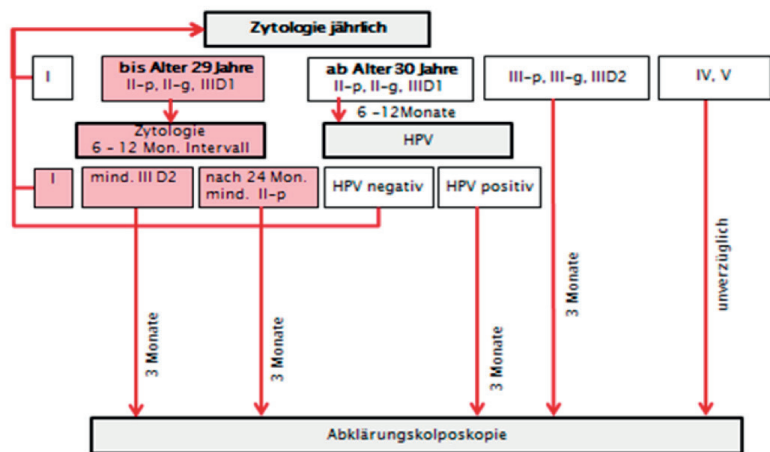


Abbildung 1 Abklärungsalgorithmus für das Zytologie-Screening zwischen 20 und 34 Jahren

Der Stellenwert der Kolposkopie wird gestärkt, sodass auch die zytologischen Gruppen III-p, -g und IIID-2 zeitnah kolposkopisch abgeklärt werden sollen.

Auffälligste Neuerung ist die stärkere Betonung des Stellenwerts der Kolposkopie, so sollen jetzt auch Screeningbefunde der Gruppen III-p, III-g sowie IIID-2 zeitnah kolposkopisch abgeklärt werden.

Der Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Screening für Frauen über 35 Jahren (siehe Abbildung 2) sieht zudem für HPV-positive Screeningbefunde der Gruppen II-p, II-g sowie IIID-1 eine zeitnahe Abklärungskolposkopie vor [1].

Nach einer Abklärungskolposkopie wird der HPV-Status bei HPV-high-risk-Positivität nach 12 Monaten kontrolliert. Eine CIN 1 und eine CIN 2 werden alle 6 Monate zytologisch kontrolliert, eine erneute Kolposkopie soll bei einer CIN 1 nach 12–24 Monaten, bei einer CIN 2 nach (6–)12 Monaten erfolgen.

Sollte die PE keinen Dysplasienachweis erbracht haben und die Plattenepithel-/Drüsenepithelgrenze vollständig kolposkopisch beurteilbar sein (TZ Typ 1/2), sollte bei einer kolposkopischen ‚minor-change‘ (verdächtig auf das Vorliegen einer geringgradigen Dysplasie) bei einer Zytologie der Gruppe

- I, II-p, II-g sowie IIID-1 eine Zytologiekontrolle nach 12 Monaten
- III-p, III-g sowie IIID-2 eine Zytologiekontrolle nach 6 Monaten

- IV sowie V eine kurzfristige kolposkopische Kontrolle erfolgen.

Im Falle einer kolposkopischen ‚major change‘ (verdächtig auf das Vorliegen einer höhergradigen Dysplasie) verkürzen sich die Zytologiekontrollintervalle auf 6 bzw. 3 Monate.

Bei kolposkopisch nicht beurteilbarer Plattenepithel-/Drüsenepithelgrenze (TZ Typ 3) ohne Dysplasienachweis in der PE/Zervixabrasio sollte bei einer Zytologie der Gruppe

- I, II-p, II-g sowie IIID-1 eine Zytologiekontrolle nach 3–6 Monaten
- IIID-2 eine Zytologiekontrolle nach 3 Monaten, ggf. eine Exzision
- III-p, III-g, V sowie V eine Exzision erfolgen [2].

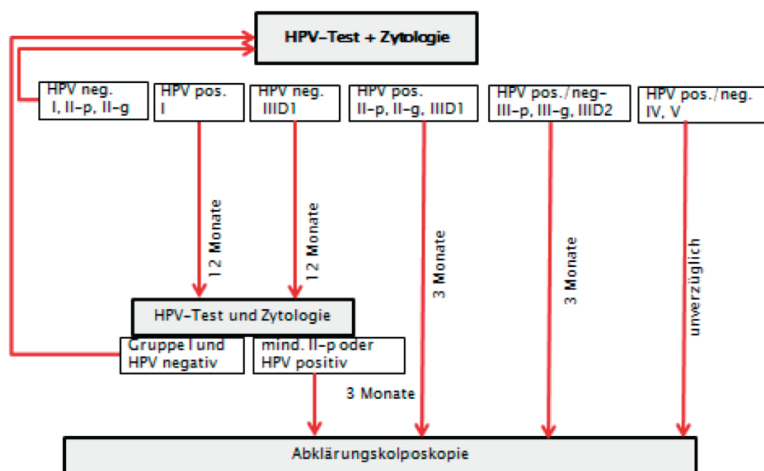


Abbildung 2 Abklärungsalgorithmus bei nicht beurteilbarer Plattenepithel-/Drüsenepithelgrenze (TZ Typ 3) ohne Dysplasienachweis

Kolposkopie und Biopsie

Die Kolposkopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen dar [3] mit dem zentralen Ziel der rechtzeitigen Identifikation einer CIN 3+ bzw. ACIS sowie der Festlegung der operativen Strategie. Die Indikation zur Kolposkopie wird also im Rahmen der Vorsorge in Abhängigkeit von Zytologie und HPV-Nachweis gestellt. Die Abklärungskolposkopie sollte von erfahrenen Untersuchern im Rahmen einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde/ Dysplasieeinheit stattfinden, durchgeführt mittels binokularer/dreidimensionaler Lupenbetrachtung der Zervix mit 3–5%iger Essigsäure. Ein Grünfilter zur Darstellung auffälliger Gefäßstrukturen kann ebenso hilfreich sein wie die Anwendung von Lugolscher Lösung.

Eine Biopsie sollte aus der kolposkopisch auffälligsten bzw. schwerstgradigen Läsion entnommen werden, ggf. sind mehrfache Biopsien notwendig. Bei zytologi-

schen Befunden mit V. a. einen glandulären Prozess sowie bei einer Transformationszone Typ 3 sollte zusätzlich eine endozervikale Kürettage erfolgen.

Zytologie

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchung ist seit dem Jahr 1971 in Deutschland Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen (1991 auf die neuen Bundesländer ausgedehnt). Es handelte sich bisher um ein rein zytologiebasiertes, opportunistisches Screening.

In einer Metaanalyse wurde die Gesamtsensitivität des einmaligen Pap-Tests auf 51 % (95 %-KI: 0,37–0,66) und die Gesamtspezifität auf 98 % (95 %-KI: 0,98–0,99) berechnet [4]. Der häufigste Grund falsch-negativer Zervixabstriche ergibt sich aus Abstrichentnahmefehlern mit Nichterfassen suspekter Areale (Endozervikalzellen!) sowie Fehlern bei Ausstrich und Fixierung des Abstrichs (circa 65 % aller falsch-negativen Abstriche) [5]. In einem Drittel der Fälle liegen technisch oder zytologisch bedingte Fehler bei der Auffindung oder Interpretation suspekter Zellen vor. Ein weiterer Grund für eine verspätete Diagnose zervikaler Neoplasien ergibt sich aus der inadäquaten Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung. Der zytologische Befund wird in Deutschland nach der Münchner Nomenklatur III für gynäkologische Zytodiagnostik (gültig seit Juli 2014) eingeteilt [6]. International finden sich die WHO-Klassifikation und die nordamerikanische Bethesda-Nomenklatur. Dabei lässt sich die Münchner Nomenklatur III gut in die internationale Nomenklatur übersetzen.

Dünnschichtzytologie (FBC)

Derzeit besitzen zwei flüssigkeitsgestützte Verfahren eine FDA-Zulassung: Thin-PrepTM (Firma Cytyc) und Sure Path (Firma Tripath). Es konnte bisher nicht belegt werden, dass sich die konventionelle Zytologie von der Dünnschichtzytologie bezüglich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheidet. Die Vorteile der FBC liegen in der Möglichkeit, an der konservierten Flüssigkeit simultan oder erst nach Vorliegen eines auffälligen zytologischen Befunds (Reflex-HPV-Test) einen HPV-Test durchführen zu können, sowie in der kürzeren Befundungszeit durch den Zytologen. Die Nachteile werden in den höheren Kosten ohne bessere Effektivität gesehen [7, 8]. Daher gilt die konventionelle Zytologie in der aktuellen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses weiterhin als Goldstandard.

Die konventionelle Zytologie gilt gemäß der aktuellen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses weiterhin als Goldstandard.

HPV-Test

Indikationen zum HPV-Test

Ein HPV-Test wird in folgenden Szenarien angewendet: im primären Screening bei Frauen ab 35 Jahren, sekundär als Triage-Methode zur Abklärung unklarer zytologischer Befunde (Pap II-g/-p, Pap IIID1, Pap III-g/-e/-x/-p) und zur Kontrolle nach Therapie einer CIN (sechs Monate und 12 Monate nach CIN-Therapie).

Biomarker

Vor allem bei geringgradigen Veränderungen (Pap II-p, Pap IIID1, CIN 1 oder HPV-Nachweis bei unauffälliger Zytologie), deren Verlauf bisher nur durch serielle Untersuchungen beurteilt werden konnte, lässt sich möglicherweise mithilfe verschiedener Biomarker der klinische Verlauf abschätzen. Mittlerweile stehen zahlreiche Biomarker zur Verfügung, die wichtigsten sind im Folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt:

- HPV-Genotypisierung: Die HPV-Genotypen 16 und 18 gehen mit einem erhöhten Progressionsrisiko einher.
- Immunzytochemischer Nachweis von p16INK4a/Ki-67 (Dual-staining-Methode): Infolge der HPV-Infektion kommt es bei der Entstehung einer höhergradigen Dysplasie zu einer zellulären Überexpression des sogenannten Inhibitors der cyclinabhängigen Kinase 4, kurz p16INK4a. Durch die Kombination mit dem Proliferationsmarker Ki67 wird eine deutlich höhere Spezifität für CIN 2+ erreicht.
- MCM2-/TOP2A-Immunzyto- und -Immunhistochemie: Marker für eine atypische Induktion der S-Phase des Zellzyklus in proliferierenden Zellen.
- HPV-mRNA-Tests: Die HPV-Proteine E6 und E7 werden in transformierenden Infektionen häufiger nachgewiesen als in transienten Infektionen, dadurch lassen sich klinisch relevante HPV-Infektionen möglicherweise leichter abgrenzen.
- Immunzytochemischer Nachweis des HPV-Hüllproteins L1: geringgradige Läsionen mit positivem L1 haben ein eher niedrigeres Progressionsrisiko als bei nicht nachweisbarem L1.

Derzeit liegen für alle untersuchten Biomarker keine ausreichenden longitudinalen Daten vor, sodass die Anwendung im primären Screening aktuell nicht empfohlen werden kann (Konsultationsfassung S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Die Biomarker können zur Triage eingesetzt werden entweder bei grenzwertigen, geringgradigen und unklaren zytologischen Läsionen (Pap II-p, Pap II-g, Pap IIID1, Pap III).

Für alle untersuchten Biomarker liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor, sodass die Anwendung im primären Screening nicht empfohlen werden kann.

Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)

Anamnese

Pathologische Vulvaveränderungen gehen häufig mit Beschwerden einher, hierbei ist der Pruritus das Hauptsymptom. Daneben können Schmerzen, Brennen, eine Dysurie oder auch neu aufgetretene tastbare Veränderungen auftreten. In einer Metaanalyse von 3322 Patientinnen mit einer vulvären Dysplasie hatten 64 % Symptome im Sinne von Juckreiz oder Schmerzen [9]. Es sollten Risikofaktoren wie eine bereits zuvor aufgetretene Dysplasie, Rauchen, Immunsuppression sowie der HPV-Impfstatus erfragt werden.

Klinische Untersuchung

Die Inspektion der Vulva inkl. des Perineums und der Perianalregion ist Gegenstand der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, im Gegensatz zum Zervixkar-

zinom gibt es jedoch kein etabliertes Screeningverfahren zur Erkennung von prä-neoplastischen Läsionen der Vulva. Veränderungen der Haut sind immer abzuklären. Eine exakte Deskription der Veränderungen ist essenziell für die differenzialdiagnostische Einordnung und die Auswahl der weiteren diagnostischen Maßnahmen. Hierbei sollte die offizielle Terminologie genutzt werden [10], differenzialdiagnostisch kommen entzündliche Veränderungen (akut oder chronisch), Dermatosen, Condylome und vulväre Dysplasien bzw. Präkanzerosen in Betracht. Davon abzugrenzen ist die große Bandbreite an physiologischen/iatrogenen Veränderungen wie z. B. Atrophie, Mikropapillomatose, Melanosen oder postradiogene/postoperative Veränderungen. Bei Vorliegen einer Läsion sollten auch die inguinalen Lymphknoten palpiert werden.

Klassische VIN (uVIN / HSIL)

Die mit HPV assoziierte usual VIN kann in bis zu 50 % der Fälle multifokal auftreten [1], die Patientinnen sind oftmals prämenopausal. Es ist an weitere HPV-assoziierte Läsionen im Bereich der anogenitalen Haut/Schleimhautregion zu denken. Besteht der V. a. eine VIN, ist entsprechend eine sorgfältige Untersuchung der gesamten Vulva, des Perianalbereichs, der Vagina und der Zervix notwendig. Da Patientinnen mit VIN ein erhöhtes Risiko für eine anale Dysplasie haben, ist eine zusätzliche anale Zytologie/HPV-Abstrichentnahme zu erwägen [11]. Die Vulvoskopie ist hilfreich, um auch subklinische Läsionen zu identifizieren und um das Punctum maximum der Läsion für die Biopsie festzulegen. Das Erscheinungsbild einer usual VIN ist vielfältig und kann innerhalb einer Läsion heterogen sein. Die Ausdehnung kann durch 5%ige Essigsäure visualisiert werden. Die scharfe Demarkierung zur umgebenden gesunden Haut ist ein klinisch wegweisendes Kriterium. Die Läsion kann erhaben mit einer verrukösen Oberfläche oder auch flach sein, sie kann pigmentiert sein und/oder leukoplakische Areale enthalten und kann essigweiß reagieren. Die Bildung eines Ulcus bzw. eine vulnerable Oberfläche ist suspekt bzgl. einer Invasion.

Differenzierte VIN (dVIN)

Die meist bei postmenopausalen Frauen auftretende differenzierte VIN ist mit einem Lichen sclerosus oder Lichen planus assoziiert. Sie lässt sich häufig aufgrund der durch den Lichen chronisch-entzündlich veränderten umgebenden Haut schwierig abgrenzen. Auch hier gibt es kein einheitliches Erscheinungsbild, es können sich auffällige erythematöse oder hyperkeratotische Areale zeigen, die erhaben, aber auch flach sein können mit oder auch ohne einen Epitheldefekt. Eine Persistenz auffälliger Areale nach Cortisontherapie bei bekanntem Lichen sclerosus sollte aufgrund eines hohen Progressionsrisikos der VIN zum Vulvakarzinom immer bioptisch abgeklärt werden [12].

Morbus Paget der Vulva

Der ebenfalls vor allem bei postmenopausalen Patientinnen auftretende primäre Morbus Paget der Vulva ist ein seltenes Krankheitsbild mit Pruritus als Leitsymp-

tom [13, 14]. Es zeigt sich ein ekzematöses, rötliches Hautbild mit erhabenem Rand. Die Läsion lässt sich häufig gut abgrenzen zur umgebenden Haut und ist häufig multifokal. Ekzematöse Läsionen, die nicht auf eine lokale Therapie ansprechen, sind entsprechend bioptisch abzuklären.

Es gilt zu beachten, dass bei 20–30 % der Patientinnen ein sekundärer Morbus Paget der Vulva vorliegt, bei dem eine intraepidermale Ausbreitung eines lokoregionären Karzinoms (vor allem Brust, Intestinal- und Urogenitaltrakt) stattgefunden hat [14, 15].

Weiterführende diagnostische Verfahren

Unklare bzw. suspekte Läsionen sind immer histologisch durch eine Stanzbiopsie in Lokalanästhesie abzuklären, ggf. sind bei heterogenen oder multifokalen Läsionen auch mehrere Biopsien notwendig. In Einzelfällen kann es vertretbar sein, zunächst einen kurzfristigen Therapieversuch/eine klinische Verlaufskontrolle (2–4 Wochen) durchzuführen. Die Zytologie hat keinen Stellenwert in der Diagnostik.

Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VaIN)

Risikofaktoren

Die in der Regel im proximalen Vaginaldrittel lokalisierte Vaginale intraepitheliale Neoplasie weist eine Koinzidenz mit anderen Neoplasien des Ano-Genitaltraktes auf. 50–90 % der Patientinnen mit einer VaIN hatten eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom der Vulva oder der Zervix in der Vorgeschichte [16]. Die Mehrzahl der vaginalen intraepithelialen Neoplasien sind HPV-assoziiert, so weisen 94 % der VaIN 3 high-risk HPV auf [17].

Als weiterer Risikofaktor kann ein Lichen sclerosus oder Lichen planus angesehen werden [18, 19].

Nur noch von historischem Interesse ist die Assoziation klarzelliger Adenokarzinome der Vagina junger Frauen, deren Mütter Diethylstilbestrol (DES) in der Schwangerschaft eingenommen hatten [20].

Zytologie

Vaginale intraepitheliale Neoplasien werden wie zervikale intraepitheliale Neoplasien in der Regel zytologisch diagnostiziert. An eine VaIN sollte insbesondere gedacht werden bei einer auffälligen Zytologie nach

- unauffälliger Kolposkopie der Zervix
- unauffälliger Kolposkopie der Zervix nach Therapie einer CIN
- Hysterektomie bei CIN / Zervixkarzinom

Im Zustand nach Hysterektomie sollte bei der Abstrichentnahme darauf geachtet werden, dass auch den mitunter nicht vollständig einsehbaren beidseitigen Einziehungen am Scheidenabschluss Beachtung geschenkt wird.

Vaginale intraepitheliale Neoplasien werden analog zervikaler intraepithelialer Neoplasien diagnostiziert.

Kolposkopie und Biopsie

ValN können ähnliche kolposkopische Veränderungen wie CIN-Läsionen zeigen, diese stellen sich allerdings erst als höhergradige Dysplasie deutlicher essigweiß dar, sodass hier der Einsatz der Lugolschen Jodlösung (3,5%ige Jodlösung) im Vordergrund steht. Hierbei ist zu beachten, dass eine altersbedingte Atrophie in der Jodprobe häufig nicht von einer Dysplasie zu unterscheiden ist. Ältere Patientinnen sollten deswegen vor einer geplanten Kolposkopie eine lokale Östrogenisierung erhalten. Eine Biopsie wird in Analogie zur Zervixdysplasie mit der Tischler-Zange gewonnen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom_BAnz.pdf
- 2 www.ag-cpc.de/empfehlungen
- 3 Moss EL, Arbyn M, Dollery E et al (2013) European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170(1): 255–8
- 4 McCrory D, Matchar D (1999) Evaluation of cervical cytology – systematic review. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ). www.ahrq.gov
- 5 Mitchell H, Medley G, Giles G (1990) Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *BMJ* 300: 1622–6
- 6 Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al (2013) Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 54: 1042–8
- 7 Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P et al (2008) Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111(1): 167–77
- 8 Vesco KK, Whitlock EP, Eder M et al (2011) Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. preventive service task force. Evidence synthesis No.86. AHRQ Publication No.11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality
- 9 van Seters M, van Beurden M, de Craen A (2005) Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97(2): 645–51
- 10 Bornstein J, Sideri M, Tatti S et al (2012) 2011 Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 16(3): 290–5
- 11 Clifford GM, Georges D, Shiels MS et al (2021) A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale 148(1): 38–47
- 12 Vieira-Baptista P, Perez-Lopez FR, Lopez-Baena MT et al (2022) Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis* 26(3): 250–7
- 13 Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D et al (2000) Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 77(1): 183–9
- 14 Lam C and Funaro D (2010) Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin* 28: 807–26
- 15 Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A (1990) Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol* 38(1): 81–9
- 16 Aho M, Vesterinen E, Meyer B et al (1991) Natural history of vaginal intraepithelial dysplasia. *Cancer* 68: 195–7
- 17 Srodon M, Stoler MH, Baber GB et al (2006) The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 30: 1513–8
- 18 Lee A, Bradford J, Fischer G (2015) Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: A prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 151: 1061–7
- 19 Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O et al (2017) Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 140: 1998–2002
- 20 Melnik S, Cole P, Anderson D et al (1987) Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update. *N Engl J Med* 316: 514–6

Behandlung der intraepithelialen Neoplasie

D.-M. Burgmann, M. Eßer, T. Blankenstein

Schlagwörter

Zervikale, vulväre, vaginale Neoplasie (CIN/VIN/VaIN) • Adenocarcinoma in situ (ACIS) • Laserung, Konisation

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Die Therapieoptionen einer plattenepithelialen zervikalen intraepithelialen Neoplasie reichen von einem beobachtenden Kontrollieren über lokal destruierende Methoden (Laservaporisation, Kryotherapie, Kauterisation) oder exzidierende Verfahren (Messer-, Schlingen- oder Laserkonisation) bis hin zur Hysterektomie. Generell sollte bei bestehender CIN zytologisch und kolposkopisch auch eine anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) ausgeschlossen werden, ggf. auch durch eine Proktoskopie.

Für den Fall eines operativen Vorgehens ist die Exzision einer reinen Destruktion vorzuziehen, da nur hierdurch die komplette histologische Aufarbeitung des Präparats möglich ist.

Für lokal destruierende Methoden gelten deswegen gemäß der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ [1] folgende Voraussetzungen:

- vollständig beurteilbare Transformationszone (T-Zone Typ 1)
- kein Anhalt für Veränderungen des Drüsenepithels
- kein Anhalt für ein invasives Geschehen
- keine Diskrepanz zwischen zytologischem, kolposkopischen und histologischen Befund
- Lebensalter unter 50 Jahren.

Zudem wird für lokal destruierende Methoden eine Destruktionstiefe von 4,8 mm gefordert [2], da sich eine CIN auch in glanduläre Krypten erstrecken kann, sodass der vermeintliche Vorteil eines gewebsschonenderen Vorgehens hiermit zumindest fraglich erscheint.

Bei den Exzisionsverfahren sind Elektroschlingenkonisation und Laserexzision die Methoden der Wahl. Hierbei soll der dysplastische Befund unter kolposkopischer Kontrolle vollständig entfernt werden, wobei durch Anwendung von Lugol'scher Jodlösung das unauffällige Vaginalepithel von der Läsion unterschieden werden kann. Im Wissen um den Zusammenhang zwischen Resektatgröße und Zervixinsuffizienz in der Schwangerschaft sollte bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch ein möglichst kleines Resektat unter vollständiger Entfernung des dysplastischen Areals gewonnen werden. Ob die alleinige Entfernung der kolposkopisch sichtbaren Läsion ausreicht oder die gesamte Transformationszone mitentfernt werden muss, ist bisher noch unklar. Eine Studie mit 100 Patientinnen

Für den Fall eines operativen Vorgehens ist die Exzision der Destruktion vorzuziehen.

zeigt vielversprechende Daten hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bei reduzierter Exzision [3].

Zwischen den einzelnen Operationstechniken ergeben sich nur wenige signifikante Unterschiede; so schneidet die Laserkonisation sowohl was die postoperative kolposkopische Beurteilbarkeit als auch was die Rate an postoperativen Cervixstenosen betrifft im Vergleich zur Messerkonisation besser ab [4].

Ein beobachtendes Vorgehen empfiehlt sich für histologisch gesicherte Läsionen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Spontanremission, bei denen die Möglichkeit einer guten kolposkopischen Kontrolle aller Läsionen inklusive der Perianalregion besteht. Für eine CIN 1 werden spontane Abheilungen von ca. 90 % innerhalb von 2–3 Jahren beschrieben [5, 6], sodass hier zunächst eine Re-Evaluation nach 6–12 Monaten erfolgen sollte. Nach einer Persistenz über 2 Jahre kommen sowohl eine chirurgische Therapie als auch ein weiteres Beobachten infrage [7].

Eine histologisch gesicherte CIN 2 ohne glanduläre Komponente kann bei kolposkopisch vollständig beurteilbarer Plattenepithel-/Drüsenepithelgrenze bis zu zwei Jahre kontrolliert werden, anschließend wird im Falle einer Persistenz die chirurgische Entfernung mit histologischer Untersuchung empfohlen [7]. Die zweijährige Kontrolle wird hierbei insbesondere für Frauen unter 24 Jahren empfohlen [1]. Bei nicht vollständig beurteilbarer Kolposkopie oder Diskrepanz zwischen Zytologie, Histologie oder Kolposkopie wird ein Exzisionsverfahren empfohlen. Möglicherweise könnte eingedenk der noch immer nur geringen Progressionswahrscheinlichkeit einer CIN 2 zu einer CIN 3 von 20 % und zu einer Malignität von 5 % [8] Frauen mit Kinderwunsch unter engmaschigen, gegebenenfalls mit wiederholten knipsbiopsischen Sicherungen verbundenen Kontrollen ein längeres Beobachten ermöglicht werden. Bei post- oder perimenopausalen Patientinnen oder Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung ist die Indikation zur Konisation auch bei Persistenz von CIN 1–2 oder kontrollbedürftigen Zytologiebefunden großzügig zu stellen, um engmaschige, für die Patientin ggf. belastende Kontrollen zu vermeiden.

Eine CIN 3 schreitet in ca. 20 % der Fälle zu einer Malignität fort, sodass nach einer histologischen Sicherung die operative Sanierung erfolgen soll.

Eine CIN 3 schreitet in ca. 20 % der Fälle zu einer Malignität fort [8, 9], sodass nach einer histologischen Sicherung die operative Sanierung erfolgen soll. Eine Ausnahme besteht hier, wie bei der CIN 2, bei Frauen unter 24 Jahren, bei denen eine konservative Strategie über ein Jahr verfolgt werden kann, sollte die Läsion in ihrer gesamten Ausdehnung kolposkopisch überwachbar und eine glanduläre Komponente ausgeschlossen sein. Eine Indikation zur Hysterektomie aufgrund einer CIN sollte nur bei Zusatzindikationen gestellt werden, da die Hysterektomie im Vergleich zur Konisation eine deutlich höhere Morbidität aufweist. Zudem kann auch bei einer Hysterektomie eine HPV-Negativierung nicht garantiert werden.

Medikamentöse Therapieansätze mit z. B. Interferonen, Retinoiden, Immunmodulatoren [10] oder photodynamische Therapien mit Hexaminolevulinat [11] sind bisher noch Inhalt von Studien und stellen derzeit keine Alternative zu den etablierten Methoden dar.

Adenocarcinoma in situ (ACIS)

Das Adenocarcinoma in situ (ACIS) (auch als *high-grade cervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasie* = HG-CGIN bezeichnet) ist die seltenere Form der zervikalen Neoplasien und ist die einzige Vorstufe des zervikalen Adenokarzinoms. Es bedarf etwa 5 Jahre vom ersten Auftreten eines ACIS bis zum invasiven Karzinom [12–14].

In den USA und Europa zeigt sich in den letzten Jahren ein abnehmender Trend der Plattenepithelkarzinome der Zervix, aber ein Anstieg des Adenokarzinoms und des ACIS [15–17]. Lediglich in der Altersgruppe der 21- bis 24-jährigen Frauen konnte eine abnehmende Zahl an ACIS verzeichnet werden, der am ehesten auf die vermehrt durchgeführte HPV-Impfung zurückzuführen ist [18].

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose eines ACIS beträgt 36,9 Jahre [20]. Die Risiken für ein ACIS sind analog dem Adenokarzinom besonders die HPV-Infektion (vor allem HPV 16 und 18), wobei auch die zeitliche Länge der Infektion eine Rolle spielt [21, 22].

In 10–15 % der Patientinnen tritt das ACIS multifokal auf und ist häufig hoch endozervikal lokalisiert [23, 24], was die Diagnostik, Therapie und Überwachbarkeit erschwert. Da das ACIS eine histologische Diagnose ist und sich auch kolposkopisch nicht von anderen zervikalen Läsionen unterscheidet, zeigen die Patientinnen klinisch meist keine Auffälligkeiten. In seltenen Fällen können postkoitale vaginale Blutungen auftreten [25].

Bei auffälliger Zytologie ist eine gezielte gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und Inspektion der Zervix indiziert, die sich jedoch bei ACIS meist unauffällig präsentiert. Dem folgt eine kolposkopische Untersuchung mit histologischer Sicherung, die mittels Biopsie unter kolposkopischer Sicht, ggf. ergänzt durch eine Endozervixkürettage (ECC), erfolgen sollte [1]. Eine ECC ist insbesondere bei allen zytologischen Abnormalitäten mit glandulärer Komponente empfohlen. Sollten dabei Biopsie und ECC unauffällig ausfallen, ist eine weiterführende Diagnostik mittels Konisation, ggf. mit endometrialer Strichkürettage, indiziert.

Wird in der Biopsie ein ACIS nachgewiesen, ist eine Konisation indiziert. Diese dient nicht nur als therapeutische Maßnahme, sondern auch, um das Ausmaß des ACIS einschätzen sowie auch ein invasives Adenokarzinom ausschließen zu können. Diese sollte mit einer ECC kombiniert werden, um zusätzliche Sicherheit zu erhalten (bei negativem Ergebnis) oder auf die Notwendigkeit einer weiteren Exzision hinzuweisen (bei positivem Ergebnis).

Auch bei negativem Ergebnis im Konus (nach positivem Nachweis in der Biopsie) sind die Patientinnen entsprechend der Diagnose ACIS weiter zu behandeln respektive nachzusorgen.

Sollte sich nebenbefundlich eine plattenepitheliale Neoplasie im Konus/ der Biopsie zeigen, was laut einer Metaanalyse aus 33 Studien in 55 % der Fälle auftritt [14, 20, 27], ist diese entsprechend zu behandeln.

Aufgrund der schwierigen Diagnosestellung (multifokales Auftreten, hoch endozervikaler Sitz) und fehlender kolposkopischer Überwachbarkeit ist die empfohlene Therapie die Hysterektomie. Sollte dies zum Beispiel zugunsten des Fertilitäts-erhalts nicht realisierbar sein, kann alternativ eine Konisation mit engmaschiger Observanz durchgeführt werden. In diesem Fall muss eine strenge Aufklärung über die erschwerte Überwachbarkeit sowie das hohe Risiko eines Rezidivs oder Auftretens eines Adenokarzinoms erfolgen. Bei randbildendem ACIS kann eine Re-Konisation durchgeführt werden. Sollte diese erneut keine R0-Resektion ergeben, kann zugunsten des Fertilitätserhalts als letzte Option die einfache Trachelektomie durchgeführt werden, die mit einer endozervikalen Schlingenkonisation bis zum inneren Muttermund kombiniert werden sollte. In gleicher Sitzung kann ggf. eine prophylaktische Cerclage vor oder während der Schwangerschaft angeboten werden. [1].

Eine Metaanalyse aus 33 Studien, bei der 607 Patientinnen aufgrund ACIS eine Konisation erhalten hatten, zeigte bezüglich des Rezidivrisikos folgende Daten: Es

In 10–15 % der Patientinnen tritt das ACIS multifokal auf und ist häufig hoch endozervikal lokalisiert.

wurde bei 93 Patientinnen eine Re-Konisation durchgeführt, bei 499 Patientinnen eine Hysterektomie. Nach randbildender Konisation lag die Rezidivrate für ein ACIS bei 52,8 % (180/251), ein Adenokarzinom wurde bei 6,3 % festgestellt. Waren im Ersteingriff die Schnittränder frei, wurden im Zweiteingriff bei 20,3 % (54/266) der Patientinnen noch ACIS festgestellt [20]. Die Daten unterstreichen das hohe Rezidiv- und Progressrisiko vor allem bei Patientinnen mit randbildendem ACIS nach Konisation.

In der Nachsorge des ACIS nach Hysterektomie oder Konisation ist eine kolposkopische, zytologische und HPV-Kontrolle 6, 12 und 24 Monate nach der Therapie empfohlen. Bei unauffälligen Befunden kann auf eine jährliche Nachsorge übergegangen werden. Sollte ein Rezidiv eines ACIS oder eine HSIL auftreten, ist eine erneute Konisation bzw. eine Hysterektomie indiziert [7, 28, 29].

Spätestens nach Abschluss der Familienplanung sollte bei Patientinnen mit ACIS eine Hysterektomie als definitive Therapie durchgeführt werden [1].

Konisation nicht im Gesunden

Patientinnen mit positiven Absetzungs-rändern haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Dysplasie-residuum, dennoch findet sich dieses in lediglich knapp 20 % der Fälle

Patientinnen mit positiven Absetzungs-rändern haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Dysplasieresiduum, dennoch findet sich dieses in lediglich knapp 20 % der Fälle (30). Deswegen wird zunächst eine zytologische und HPV-basierte Kontrolle 6 Monate postoperativ empfohlen. Zeigt sich hierbei eine CIN 1, so ist im weiteren Verlauf nur in 0–5 % der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen. Sollte sich hierbei eine Persistenz einer CIN 2 oder CIN 3 zeigen, erfolgt eine Rekonisation. Eine Hysterektomie kann erwogen werden, falls eine erneute Exzision technisch schwer durchzuführen ist oder Zusatzindikationen vorliegen [31].

Generell soll nach Therapie einer CIN nach 6, 12 und 24 Monaten eine Zytologiekontrolle mit HPV-Test erfolgen [1, 7], wobei ein negativer HPV-Test den validesten negativen Prädiktor für eine erneute Dysplasie darstellt [32].

Auf das Vorgehen bei randbildendem ACIS wurde bereits im Abschnitt „Therapie des ACIS“ eingegangen.

CIN/ACIS in der Schwangerschaft

Die Prävalenz einer CIN 2/3 (HSIL) in der Schwangerschaft beträgt 0,45 % [33–35]. Da 48–70 % der zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft regressiv sind, ist das Risiko für einen Progress zum Zervixkarzinom aus einer CIN2/3 während der Schwangerschaft mit 0–0,4 % sehr gering [35].

Die Indikation für eine kolposkopische Untersuchung in der Schwangerschaft ist dieselbe wie bei nichtschwangeren Patientinnen [1]. Der zytologische Abstrich stellt die Standardmethode des Screenings dar, wobei die Sensitivität des Pap-Abstrichs während der Schwangerschaft für die Erkennung einer HSIL 70–84 % beträgt [36]. Bei auffälliger Zytologie sollte eine Kolposkopie erfolgen [37, 38], die entsprechend der Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms in einer nach DKG/AG-CPC-zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde stattfinden sollte [1]. Eine Biopsie ist in der Schwangerschaft dann anzustreben, wenn ein (mikro-)invasives Karzinom ausgeschlossen werden soll. Komplikationen wie Nachblutungen, Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind dabei sehr selten [39]. Eine Endozervixkürettage ist in der Schwangerschaft nicht indiziert [1]. Ergeben

Die Indikation für eine kolposkopische Untersuchung in der Schwangerschaft ist dieselbe wie bei nichtschwangeren Patientinnen

die Befunde (Zytologie, Kolposkopie, ggf. Histologie) eine niedriggrade Dysplasie (LSIL), ist während der Schwangerschaft keine weitere Diagnostik notwendig, da die Wahrscheinlichkeit für eine Regression sehr hoch (86 %), für einen Progress sehr gering ist [40, 41]. Eine Re-Evaluation der Befunde sollte 6–8 Wochen postpartal erfolgen [7], wobei der Geburtsmodus durch das Vorliegen einer LSIL nicht beeinflusst ist.

Aufgrund des geringen Progressionsrisikos soll bei Vorliegen einer höhergradigen Dysplasie (HSIL) oder eines ACIS keine operative Therapie erfolgen. Besteht der Verdacht auf Invasion aufgrund der Befundkonstellation aus Zytologie, Kolposkopie und ggf. bereits Histologie, ist eine Konisation indiziert. Hierbei treten häufige Komplikationen auf wie Blutung (5–10 %), Abort (25 %), Frühgeburtlichkeit (12 %) oder Infektion (2 %), wobei das Risiko für Blutung und Abort im 2. Trimester am geringsten ist [4, 39]. Ansonsten sind bei HSIL/ACIS während der Schwangerschaft Kontrollen im Abstand von 8–12 Wochen empfohlen [7, 42]. Bei Persistenz der CIN 3/ACIS sollte sich die operative Therapie 6–8 Wochen nach der Entbindung anschließen [1]. Bei der Diagnose eines Zervixkarzinoms sollte die Therapie analog der Leitlinie durchgeführt werden.

Immunsuppression

Eine zelluläre Immunsuppression im Rahmen einer HIV-Infektion geht mit einem erhöhten Risiko einer HPV-Persistenz sowie einem Progressionsrisiko einer anogenitalen Dysplasie einher [43, 44]. Während sich bei immunsupprimierten Frauen nach Organtransplantationen oder mit Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu gleichaltrigen immunkompetenten Frauen nur eine moderat erhöhte HPV-Prävalenz findet, sind mehr als 60 % aller HIV-Infizierten HPV-positiv [45]. Eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten anogenitaler Dysplasien zu haben [46]. Deswegen werden regelmäßige Zytologiekontrollen im 6-monatlichen Rhythmus unter Zuhilfenahme der Kolposkopie empfohlen. Ein besonderes Augenmerk sollte auch auf die Perianalregion gelegt werden, wo ebenfalls zytologische Kontrollen entnommen werden sollten. Im Falle von Dysplasien besteht eine höhere Rezidivrate mit kürzeren dysplasiefreien Intervallen, weswegen bei nach Exzision randbildender Dysplasien tendenziell eher zur unmittelbaren Re-Konisation geraten wird.

Impfung nach CIN

Bezüglich einer HPV-Impfung nach Konisation liegen verschiedene Studien vor, die zeigen konnten, dass das Rezidivrisiko durch die Impfung (bivalent oder quadrivalent) für eine HSIL gesenkt wird. In einer retrospektiven, doppel-blinden Analyse der FUTURE I und II-Study Group sowie in der PATRICIA-Studie wurden bei Patientinnen zwischen 15 und 25 Jahren nach Konisation ein quadrivalenter (FUTURE-Studie) bzw. ein bivalenter (PATRICIA-Studie) HPV-Impfstoff verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass die geimpften Patientinnen gegenüber der Placebogruppe eine um 64 % geringere Inzidenz für das erneute Auftreten einer HSIL hatten [47], in der PATRICIA-Studie wurde sogar eine Reduktion um 90 % bzgl. CIN 3 gezeigt [48]. In einer weiteren Studie mit 737 Patientinnen mit histologisch gesicherter HSIL untersuchten Kang et al. den Effekt der quadrivalenten HPV-Impfung

Bezüglich einer HPV-Impfung nach Konisation liegen verschiedene Studien vor, die zeigen konnten, dass das Rezidivrisiko durch die Impfung (bivalent oder quadrivalent) für eine HSIL gesenkt wird.

nach LEEP (Loop electrosurgical excision procedure). Dabei wurden 360 Patientinnen eine Woche postoperativ geimpft (Impfgruppe), sowie 2 und 6 Monaten später, die Gruppe der Nicht-Geimpften wurde lediglich nachgesorgt. Im Follow-up wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren in dreimonatigem Abstand, danach jährlich eine zytologische Kontrolle mittels Hybrid Capture-Assay und HPV-Testung vorgenommen sowie eine ECC bei kolposkopischer Auffälligkeit und abnormer Zytologie. Die Rezidivrate einer HSIL war bei den Nicht-Geimpften (8,5 %) signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Gruppe der geimpften Patientinnen (2,5 %) [49]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass Patientinnen durch eine HPV-Impfung nach operativer Sanierung einer HSIL einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu nichtgeimpften Patientinnen haben.

Da die STIKO bisher nur die Impfung für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren empfiehlt [50], werden die Kosten für eine postoperative HPV-Impfung bei Frauen außerhalb dieser Altersklasse in Deutschland bisher nicht standardmäßig von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Die Daten sollten daher individuell mit der Patientin diskutiert werden.

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

Die usual VIN 1 (LSIL) stellt lediglich die Manifestation der HPV-Anwesenheit dar ohne Progressionsrisiko und gilt daher nicht als präkanzeröse Läsion. Bei asymptomatischen Patientinnen ist sie nicht therapiebedürftig, regelmäßige Kontrollen sind ausreichend.

Die usual VIN 2/3 (HSIL) wie auch die differenzierte VIN (dVIN) stellen eine Präkanzerose dar und sind entsprechend zu therapieren. Ziel der Behandlung ist die Vermeidung der Progression zu einem Vulvakarzinom bzw. die Entfernung eines okkulten Frühkarzinoms und die Beseitigung von Symptomen (z. B. Pruritus vulvae) unter möglichst Erhalt der funktionellen Anatomie.

Es bestehen folgende Therapieoptionen:

- Exzision
- Laserablation
- topische Therapie

In speziellen Fällen kann auch eine Kombination der Optionen sinnvoll sein.

Bei der Auswahl des Therapieverfahrens sind neben der Histologie und der Ausdehnung/Lokalisation der Läsion auch die individuelle Lebenssituation (Alter, Sexualität) und eventuelle Komorbiditäten (z. B. Immunsuppression) zu berücksichtigen.

Bei der Auswahl des Therapieverfahrens sind neben der Histologie und der Ausdehnung/Lokalisation der Läsion auch die individuelle Lebenssituation (Alter, Sexualität) und eventuelle Komorbiditäten (z. B. Immunsuppression) zu berücksichtigen.

Im Rahmen eines Cochrane Reviews konnten keine eindeutigen Unterschiede in Bezug auf die Rezidivraten bzw. dem Progressionsrisiko zu einem Vulvakarzinom zwischen den unterschiedlichen operativen Methoden (Exzision versus Ablation) gezeigt werden [51].

Exzision

Die lokale Exzision ermöglicht die vollständige histologische Aufarbeitung und somit die höchste diagnostische Sicherheit. Sie stellt deshalb bei VIN-Läsionen

vom differenzierten Typ mit einem höheren Risiko für ein Vulvakarzinom und bei suspekten vulvären HSIL-Läsionen die Therapie der Wahl dar. Auch für die unifokale vulväre HSIL kann eine Exzision durchgeführt werden, sofern ein kosmetisch akzeptables Ergebnis erreicht werden kann. Die lokale Exzision sollte im Gesunden erfolgen, zur Visualisierung kann 5%ige Essigsäure verwendet werden. Zu der Breite des gesunden Schnittrandes gibt es keine belastbaren Daten [52]. Von einigen Autoren wird ein Sicherheitsabstand von 5 mm gefordert [53, 54]. Eine Non-in-sano-Resektion weist ein ca. 3- bis 8-fach erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu einer In-sano-Resektion auf. [55, 56, 57]. Bei befallenen Schnitträndern sollte bei sichtbarer Restläsion eine erneute Resektion erfolgen, ansonsten ist eine engmaschige Kontrolle zu vertreten. Eine oberflächliche („skinning“) oder auch eine einfache Vulvektomie wird nur sehr selten, etwa bei Versagen anderer Therapien, oder bei ausgedehnten Befunden indiziert sein.

CO₂-Laserablation

Bei fehlendem Hinweis auf eine Invasion ist die CO₂-Laservaporisation eine gute Therapieoption bei der multifokalen HPV-assoziierten VIN und bei Läsionen im periklitoridalen, perianalen, analen und auch vaginalen Bereich, da sie an diesen Lokalisationen maximal gewebeschonend abgetragen werden kann.

Bei der CO₂-Laservaporisation richtet sich die Abtragungstiefe nach der Lokalisation der VIN-Läsion: Da es sich um eine epitheliale Läsion handelt, ist im nicht behaarten Bereich eine Tiefe von 1 mm als ausreichend zu betrachten, im behaarten Bereich (Hautanhangsgebilde) ist eine Tiefe von etwa 3 mm erforderlich, um eine sichere Entfernung der VIN zu gewährleisten [58]. Eine tiefere Laservaporisation erhöht die Gefahr einer Narbenbildung.

Topische Therapie

Die topische Behandlung der klassischen VIN mit dem Immunmodulator Imiquimod ist ebenfalls möglich. Diese bietet sich an für Patientinnen, für die ein ablatives Verfahren ungünstig erscheint (z. B. bei Läsionen der Klitoris), oder zur erneuten Therapie bei Rekurrenz der VIN. Auch bei der primären Behandlung von multifokalen Veränderungen oder zur präoperativen Verkleinerung von großen Läsionen ist eine primäre topische Therapie zu erwägen. Voraussetzung ist der Ausschluss einer möglichen Invasion der Läsion durch eine stanzbiopsische Sicherung. Die Behandlung erfolgt off-label nach einer entsprechenden schriftlich zu dokumentierenden Aufklärung der Patientin. Imiquimod 5 % Creme wird 3 x wöchentlich über 4–6 Monate lokal aufgetragen, eine gute Compliance der Patientin ist erforderlich.

In einer aktuellen multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 98 Teilnehmerinnen zum Vergleich der topischen Therapie mit Imiquimod versus Lasertherapie konnten gleiche Ansprechraten gezeigt werden (komplette Regressionsrate Imiquimod 80 % versus Laserbehandlung 79 %). Es zeigte sich kein Unterschied bzgl. der HPV-Clearance (Imiquimod 33 % versus Laserbehandlung 26 %), der Zufriedenheit mit der Behandlung sowie den Nebenwirkungen (Imiquimod Jucken/Erythem, Laserbehandlung Schmerz) [59]. Eine Nachuntersuchung von 24 Patientinnen aus einer prospektiv randomisierten Studie zeigte eine anhaltende Wirk-

Bei Patientinnen mit einer klassischen VIN, für die ein ablatives Verfahren ungünstig erscheint, stellt die Therapie mit Imiquimod eine Möglichkeit dar.

samkeit nach Vollremission: 8 von 9 Patientinnen blieben nach im Mittel 7,2 Jahren ohne VIN-Rezidiv [60].

Alternative Therapiekonzepte wie die Behandlung mit 5-Fluorouracil sind kaum evaluiert und können entsprechend aktuell nicht empfohlen werden [61].

Rezidivrisiko

Die Patientinnen müssen über ein hohes Rezidivrisiko der VIN aufgeklärt werden, regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind notwendig. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 784 Patientinnen erlitten 26,3 % der Patientinnen ein Rezidiv (davon 8,2 % mit einer Progression zu einem Karzinom). Hiervon traten 25 % der Rezidive erst nach 44 bis 196 Monaten auf [55]. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv werden Multifokalität und Multizentrität, Immunsuppression, große Läsion, Alter > 50 Jahre, Rauchen und positive Schnittränder genannt. [55, 56, 57].

HPV-Impfung als Sekundärprävention für eine usual VIN

Nach zunächst positivem Studienergebnis bezüglich der Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit einer usual VIN durch eine postoperative Gardasil-Impfung in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie (n = 149) [62] zeigte sich nun in einer kürzlich veröffentlichten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie („VIVA-trial“, n = 181, intention-to-treat Analyse) kein Unterschied in den Rezidivraten einer usual VIN oder AIN zwischen dem geimpften und dem ungeimpften Patientinnenkollektiv [63]. Insofern ist die Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Morbus Paget der Vulva

Die Therapie des Morbus Paget besteht in der weiten und tiefen Resektion mit einem maximal möglichen Abstand zum gesunden Gewebe.

Die Therapie des primären Morbus Paget der Vulva sollte aufgrund des hohen Risikos für das gleichzeitige Vorliegen eines invasiven Malignoms (bis zu 25 %) und aufgrund der Möglichkeit der Ausdehnung in die Hautanhangsgebilde (z. B. Haarfollikel, Drüsenausführungsgänge) durch eine weite und tiefe Resektion erfolgen [64, 65, 66]. Hierbei sollte ein maximal möglicher Abstand zum gesunden Gewebe erreicht werden, da trotz klinisch unauffälligen Rändern nur mikroskopisch sichtbare Ausläufer der Läsion am Schnitttrand vorhanden sein können. Die Rezidivrate ist aufgrund des multizentrischen Wachstumsmusters hoch (12–58 %), weshalb engmaschige Kontrollen indiziert sind [64, 66, 67].

In Fallberichten zeigt die topische Applikation mit Imiquimod 5 % ein gutes Ansprechen, sodass zur Vermeidung einer erneuten Resektion oder bei Kontraindikationen gegen einen operativen Eingriff ein konservativer Therapieversuch (off label) mit der Patientin besprochen werden kann [68, 69].

Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VaIN)

Die Vaginale intraepitheliale Neoplasie ist in der Mehrzahl der Fälle HPV-assoziiert, sodass für die Therapie in Großen und Ganzen auf die Therapie der uVIN verwiesen werden kann. Bei der Erstdiagnose erfolgt in der Regel eine Laservaporisation unter kolposkopischer Sicht. Hierbei sollte im Vorfeld das Vorliegen eines invasiven Karzinoms mittels multipler Biopsien ausgeschlossen werden.

Eine Resektion ist mit einem erhöhten Verletzungsrisiko der Nachbarorgane verbunden und wird deshalb vor allem bei Rezidiven und invasiven Karzinomen eingesetzt. Hierbei reicht die Bandbreite von der lokalen Exzision über eine komplette Skinning-Resektion der Vaginalhaut bis zur partiellen oder totalen Kolpektomie [70]. Auch bei der HPV-induzierten VaIN kann Imiquimod in unterschiedlichen, an die erhöhte Empfindlichkeit des unverhornten Vaginalepithels angepassten Dosierungen (2,5 mg, 6,25 mg oder 12,5 mg) für bis zu 16 Wochen zur Anwendung kommen [26].

Alternativ zur operativen Entfernung oder lokalen medikamentösen Therapie kann bei inoperablen Patientinnen mit einer ausgedehnten VaIN auch eine Behandlung mittels Brachytherapie erwogen werden.

Die VaIN ist meist HPV-assoziiert, ihre Therapie erfolgt analog der uVIN.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. Langversion 1.1 - März 2020 (AWMF-Registernummer 015/027OL)
- 2 Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW et al (1982) Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 60(2): 210–4
- 3 Kolben TM, Etzel LT, Bergauer F et al (2019) A randomized trial comparing limited-excision conisation to Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) in cervical dysplasia patients. *J Gynecol Oncol* 30(3): e42
- 4 Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A et al (2013) Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD001318
- 5 Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E et al (2003) Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1336–43
- 6 Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P et al (2004) Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 190(8): 1413–21
- 7 Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al (2013) 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 17(5 Suppl 1): S1–S27
- 8 Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO et al (2018) Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 360: k499
- 9 Kolstad P, Klem V (1976) Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 48(2): 125–9
- 10 de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ et al. (2015) Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol* 139(2): 377–84
- 11 Hillemanns P, Petry KU, Soergel P et al (2014) Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med* 46(6): 456–61
- 12 Lee KR, Flynn CE (2008) Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 89(5): 1048–55
- 13 Plaxe SC, Saltzstein SL (1999) Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol* 75(1): 55–61
- 14 Shin CH, Schorge JO, Lee KR et al (2000) Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 79(1): 6–10
- 15 Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B (2012) Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 21(10): 1031–7
- 16 Bray F, Carstensen B, Moller H et al (2005) Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(9): 2191–9
- 17 Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR et al (2000) The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 78(2): 97–105
- 18 Cleveland AA, Gargano JW, Park IU et al (2020) Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008–2015. *Int J Cancer* 146(3): 810–8
- 19 Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A et al (2004) Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer* 100(5): 1035–44
- 20 Salani R, Puri I, Bristow RE (2009) Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 200(2): 182 e1–5
- 21 Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW et al (2006) Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 94(1): 171–5
- 22 Dahlström LA YN, Sundström K (2010) Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. In *J Cancer* 127: 1923
- 23 Krivak TC, Rose GS, McBroom JW (2001) Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv* 56(9): 567–75
- 24 Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ (1987) The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 157(1): 21–5
- 25 Terada T (2010) Simultaneous squamous cell carcinoma in situ and adenocarcinoma in situ of the uterine cervix in a 36-year-old Japanese woman. *Arch Gynecol Obstet* 281(3): 527–30
- 26 Inayama Y, Takamatsu S, Hamanishi J et al (2023) Imiquimod for cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 142: 307–18
- 27 Andersen ES, Nielsen K (2002) Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol* 86(3): 365–9
- 28 Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM et al (2010) Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 8(12): 1358–86
- 29 Partridge EE, Abu-Rustum N, Campos S et al (2008) Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 6(1): 58–82
- 30 Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G et al (2007) Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8(11): 985–93
- 31 Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010.
- 32 Jain S, Tseng CJ, Horng SG et al (2001) Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 82(1): 177–80
- 33 Bertini-Oliveira AM, Keppler MM, Luisi A et al (1982) Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. *Acta Cytol* 26(5): 636–44

- 34 Salleret L, Mathevet P (2008) Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37 (Suppl 1): S131–8
- 35 Coppolillo EF, HM DERV, Brizuela J, Eliseth MC et al (2013) High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(3): 293–7
- 36 Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS (2008) Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 199(1): 3–9
- 37 Economos K, Perez Veridiano N, Delke I et al (1993) Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 81(6): 915–8
- 38 Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ et al (2007) 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 11(4): 223–39
- 39 Goncalves CV, Duarte G, Costa JS et al (2009) Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 127(6): 359–65
- 40 Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B et al (2004) Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 102(4): 228–32
- 41 Fader AN, Alward EK, Niederhauser A et al (2010) Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 203(2): 113 e1–6
- 42 McIntyre-Seltman K, Lesnock JL (2008) Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 35(4): 645–58; x.
- 43 Dugue PA, Rebolj M, Garred P et al (2013) Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 13(1): 29–42
- 44 Maiman M (1993) Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr* (23): 43–9
- 45 Nyitray A, Nielson CM, Harris RB et al (2008) Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 197(12): 1676–84
- 46 Kost BP, Hofmann J, Stoellinger S et al (2017) Prevalence of human papillomavirus infection of the anal canal in women: A prospective analysis of high-risk populations. *Oncol Lett* 13(4): 2495–501
- 47 Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 344: e1401
- 48 Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13(1): 89–99
- 49 Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 130(2): 264–8
- 50 Robert-Koch-Institut (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut – 2018/2019. *Epidemiologisches Bulletin*. Nr. 34
- 51 Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M et al (2016) Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1 No.: CD011837*
- 52 Lebreton M, Carton I, Brousse S et al (2020) Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 49(9): 101801
- 53 Preti M, Scurry J, Marchitelli CE et al (2014) Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(7): 1051–62
- 54 Ahr A, Rody A, Kissler S et al (2006) Risk factors recurrence of vulvar intraepithelial neoplasia III (VIN III). *Zentralblatt für Gynäkologie* 128(6): 347–51
- 55 Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL et al (2018) Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 148(1): 126–31
- 56 Walblich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM et al (2012) Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 127(2): 312–5
- 57 Jones RW, Rowan DM, Stewart AW (2005) Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106(6): 1319–26
- 58 Wright VC, Davies E (1987) Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. *Am J Obstet Gynecol* 156(2): 374–8
- 59 Trutnovsky G, Reich O, Joura EA et al (2022) Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 399(10337): 1790–8
- 60 Terlou A, van Seters M, Ewing PC et al (2011) Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 121(1): 157–62
- 61 Tristram A, Hurt CN, Madden T et al (2014) Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT³VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(12): 1361–8
- 62 Ghelardi A, Marrai R, Bogani G et al (2021) Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines (Basel)* 9(2): 83–95
- 63 Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret AM et al (2022) Effect of Human Papillomavirus Vaccine to interrupt recurrence of vulvar and anal neoplasia (VIVA): a randomized, placebo-controlled trial. *Open forum infectious diseases* 9 (suppl 2)
- 64 Van der Linden M, Oonk MHM, van Doorn HC et al (2019) Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 81(4): 956–62
- 65 Cai Y, Sheng W, Xiang L et al (2013) Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol* 129(2): 412–6
- 66 Fanning J, Lambert HC, Hale TM et al (1999) Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 180: 24–7

- 67 Tebes S, Cardosi R, Hoffman M (2002) Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 187(2): 281–4
- 68 Baiocchi G, Begnami MD, Fukazawa EM et al (2012) Conservative management of extramammary paget disease with imiquimod. *J Low Genit Tract Dis* 16: 59–63
- 69 Hatch KD, Davis JR (2008) Complete resolution of Paget disease of the vulva with imiquimod cream. *J Lower Genital Tract Dis* 12(2): 90–4
- 70 S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen“ AWMF-Registernummer 032/042 2018

Therapieplanung des Zervixkarzinoms

B. Czogalla, T. Kolben, C. Anthuber

Schlagwörter

Interdisziplinäre Therapie • unimodales Therapiekonzept • Anamnese • klinische Untersuchung • histologische Untersuchung • apparative Untersuchung • operatives Staging

Allgemeine Empfehlungen

- interdisziplinäre Therapie in einem gynäko-onkologischen Zentrum mit entsprechender Expertise [1, 2]
- Einschluss in klinische Studien [1]
- neoadjuvante Chemotherapie als experimenteller therapeutischer Ansatz (z. B. bei Fertilitätserhalt), a. e. im Rahmen von klinischen Studien [2–9]

Ziel der Therapieplanung

Ziel der Therapieplanung

- individuelles unimodales Therapiekonzept (Operation versus Radio[chemo]therapie) zur Vermeidung von Über- oder Untertherapie und Morbidität [1, 2]

Diagnostik zur Therapieplanung [1, 2]

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung
2. Klinische Untersuchung
3. Histologische Untersuchung
4. Apparative Untersuchung
5. Operatives Staging

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung

Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung

- Bestimmung patientinnenspezifischer Aspekte:
 - Allgemeinzustand und ggf. Komorbiditäten zur Abschätzung der Therapiefähigkeit und -adhärenz
 - Lebenssituation
 - Kinderwunsch bzw. aktuell bestehende Schwangerschaft
 - Menopausenstatus bzgl. Ovarerhalt

*klinische
Untersuchung*

2. Klinische Untersuchung

- Gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs:
 - Inspektion von Vulva, Urethra, Introitus, Perineum, Anus ggf. inkl. Vulvoskopie mit 3–5%iger Essigsäurelösung
 - Spekulumuntersuchung inkl. Zytologie, HPV-Test, ggf. Kolposkopie mit 3–5%iger Essigsäurelösung/Lugolscher Lösung
 - Palpation von Vagina, Portio, Parametrium, innerem Genitale, kleinem Becken, Vulva, Leistenregion
 - digital rektale Untersuchung ggf. proktologische Untersuchung

*histologische
Untersuchung*

3. Histologische Untersuchung

- zur Bestimmung von Prognose- und Prädiktivfaktoren (siehe Kapitel *Histopathologie*)
 - Biopsie
 - diagnostische Konisation ($\leq T1b1$)
- ggfs. fragliche Fernmetastasen inkl. nicht regionärer Lymphknoten
 - apparativ gestützte Biopsie [10]

*apparative
Untersuchung*

4. Apparatve Untersuchung

- Vaginale Sonografie: [11–13]
 - Beurteilung lokale Tumorausbreitung
 - Beurteilung Parametrieninfiltration nur bei entsprechender Expertise mit ausreichender diagnostischer Sicherheit im Vergleich zum MRT möglich
- Nieren-Sonografie zur Beurteilung einer Harntransportstörung
- MRT-Becken ($\geq T1b2$) zur Beurteilung der Tumorgroße, lokoregionären Tumorausbreitung inkl. Infiltration von Parametrium/Blase/Rektum sowie der Lymphknoten [11, 12, 14–20]
- CT-Thorax/Abdomen zur Beurteilung der Tumorausbreitung ($\geq T1b2$) [17, 21]
- ^{18}F -FDG-PET-CT:
 - kein routinemäßiger Einsatz in der Primärsituation [17, 18, 22–27]
 - Beurteilung nicht regionärer Lymphknoten und Fernmetastasierung vor geplanter Radiochemotherapie oder Exenteration beim Rezidiv [17, 28–30]
- In Ausnahmefällen:
 - Skalenus-Sonografie ($\geq T1b2$)
 - Urethrozystoskopie, Rektoskopie (bei klinischem Verdacht auf Infiltration)
 - ^{18}F -FDG-PET-MRT [31, 32]

operatives Staging

5. Operatives Staging

- Ziel: exakte Definition des Tumorstadiums zur stadienadaptierten Therapieplanung durch Beurteilung der Lymphknoten, des Peritoneums und der lokoregionären Tumorausbreitung
- Rationale: Überlegenheit in der Detektion von Lymphknotenmetastasen gegenüber bildgebenden Verfahren [25–27, 33–35]

- Indikation: alle Stadien zur geplanten Operation oder Radio(chemo)therapie (außer T1a1 ohne Risikofaktoren)
- Durchführung siehe Kapitel „Operative Therapie des Zervixkarzinoms“

Erklärung zu Interessenkonflikten

B. Czogalla hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca erhalten. T. Kolben hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Notfallakademie GmbH, Metafinanz, RG Ärztefortbildung und Coliquio erhalten. C. Anthuber gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F et al (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *Int J Gynecol Cancer* 33: 649–66
- 2 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2022) Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Zervixkarzinom, Version 2.2, März 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL
- 3 Song Y, Liu Y, Lin M et al (2018) Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 13: 79–102
- 4 Zhu Y, Yang J, Zhang X et al (2018) Acquired treatment response from neoadjuvant chemotherapy predicts a favorable prognosis for local advanced cervical cancer. *Medicine (United States)* 97: e0530
- 5 He D, Duan C, Chen J et al (2015) The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: A systematic review and meta analysis. *Int J Clin Exp Med* 8(9): 14693–700
- 6 Yang Z, Chen D, Zhang J et al (2016) The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A randomized multicenter study. *Gynecol Oncol* 141(2): 231–9
- 7 Kim HS, Sardi JE, Katsumata N et al (2013) Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: An international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 39(2): 115–24, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.003>
- 8 Peng YH, Wang XX, Zhu JS et al (2016) Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol Res* 42(2): 128–35
- 9 Rydzewska L, Tierney J, Vale CL et al (2012) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12): CD007406, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub3>
- 10 Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I et al (2010) Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(6): 767–72
- 11 Pálsdóttir K, Fridsten S, Blomqvist L et al (2021) Interobserver agreement of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging in local staging of cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 58(5): 773–9
- 12 Epstein E, Testa A, Gaurilcik A et al (2013) Early-stage cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – A European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 128: 449–53
- 13 Testa AC, Di Legge A, De Blasis I et al (2014) Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28: 741–68
- 14 Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N et al (2021) Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 31: 7802–16
- 15 Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S et al (2013) Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 23: 2005–18
- 16 Nam H, Huh SJ, Park W et al (2010) Prognostic significance of MRI-detected bladder muscle and/or serosal invasion in patients with cervical cancer treated with radiotherapy. *Br J Radiol* 83: 868–73
- 17 James RM, Cruickshank ME, Siddiqui N (2008) Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 336: 41–3
- 18 Liu B, Gao S, Li S (2017) A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest* 82: 209–22
- 19 Woo S, Suh CH, Kim SY et al (2018) Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *Eur Radiol* 28: 530–41
- 20 Dappa E, Elger T, Hasenburg A et al (2017) The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 8: 471–81
- 21 Bipat S, Glas AS, van der Velden J et al (2003) Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 91: 59–66
- 22 Choi HJ, Ju W, Myung SK et al (2010) Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci* 101: 1471–9
- 23 Kang S, Kim SK, Chung DC et al (2010) Diagnostic Value of (18)F-FDG PET for Evaluation of Para-aortic Nodal Metastasis in Patients with Cervical Carcinoma: A Metaanalysis. *J Nucl Med* 51: 360–7
- 24 Tsai CS, Lai CH, Chang TC et al (2010) A Prospective Randomized Trial to Study the Impact of Pretreatment FDG-PET for Cervical Cancer Patients With MRI-Detected Positive Pelvic but Negative Para-Aortic Lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 477–84
- 25 Gouy S, Morice P, Narducci F et al (2013) Prospective Multicenter Study Evaluating the Survival of Patients With Locally Advanced Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy Before Chemoradiotherapy in the Era of Positron Emission Tomography Imaging. *J Clin Oncol* 31: 3026–33
- 26 Martinez A, Voglimacci M, Lusque A et al (2020) Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47: 1252–60

- 27 De Cuypere M, Lovinfosse P, Goffin F et al (2020) Added value of para-aortic surgical staging compared to ¹⁸F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study. *Eur J Surg Oncol* 46: 883–7
- 28 Xiao Y, Wei J, Zhang Y et al (2014) Positron emission tomography alone, positronemission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 10: 222–31, <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.42572>
- 29 Ding XP, Feng L, Ma L (2014) Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 290(4): 741–7
- 30 Meads C, Auguste P, Davenport C et al (2013) Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: Systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modeling. *Health Technol Assess* 17(12): 1–323
- 31 Nie J, Zhang J, Gao J et al (2017) Diagnostic role of 18F-FDG PET/MRI in patients with gynecological malignancies of the pelvis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12: e0175401
- 32 Sarabhai T, Schaarschmidt BM, Wetter A et al (2018) Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45: 67–76
- 33 Selman TJ, Mann C, Zamora J et al (2008) Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 178(7): 855–62
- 34 Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A et al (2008) Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 26: 2943–51
- 35 van de Lande J, Torrença B, Rajmakers PGHM et al (2007) Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 106: 604–13, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.010>

Operative Therapie des Zervixkarzinoms

A. Burges, C. Anthuber, D. Dian, M. Kolben, C. Scholz,
T. Weißenbacher

Schlagwörter

Zugangsweg • Lymphknoten • Sentinel-LNE • radikale Hysterektomie
• stadienadaptierte Therapie

Die Entscheidungskriterien zu einer operativen Therapie des Zervixkarzinoms sind im Kapitel „Therapieplanung des Zervixkarzinoms“ festgelegt.

Die alleinige Operation des Zervixkarzinoms ist in frühen Stadien der Erkrankung die Therapie der Wahl. Sollten präoperativ allerdings Kriterien vorliegen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erfordern, ist von einer operativen Therapie abzu-sehen, um die erhöhte Morbidität einer Kombination aus Operation und Radio-chemotherapie zu vermeiden, die nicht zu einem besseren Überleben führt [1].

Operativer Zugangsweg

Seit Publikation der LACC-Studie gilt als Standardzugang bei Tumoren über 2 cm die Laparotomie. In dieser Studie wurde die minimalinvasive mit der abdominalen radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (IA1 [L1], IA2 oder IB1) verglichen [2]. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Über-leben nach 4,5 Jahren. Der Unterschied betrug 7,2 % zugunsten der Laparotomie (HR for disease recurrence or death from cervical cancer, 3,74 [95 % CI, 1,63–8,58]; $p = 0,002$).

Dieser Unterschied zeigte sich vor allem bei einer Tumorgöße von 2–4 cm, nicht jedoch bei Tumoren bis 2 cm. Die Statistik der Studie war allerdings nicht geeignet, genauere Untersuchungen zuzulassen [3]. Seit 2019 laufen zwei weitere prospek-tiv randomisierte Studien, die diese Frage erneut untersuchen (Robot-assisted Ap-proach to Cervical Cancer [RACC] ClinicalTrials.gov ID NCT03719547 und Different Surgical Approaches in Patients of Early-stage Cervical Cancer ClinicalTrials.gov ID NCT03739944). Die Daten werden frühestens 2027 erwartet.

In Stellungnahmen der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologi-sche Onkologie (AGO) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird daher darauf hingewiesen, dass Patientinnen präoperativ über diese Daten infor-miert werden müssen [4]. Die europäischen Leitlinien der European Society of Gynecological Oncology (ESGO), der European Society for Radiotherapy and Onco-logy (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) fordern bei einer Tumor-ausdehnung < 2 cm zudem freie Resektionsgrenzen, falls eine Konisation vorge-nommen wurde, und empfehlen ebenfalls, der Patientin die vorliegende Evidenz

*Laparoskopie vs.
Laparotomie*

mitzuteilen, sollte ein minimalinvasiver Ansatz erwogen werden [5]. Einige Autoren führen vor der Hysterektomie bei R1-Resektion einen Scheidenverschluss durch, um einer Tumoraussaat vorzubeugen. Eine Studie, die dies belegt, ist geplant.

Lymphonodektomie

Ein wesentlicher Parameter vor der Entscheidung zu einer primären oder auch adjuvanten Radiochemotherapie ist der Nodalstatus. Dieser bleibt aber auch bei einer adäquat durchgeführten präoperativen Bildgebung (siehe Kapitel *Therapieplanung*) zur Planung eines operativen Vorgehens grundsätzlich unklar.

Daher muss der Nodalstatus im Sinne eines operativen Stagings sorgfältig geprüft werden. Zum operativen Staging kann grundsätzlich auch ein laparoskopischer Zugang benutzt werden. Es erfolgt eine intraoperative Einschätzung der möglichen und sinnvollen Operabilität sowie eine Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle und Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung mit Beurteilung der Parametrien. Zunehmend wird für die definitive Entscheidung eine interventionelle Diagnostik eingesetzt [5–7].

*Sentinel- vs.
systematische
Lymphonodektomie*

Bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten wird bei Tumoren unter 2 cm die Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt (s. u.). Bei größeren Tumoren wird derzeit eine systematische pelvine Lymphonodektomie empfohlen. Aktuell rekrutiert die SENTINEL-III-Studie, die die SLNE bis zu einer Tumorgöße von 4 cm untersucht (ENGOT-Cx4; GINECO-CE106). Diese beinhaltet die vollständige, beidseitige Entfernung des Lymphknotengewebes entlang der V. und A. iliaca communis, externa und interna sowie im Bereich der Fossa obturatoria und der Präsakralregion.

Eine Ausdehnung der Lymphonodektomie nach paraaortal ist bei pelvinem Lymphknotenbefall sinnvoll, um die mögliche Erweiterung des Strahlenfeldes nach paraaortal begründen zu können und ggfs. „bulky nodes“ zu entfernen. Sind Lymphknoten unterhalb der Arteria mesenterica inferior befallen, wird die Entfernung auch der oberen infrarenalen paraaortalen Lymphknoten empfohlen [8]. Makroskopisch auffällige Lymphknoten (bulky nodes) sollten gezielt entfernt und im Schnellschnitt untersucht werden. Bei befallenen Lymphknoten ist eine systematische Lymphonodektomie nicht mehr sinnvoll. Vielmehr sollte die Operation beendet und eine Radiochemotherapie indiziert werden.

Sentinel-Lymphonodektomie

Um die Morbidität der systematischen Lymphonodektomie zu reduzieren, wurde bei vielen Tumorentitäten in den letzten Jahren die Sentinel-Lymphonodektomie untersucht. Auch für das Zervixkarzinom liegen Daten zur Durchführbarkeit, aber auch zur Sicherheit vor [9–16].

Bislang wird die Sentinel-LNE nur bei einer Tumorgöße bis 20 mm nahegelegt. Aktuell laufende Studien untersuchen die Methode bis zu einer Tumorgöße bis 40 mm (International Validation Study of Sentinel Node Biopsy in Early Cervical Cancer, SENTICOL III) [17].

Während in älteren Studien meist die Kombination aus Patentblau und Technetium als Marker untersucht wurde, setzt sich zunehmend der Fluoreszenz-Farbstoff Indo-

cyaningrün (ICG) durch. Die Vorteile bestehen darin, diesen direkt intraoperativ in die Zervix zu injizieren, die Unabhängigkeit von einer nuklearmedizinischen Einheit und eine vergleichsweise hohe Detektionsrate (96 % für Patentblau und Tc, 95 % für Tc, 98 % für ICG) [11, 18, 19].

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollte eine alleinige Sentinel-LNE durchgeführt werden, wenn präoperativ eine beidseitige Technetium-Anreicherung nachweisbar und eine intraoperative Blaudarstellung möglich ist, alternativ eine intraoperative ICG-Darstellung. Die Sentinellymphknoten müssen in jedem Fall beidseitig darstellbar sein. Nach den vorliegenden Studiendaten kann dies bei Primärtumoren im Stadium T IA 1 L1 und/oder IA 2 und T IB1 (< 2 cm) empfohlen werden. Es sollen alle detektierten Sentinellymphknoten entfernt werden [8, 20].

Wichtig ist die Information an die Pathologie, dass es sich um eine Sentinel-Untersuchung handelt, damit das Gewebe entsprechend pathologisch aufgearbeitet wird (siehe Kapitel *Pathologie*).

Radikale Hysterektomie

Die Operation nach Wertheim beinhaltet die Entfernung von Uterus (in der Postmenopause mit Adnexen), Parametrien, oberem Scheidenanteil (mit ausreichendem Sicherheitsabstand zur Tumorgrenze) und Parakolpium. Die Radikalität des Eingriffs richtet sich nach der Ausdehnung des Tumors.

Nach der Klassifikation nach Piver kann die Radikalität der Hysterektomie bei Zervixkarzinom in fünf Klassen eingeteilt werden [21]. Nach Ansicht der Autoren ist diese Klassifikation veraltet.

Grundsätzlich ist die Radikalität der Resektion der Tumorausdehnung anzupassen. Ein nervenschonendes Absetzen insbesondere hinsichtlich der Darstellung und Schonung der Nn. Splanchnici/ Nervi hypogastrici ist heute Standard.

Hinsichtlich einer reduzierten operativen Radikalität wurden auf dem ASCO 2023 Daten vorgestellt, die bisher aber nur als Abstract publiziert wurden. Die Phase-III-CCTG-CX5-Shape-Studie (NCT01658930) verglich die radikale Hysterektomie mit der „einfachen“ Hysterektomie bei low risk frühem Zervixkarzinom (IA2 und IB1, < 10 mm Stromainvasion im Konus oder < 50 % Stromainvasion im MRT, Ausdehnung ≤ 20 mm) bei 700 Patientinnen. Der primäre Endpunkt der Studie ist die pelvine Rezidivfreiheit nach 3 Jahren. Diese betrug 97,48 % nach einfacher extrafaszieller Hysterektomie mit max. 5 mm vaginalem Absetzungsrand und 97,83 % bei Patientinnen nach radikaler Hysterektomie, womit die Nicht-Unterlegenheit der einfachen Hysterektomie für diese Patientinnen gezeigt wurde. Auch der sekundäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ war mit 99,1 % bzw. 99,4 % nicht unterschiedlich. Dagegen war die Komplikationsrate der radikal operierten Patientinnen z. B. hinsichtlich Harninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen deutlich höher (Inkontinenz: 11,0 % vs. 4,7 %, Blasenentleerungsstörung: 9,9 % vs. 0,6 %). Zudem war die Lebensqualität und sexuelle Gesundheit nach einfacher Hysterektomie deutlich besser [22].

Es sollte die Originalpublikation abgewartet werden, bis dieses Vorgehen in die klinische Routine Eingang findet. Allerdings wird durch diese Studie auch jetzt schon die operative Realität im Sinne von Einzelfallentscheidungen zur Vermeidung einer potenziellen Übertherapie beeinflusst.

*Ausdehnung der
Operation*

Die Tuben können im Rahmen einer Hysterektomie bei prämenopausalen Patientinnen entfernt werden. Dies scheint keinen negativen Einfluss auf die endokrine Funktion der Ovarien zu haben, die Daten hierzu sind aber kontrovers [23, 24]. Die „prophylaktische“ Salpingektomie kann aber möglicherweise das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms reduzieren [25–27].

Erhalt der endokrinen Funktion – fertilitätserhaltende Operation

Optionen des Organerhalts

In der Prämenopause können beim Plattenepithelkarzinom die Ovarien erhalten werden. Bei Adenokarzinomen liegt hingegen die Inzidenz ovarieller Metastasen höher. In einer großen retrospektive Analyse aus Japan betrug diese beim Adenokarzinom 5,3 %, beim Plattenepithelkarzinom 0,8 % [28]. Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird eine Adnexektomie bei prämenopausalen Patientinnen ab einem Stadium IB2 empfohlen. Nach den aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Empfehlungen sollte die Möglichkeit zur Ovarprotektion bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen diskutiert und auch bei HPV-assoziierten Adenokarzinomen berücksichtigt werden. Bei HPV-unabhängigen Adenokarzinomen wird der Ovarerhalt dagegen nicht empfohlen [5, 8].

Bei der prämenopausalen Patientin verhindert die extrapelvine Fixierung der Adnexe (Metallclipmarkierung zur röntgenologischen Lokalisation) in bis zu 50 % der Fälle die Kastration bei erforderlicher Bestrahlung des kleinen Beckens [29, 30].

Neben den uteruserhaltenden Verfahren sollte auch über weitere Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes aufgeklärt werden [31]. Für weitere Informationen sei auf das Fertiprotect-Netzwerk verwiesen (<https://fertiprotekt.com/>).

Die organerhaltende Therapie des Zervixkarzinoms kann stadienabhängig als Konisation oder radikale Trachelektomie durchgeführt werden [32, 33]. Die letztgenannte Operation wird entweder als vaginale Trachelektomie oder kombiniert laparoskopisch und vaginal oder abdominal vorgenommen [5, 8, 34–37]. Die Konzeptionsraten nach diesem Eingriff werden mit 40–70 % angegeben. Bei lokalen Rezidivraten von 4–5 % ist die radikale Trachelektomie in den Frühstadien des Zervixkarzinoms eine Therapiemaßnahme mit ausreichender onkologischer Sicherheit im Falle eines absehbar realisierbaren Kinderwunsches. Allerdings sollten folgende Kriterien erfüllt sein: Tumorgröße < 2 cm, keine Hämangiosis, keine ausgeprägte Lymphangiosis, Restzervixlänge ≥ 1 cm, kein Lymphknotenbefall. Die Relation von Zervixlänge und Tumor ist zu berücksichtigen und spielt bei der Indikationsstellung daher in der präoperativen Beurteilung eine wichtige Rolle. Obligatorisch ist die Einlage einer permanent-Cerclage zur Prophylaxe einer Zervixinsuffizienz bei subtotal reseziertem Muttermund. Dieses geburtshilfliche Risiko mit hoher perinatalogischer Morbidität sollte auch bei gegebenenfalls multiplen bzw. sehr ausgedehnten therapeutischen Konisationen berücksichtigt werden.

In Analogie zu den Daten der Shape-Studie könnte bei entsprechendem Tumorstadium eine Zervixentfernung anstelle einer Trachelektomie erwogen werden. Valide Daten hierzu existieren derzeit allerdings nicht.

Stadienadaptierte Therapie

Während bisher das Tumorstadium das wesentliche Entscheidungskriterium für die weitere Therapie war, stehen heute pathologische Kriterien, die die Indikation für eine primäre Radiochemotherapie definieren, im Vordergrund. Dies ist der Fall, wenn präoperativ simultan mehrere (≥ 3) Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgroße > 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen) bekannt sind. Lymphknotenmetastasen, die ebenfalls die Notwendigkeit einer primären Radiochemotherapie bedingen, müssen histologisch bestätigt werden [8]. Besteht die Indikation für eine primäre Radiochemotherapie, kann ein operatives Staging zum Ausschluss peritonealer Metastasen und/oder zur Definition des Strahlenfeldes und/oder zum Ausschluss/Bestätigung von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. Bei positiven pelvinen Lymphknoten sollte der paraaortale Abfluss untersucht werden, um ggfs. eine paraaortale Strahlentherapie zu indizieren. Die Sentinel-LNE gilt bis zu einer Tumorgroße von 20 mm als sicher. Die aktuell laufende Senticol-III-Studie untersucht prospektiv die Sicherheit der SLN-LNE bis zu einer Tumorgroße von 40 mm (Internationale Validierungsstudie zur Wächterlymphknoten-Biopsie bei frühem Zervixkarzinom; Internationale, prospektive, multizentrische, randomisierte, einfach verblindete Phase-III-Studie; Zervixkarzinom Ia1 mit Lymphgefäßinvasion, Ia2, Ib1, Ib2 und IIa1).

Entscheidungswege LMU-Strategie

Operative Strategie Zervixkarzinom

LMUKLINIKUM
Frauenklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Erstdiagnose Zervixkarzinom
- primär operabel eingeschätzt -

Tumor ≤ 2 cm (cT1a2/cT1b1)¹

1. Gyn Evaluation, MRT-Becken
2. Prüfung Einschluss SENTICOL III
3. Konisation (Ziel: R0-Resektion), SNL-LNE per Laparoskopie

Wenn Tumor < 2 cm, < 10 mm Stromainv., pN0(sn), R0^{1,2,4}:

- Einfache Hysterektomie (Diskussion Zugang per LSK)

Wenn Tumor < 2 cm, < 10 mm Stromainv., pN0(sn), R1^{1,2,4}:

- Angebot Re-Konisation
- alternativ offene einfache Hysterektomie

Tumor 2-4cm (cT1a2/cT1b1)¹

1. Gyn Evaluation, MRT-Becken
2. Prüfung Einschluss SENTICOL III

OP-Zugang per Laparotomie³

- LK-Staging, ggf. SNL-LNE
- wenn Schnellschnitt tumorfrei, dann radikale Hysterektomie

Erstdiagnose Zervixkarzinom
- Operabilität nicht gegeben -

OP-Zugang per Laparoskopie⁴

1. LNE pelvin, ggf. para-aortal
2. Primäre Radiochemotherapie mit Induktionstherapie^{5,6}

Induktions-Chemotherapie
6x Carboplatin AUC2/
Paclitaxel 80mg/m² q1w

Radiochemotherapie
Externe Radiotherapie bis 45 Gy+
Boost auf positive LK
+ 5x Cisplatin 40mg/m² q1w
+ image-guided Brachytherapie bis
Gesamtdosis 90-95Gy

¹ Plante M et al., SHAPE; ASCO 2023

² Chacon et al., SUCCOR; Int J Gyn Cancer 2022

³ Ramirez et al., LACC; NEM 2019

⁴ Cibula et al., ESGO guidelines - Update 2023; Int J Gyn Cancer 2023

^{5,6} McCormack M et al., Clin Oncol 2022; INTERLACE; ESMO 2023

Zusammenstellung: Fabian Trillsch

Abbildung 1 Operative Strategie des Zervixkarzinoms. Algorithmus der LMU Frauenkliniken, zusammengestellt von F. Trillsch

In Abbildung 1 ist ein möglicher Algorithmus zur operativen Strategie des Zervixkarzinoms dargestellt. Nach den vorläufigen Daten der Shape-Studie (siehe Kapitel *Radikale Hysterektomie*) kann bei Fehlen der genannten Risikofaktoren, die eine

primäre Radiochemotherapie bedingen, bis zu einer Tumorgröße von 20 mm eine einfache Hysterektomie mit min. 5 mm Vaginal-Cuff Studienprotokoll: Max. 5 mm durchgeführt. (< 10 mm Stromainvasion, pN0, R0, Angebot Re-Konisation bei R1) werden. Eine Originalpublikation liegt bisher noch nicht vor, um diese Vorgehen direkt in die klinische Routine übernehmen zu können. Im Sinne einer Einzelfallentscheidung kann dieses Vorgehen aber zur Reduktion einer potenziellen Übertherapie mit den Patientinnen erwogen werden. Bei (Rest-)Tumor sollte die Hysterektomie immer offen erfolgen (LACC-Studie) [2, 5, 22, 38]

FIGO IIA kann primär operativ behandelt werden, ab dem Stadium FIGO IIB ist eine primäre Radiochemotherapie indiziert.

Das Stadium FIGO IIA kann primär operativ behandelt werden. Voraussetzungen sind eine komplette Tumorresektion und fehlende Indikationskriterien für eine primäre Radiochemotherapie. Ab dem Stadium FIGO IIB ist eine primäre Radiochemotherapie indiziert. Es sollte aber immer zuvor ein Staging durchgeführt werden.

FIGO-Stadium IA1

Im Stadium IA1 wird eine individuelle Therapie abhängig vom Alter der Patientin, einem potenziellen Kinderwunsch und dem LSVI-Status empfohlen. Bei positivem LSVI-Befund sollte eine (SLN-)LNE angeboten werden. Eine systematische pelvine LNE ist allerdings nicht indiziert. Die Hysterektomie verbessert das Überleben nicht. Bei Adenokarzinom und abgeschlossener Familienplanung ist eine einfache Hysterektomie möglich, die dann auch minimalinvasiv z. B. laparoskopisch angeboten werden kann [8].

FIGO-Stadium IA2

Im Stadium IA2 sind sowohl die Konisation mit R0-Resultat und auch die einfache (minimalinvasive) Hysterektomie sichere Optionen. Die SLN-LNE *kann* bei LSVI-negativen und *sollte* bei LSVI-positiven Patientinnen erfolgen. Beim Adenokarzinomen *sollte* die einfache Hysterektomie angeboten werden. Die Autoren des Kapitels sehen die Empfehlung zur radikalen Hysterektomie Piver II nach der aktuellen S3-Leitlinie Zervixkarzinom auf der Grundlage der Abstract-Publikation der SHAPE-Daten (siehe Kapitel *Radikale Hysterektomie*) als potenzielle Übertherapie an. Eine Originalpublikation liegt bisher noch nicht vor, um diese Vorgehen einer einfachen Hysterektomie bei den frühen Stadien des Zervixkarzinoms direkt in die klinische Routine übernehmen zu können. Im Sinne einer Einzelfallentscheidung kann dieses Vorgehen aber zur Reduktion einer potenziellen Übertherapie mit den Patientinnen besprochen werden [5, 8, 22, 39].

FIGO-Stadium IB1 und IB2

In diesen beiden Tumorstadien ist es vor allem wichtig, die mit deutlich höherer Morbidität einhergehende Kombination aus Operation und Radiochemotherapie zu vermeiden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, die eine primäre Radiochemotherapie erfordern, kann ein operatives Staging zum Ausschluss peritonealer Metastasen durchgeführt werden. Bei Tumoren < 20 mm sollte zunächst eine Sentinel-Lymphknotenentfernung durchgeführt werden, bei positivem Befund muss die

Lymphknotenentfernung nach paraaortal zur Definition des Strahlenfeldes erweitert werden. Bis 40 mm können Patientinnen in die SENTICOL-III-Studie eingebracht werden (internationale, prospektive, multizentrische, randomisierte, einfach verblindete Phase-III-Studie) [8, 17, 22, 39].

Bis zu einer Tumorgröße von 20 mm (< 10 mm Stromainvasion, pN0, R0,) erscheint derzeit nach den Abstract-Daten der SHAPE-Studie eine einfache Hysterektomie ausreichend (siehe Kapitel *Stadienadaptierte Therapie*) und sollte den Patientinnen nach entsprechender Aufklärung angeboten werden [22, 40]. Die in Bezug auf Gesamtüberleben relevanten positiven Effekte einer Behandlung in Netzwerk eines zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum bleiben auch bei eingeschränkter Radikalität des operativen Eingriffes relevant [41].

Ab 20 mm Tumorgröße sollte die Radikalität entsprechend der Tumorausdehnung erfolgen (Piver-II, Piver-III) [5].

In der Postmenopause wird zusätzlich eine Adnexektomie empfohlen, bei prämenopausalen Patientinnen die Verlagerung der Ovarien aus dem (pelvinen) Strahlenfeld in die parakolischen Rinnen. Dadurch kann der Funktionsverlust der Ovarien vermieden werden, sollten sich unerwartet postoperativ Kriterien ergeben, die doch eine Radiochemotherapie erforderlich machen. Bei Adenokarzinomen ist ab dem Stadium IB2 eine Adnexektomie auch in der Prämenopause anzuraten [8]. Nach den ESGO/ESTRO/ESP-Guidelines kann allerdings bei HPV-assoziierten Adenokarzinomen auf eine Adnexektomie auch in der Prämenopause verzichtet werden [5].

FIGO-Stadium IIA

Im Stadium IIA gilt zusätzlich, dass präoperativ eine R0-Resektion der Scheide möglich erscheinen muss. Allerdings kann diese Beurteilung bei subepithelialer Tumorausbreitung deutlich erschwert bis unmöglich sein, da die Tumorausbreitung auch kolposkopisch nur inadäquat erfasst wird.

FIGO-Stadium IIB, IIIA/B

In diesen Tumorstadien kann zum Ausschluss einer peritonealen Metastasierung ein operatives Staging erfolgen. Die Lymphonodektomie wird unterhalb der Arteria mesenterica inferior begonnen. Bei positiven Lymphknoten werden auch die weiter oben gelegenen, infrarenalen paraaortalen Lymphknoten zur Definition des Strahlenfeldes entfernt [8].

FIGO-Stadium IVA/B

In diesen Tumorstadien steht nach Ansicht der Autoren dieses Kapitels die Systemtherapie evtl. in Kombination mit einer Radiochemotherapie im Vordergrund (siehe Kapitel *Systemtherapie*).

In Einzelfällen kann, auch unter palliativen Gesichtspunkten, eine Exenteration indiziert sein.

Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

Nach primärer Radio(chemo)therapie hat bei klinischer und bildgebender Komplettremission eine anschließende Hysterektomie eine höhere Morbidität im Vergleich mit der alleinigen primären Radio(chemo)therapie. Da zudem der Einfluss der Hysterektomie auf die Gesamtprognose unklar ist, wird sie von den meisten Autoren nicht empfohlen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Roche, AstraZeneca und Tesaro und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, AstraZeneca und Tesaro erhalten. C. Anthuber, D. Dian, M. Kolben, C. Scholz und T. Weißenbacher geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Marth C, Landoni F, Mahner S et al (2017) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4): iv72–iv83
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al (2018) Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379(20): 1895–1904
- Melamed A, Margul DJ, Chen L et al (2018) Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379(20): 1905–14
- Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B et al (2019) Updated Opinion of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) and the Gynecological Endoscopy Working Group (AGE) of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGO) on the Randomized Study Comparing Minimally Invasive with Abdominal Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer (LACC). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(2): 145–7
- Cibula D, Rosaria Raspollini M, Planchamp F et al (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Radiother Oncol* 184: 109682
- Hertel H, Kohler C, Elhawary T et al (2002) Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87(1): 46–51
- Martinez A, Angeles MA, Querleu D et al (2020) How should we stage and tailor treatment strategy in locally advanced cervical cancer? Imaging versus para-aortic surgical staging. *Int J Gynecol Cancer* 30(9): 1434–43
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>
- Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A et al (2008) Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 26(18): 2943–51
- Dargent D, Martin X and Mathevet P (2000) Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79(3): 411–5
- Wang L, Liu S, Xu T et al (2021) Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 100(34): e27035
- Levenback CF (2021) Safety, standardization, and surgical innovation: lessons from the development of sentinel node biopsy in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 31(5): 656–7
- Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ et al (2000) Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 96(1): 135–8
- Wang XJ, Fang F, Li YF (2015) Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 32(1): 385
- Mauro J, Viveros-Carreno D, Vizzielli G et al (2023) Survival after sentinel node biopsy alone in early-stage cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 33(9): 1370–5
- Parpinel G, Laas-Faron E, Balaya V et al (2023) Survival after sentinel lymph node biopsy for early cervical cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 33(12): 1853–60
- Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P et al (2019) SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 29(4): 829–34
- Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI et al (2016) Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 23(11): 3749–56
- Frumovitz M, Plante M, Lee PS et al (2018) Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 19(10): 1394–1403
- Diab Y (2017) Sentinel Lymph Nodes Mapping in Cervical Cancer a Comprehensive Review. *Int J Gynecol Cancer* 27(1): 154–8
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44(2): 265–72
- Plante M, Kwon JS, Ferguson S et al (2023) An international randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection (RH) vs simple hysterectomy and pelvic node dissection (SH) in patients with low-risk early-stage cervical cancer (LRESCC): A Gynecologic Cancer Intergroup study led by the Canadian Cancer Trials Group (CCTG CX.5-SHAPE). (NCT01658930). *J Clin Oncol* 41(suppl 17; abstr LBA5511)
- Tchatchian G, Bojahr B, Heils L et al (2022) Prophylactic Salpingectomy during Hysterectomy for Benign Disease: A Prospective Study to Evaluate High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Precursors. *J Clin Med* 12(1): 296
- Ye XP, Yang YZ, Sun XX (2015) A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMullerian hormone level and ovarian reserve. *Am J Obstet Gynecol* 212(1): 53 e51–10
- Falconer H, Yin L, Gronberg H et al (2015) Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 107(2): dju410
- Van Lieshout LAM, Pijlman B, Vos MC et al (2018) Opportunistic salpingectomy in women undergoing hysterectomy: Results from the HYSTUB randomised controlled trial. *Maturitas* 107: 1–6
- ACOG (2019) ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol* 133(4): e279–e284
- Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al (2006) Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 101(2): 234–7

- 29 Morice P, Juncker L, Rey A et al (2000) Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radio-surgical combination. *Fertil Steril* 74(4): 743–8
- 30 Ishii K, Aoki Y, Takakuwa K et al (2001) Ovarian function after radical hysterectomy with ovarian preservation for cervical cancer. *J Reprod Med* 46(4): 347–52
- 31 von Wolff M; Dian D (2012) Fertility Preservation in Women With Malignant Tumors and Gonadotoxic Treatments. *Dtsch Arztebl Int* 109(12): 220–6
- 32 AWMF Registry No. 015/077, M. h. w. a. o. l. d. l.-h. (2017) Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen.
- 33 Cibula D, Potter R, Planchamp F et al (2018) The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch* 472(6): 919–36
- 34 Dargent D, Martin X, Sacchetoni A et al (2000) Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88(8): 1877–82
- 35 Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC (2007) Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 33(8): 933–41
- 36 Shepherd JH, Milliken DA (2008) Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20(6): 395–400
- 37 Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R et al (2020) Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 136(3): 533–42
- 38 Chacon E, Manzour N, Zanagnolo V et al (2022) SUCCOR cone study: conization before radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 32(2): 117–24
- 39 Walter F, Maihofer C, Schuttrumpf L et al (2018) Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 17(5): 775–81
- 40 Fehm T, Beckmann MW, Mahner S et al (2023) Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur operativen Therapie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom im Stadium IA2–IIB1. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 83: 1199–1204
- 41 Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V et al (2023) Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 120(39): 647–54

Radioonkologische Behandlung des Zervixkarzinoms

A. Gaasch, K. Borm, S. Corradini

Schlagwörter

Zervixkarzinom • Strahlentherapie • Radiochemotherapie • Lymphabfluss

Das Zervixkarzinom ist das weltweit vierthäufigste Malignom der Frau. Durch die Früherkennungsmaßnahmen und HPV-Impfprogramme kam es in den letzten 30 Jahren zunehmend zu einer Reduktion der Inzidenz. Die primäre Strahlentherapie des Zervixkarzinoms ist eine seit Langem etablierte Therapieform und stellt im lokal fortgeschrittenen Stadium und/oder bei Vorliegen von Risikofaktoren die bevorzugte Therapie dar.

Seit Ende der 1990er-Jahre gilt die kombinierte Radiochemotherapie als nichtoperative Standardbehandlung. Generell wird eine cisplatinhaltige Chemotherapie favorisiert [1–5], bei Kontraindikationen als Alternative Carboplatin. Derzeit werden in aktuellen Studien vor allem die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), sowie MR-gestützte/image-guided adaptive Brachytherapie (IGABT) und die Zunahme von Immuntherapeutika untersucht.

Primäre Radiochemotherapie

Diagnostik vor primärer Strahlentherapie

Wenn die Indikation zur primären Radiochemotherapie gestellt wird, ist die klinisch-radiologische Diagnostik besonders wichtig. Die klinische vaginale Untersuchung inklusive vaginalem Ultraschall, Rektoskopie und Zystoskopie sowie Nierenultraschall dienen der Klassifikation des Primärtumors und zum Ausschluss beziehungsweise zur Feststellung von Infiltration der Harnblase oder des Enddarms. Zusätzlich visualisiert die MRT des Beckens die Größe und Lagebeziehungen des Zervixkarzinoms und kann auch Aufschluss über einen Parametrienbefall geben. Insbesondere zur Planung der Brachytherapie ist die MRT von großem Nutzen und sollte prätherapeutisch und im Verlauf nach perkutaner Bestrahlung durchgeführt werden.

Zur Frage des pelvinen Lymphknotenbefalls kann neben dem operativen Staging ebenfalls auf die MRT des Beckens zurückgegriffen werden oder aber auf eine CT des Abdomens, mit der auch die paraaortalen Lymphabflussgebiete dargestellt werden können. Die regelhafte Durchführung einer PET-CT hat sich aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität (z. B. falsch-negative Quote an paraaortalen LK-Metastasen in Studien mit größeren Fallzahlen, wie z. B. Gouy et al. [6], ca. 12 %) nicht flächendeckend durchgesetzt, kommt jedoch trotzdem regelhaft zum Einsatz. Eine Metaanalyse von 2010 [7] kam zu dem Schluss, dass die PET-CT nur bei Patientinnen mit hohem Risiko für paraaortale Lymphknotenmetastasen

Therapieplanung mittels MRT Becken, vaginalem Ultraschall, Rektos-/Zystoskopie sowie (PET)-CT-Staging und operativem Staging

diese auch ausreichend detektiert. In der Rezidivsituation oder vor Salvage-Operation kann die Durchführung einer PET-CT ebenso erwogen werden, die Studiendaten sind hier jedoch ebenso gemischt. So wird auch zusammenfassend in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2022 weiterhin keine routinemäßige Indikation für ein Staging-PET-CT gesehen.

Als Standarddiagnostik für den Ausschluss von Fernmetastasen gelten eine CT von Thorax und Abdomen. Auch hier kann eine PET-CT jedoch alternativ durchgeführt werden.

Ein operatives laparoskopisches Staging führt gegenüber dem klinischen Staging häufig zu einem sogenannten Upstaging. Im Rahmen der Uterus-11-Studie wurde das laparoskopische Staging gegenüber dem klinischen Staging untersucht. Hier zeigte sich kein signifikanter krankheitsfreier Überlebensvorteil durch das chirurgische Staging [8].

Indikation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (Version 2018)

Bei Indikation zu einer primären Radiotherapie sollte diese in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie erfolgen [Metaanalysen bei 9–12]. Optimale Ergebnisse werden erreicht, wenn die Therapie innerhalb von 8 Wochen durchgeführt wird [13].

Therapiefestlegung je nach FIGO-Stadium

Die Strahlentherapie ist grundsätzlich in jedem Stadium als Primärtherapie möglich. Folgende Überlegungen fließen in die individuelle Indikationsstellung ein:

Im **Stadium IA und IIA**, evtl. IB1 wird prinzipiell die Operation bevorzugt. Die alleinige Strahlenbehandlung ist jedoch für Patientinnen, die eine Operation ablehnen oder aus allgemeinmedizinischen Gründen nicht erhalten können, eine Alternative mit wahrscheinlich gleicher kurativer Intention [13].

Ab **Stadium IB**, zumindest ab IB2 ist die primäre Strahlentherapie als Kombination aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie als Alternative zu operativen Verfahren anzusehen, bei allerdings sehr alten Daten mit Randomisierung Operation +/- adjuvante Radiotherapie vs. alleiniger Strahlentherapie, die weder moderne operative Verfahren noch eine moderne Radiochemotherapie berücksichtigen [14]. In der aktuellen S3-Leitlinie von 2022 bleibt die Frage einer Gleichwertigkeit weiterhin offen. Das 20-Jahres-Update erbrachte einen nicht signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für die Radiotherapie [15]. Eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich der radikalen Chirurgie nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel vs. der kombinierten Radiochemotherapie in den Stadien IB2, IIA und IIB erbrachte eine signifikante Erhöhung des 5-Jahres-DFS zugunsten der RCT bei Erhöhung der Blasen- und Rektumtoxizität (nicht signifikant) und der vaginalen Toxizität (signifikant) bei sehr inadäquater RT-Technik [16]. Bestätigend erbrachte die weitgehend identisch konfigurierte EORTC-GCG-Studie 55994 [17] bei einem medianen Follow-up von 8,2 Jahren eine 5-Jahres-DFS-Rate von 65,6 % mit primärer RCT vs. 56,9 % mit neoadjuvanter Chemotherapie plus Operation ($p = 0,01$). Wenn man nicht davon ausgeht, dass die neoadjuvante Chemotherapie die Operationsresultate verschlechtert, lässt sich zumindest eine Gleichwertigkeit der RCT auch in den genannten Stadien gut postulieren.

Im **Stadium IB3 und IIB** ist umstritten, ob operative oder konservative Verfahren eingesetzt werden sollen. Oft ist das wahre Ausmaß des Primärtumors z. B. im Hinblick auf die Parametrieninfiltration präoperativ mittels Bildgebung nicht sicher einzuschätzen, was dann Folgen für die Therapieentscheidung hat. Falls mit hoher

Wahrscheinlichkeit Risikofaktoren vorliegen, die nach radikaler Operation noch eine adjuvante Radiochemotherapie erforderlich machen, sollte aus onkologischer Sicht auf die radikale Operation zugunsten einer kurativ intendierten Radiochemotherapie verzichtet werden [18]. Ab Stadium IIB ist insgesamt inzwischen die Radiochemotherapie zunehmend zum Goldstandard geworden.

Hier wird wieder deutlich, wie wichtig eine ausgiebige präoperative Diagnostik sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Gynäkologen und den Strahlentherapeuten für den weiteren Verlauf der Erkrankung auch hinsichtlich Therapienebenwirkungen sein können.

Die **Stadien IIIA/B/C1** sind Domäne der primären Radiochemotherapie. Entscheidend ist hier allerdings eine moderne perkutane Bestrahlungsplanung und -technik (z. B. IMRT) einschließlich einer 3D-geplanten Brachytherapie mittels qualitativ hochwertiger MRT-Bildgebung [19–12]. Die Brachytherapie ermöglicht eine hohe Dosis im Tumervolumen, die mit alleiniger perkutaner Radiotherapie aufgrund der möglichen Nebenwirkungen durch die Belastung des umliegenden gesunden Gewebes nicht erreicht werden kann.

Im **Stadium IIIC2** (paraaortaler LK-Befall z. B. durch Lymphknotensampling oder CT-gesteuerte Punktion gesichert) erfolgt in der Regel eine kombinierte Radiochemotherapie mit Einschluss der paraaortalen Lymphknoten (in IMRT-Technik und bildgestützt) [22].

Im **Stadium IVa** kann, je nach Allgemeinzustand der Patientin, auch eine Exenteratio erwogen werden, ansonsten besteht die Indikation zur primären Radiochemotherapie mit Brachytherapie.

Im **Stadium IVb** sollte eine Strahlentherapie aufgrund der hämatogenen Fernmetastasen symptomorientiert erfolgen (z. B. Brachytherapie oder perkutane Radiotherapie mit hoher Einzeldosis bei massiver vaginaler Blutung, Strahlentherapie des Neurokraniums bei Hirnmetastasen, lokale Strahlenbehandlung schmerzhafter oder frakturgefährdeter Osteolysen etc.). Bei oligometastatischer Situation, besonders bei LK-Metastasen in der Supraklavikulargrube und im Mediastinum, kann eine kurativ intendierte Radiochemotherapie (bei allerdings noch geringen Fallzahlen) durchaus erfolgversprechende Resultate aufweisen [23]. Häufig wird zudem eine palliativmedizinische Frühintervention zur Optimierung der Lebensqualität und Symptomkontrolle empfohlen.

„Hohes Alter“ der Patientin muss kein Hindernis für eine primäre Strahlentherapie sein: In einem Kollektiv von 338 Patientinnen unter 70 Jahre vs. 60 Patientinnen über 70 Jahre war das Alter per se nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden, sondern lediglich das Ausmaß der vorbestehenden Komorbidität [24]. In einem weiteren Kollektiv von 179 vs. 79 Patientinnen jünger bzw. älter als 70 Jahre fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im stadienabhängigen krankheitsspezifischen Überleben [25]. Dies konnte von Goodheart et al. im Jahre 2008 bestätigt werden, sodass eine Radiochemotherapie im Alter immer evaluiert werden sollte [26].

Die Durchführung einer geplanten Hysterektomie nach definitiver Radiochemotherapie oder einer adjuvanten Chemotherapie hat die Ergebnisse der Radiochemotherapie nicht verbessert und wird nicht empfohlen.

Stadium IVb: symptomorientierte Therapie

Dosierungskonzepte bezüglich perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie

*Therapiestandard
IMRT/VMAT,
im Anschluss
Brachytherapie*

Die perkutane Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege und nicht befallenen Parametrien erfolgt bis zu einer Gesamtdosis von 45–50 Gy (Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy). Eventuell kann bei Stadium IIIC1 mit Risikofaktoren (pelvine LK > 3, im Bereich der A. iliaca communis, G3) eine zusätzlich prophylaktische Radiotherapie der paraaortalen LK erfolgen, da retrospektive Studien auf eine Erhöhung der tumorspezifischen Überlebensrate hindeuten [27]. Dieses risikoadaptierte Vorgehen wird aktuell in der EMBRACE-II-Studie untersucht, die Ergebnisse stehen noch aus. Befallene LK werden mit einer Dosis bis 60 Gy (EQD_{2,10}) behandelt. Dies ist mit einer modernen Technik wie der IMRT/VMAT als simultan integrierter Boost (SIB) möglich. Im Anschluss erfolgt die Brachytherapie (HDR oder PDR, gleich effektiv) des Primärtumors bis zu einer kumulativen D90-Dosis im HR-CTV von insgesamt 85–95 Gy [12, 28, 29]. Die Brachytherapie durch einen perkutane Boost zu ersetzen ist nicht state of the art und sollte nicht durchgeführt werden. Außerdem schränkt eine lokale Aufsättigung mittels SIB auch die geplante Brachytherapie deutlich ein, da die Dosis an den Risikoorganen bereits ausgereizt wird. Eine Behandlung an spezialisierten Zentren wird empfohlen.

Ergebnisse der primären Strahlentherapie von Zervixkarzinomen

*Radiochemotherapie
mit Cisplatin als Therapie-
standard*

Die Ergebnisse der definitiven Strahlentherapie sind in den frühen Stadien mit denen der primären operativen Therapie vergleichbar. Dies wurde schon in den 1970er-Jahren in prospektiven Studien für das Stadium I belegt [30, 31] und ist auch heute nach Weiterentwicklung sowohl der operativen als auch der strahlentherapeutischen Technik noch gültig. Prospektiv randomisierte Studien sind in dieser Situation rar: Die einzige direkten Vergleichs von alleiniger Strahlenbehandlung vs. Operation plus postoperativer Strahlentherapie zu den Stadien IB bis IIA [15] beweist eine gleich gute Effektivität beider Behandlungsstrategien mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % und einem krankheitsfreien Überleben von 74 % in beiden Armen.

Die Daten zur Radiochemotherapie wurden in einer IPD-Metaanalyse zusammengefasst [10; ähnliche Daten bei 32]. Hierbei wurden die Daten von 15 randomisierten Studien bzw. 3452 Frauen ausgewertet und es wurde zwischen Studien mit simultaner cisplatinhaltiger Chemotherapie vs. nicht-cisplatinhaltiger Chemotherapie und adjuvanter Chemotherapie nach Radiochemotherapie unterschieden. Insgesamt zeigte sich ein Vorteil für die Durchführung einer Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung (Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 6 % durch die zusätzliche Applikation von simultaner Chemotherapie zur Radiotherapie; HR = 0,81; p < 0,001). Die besten Ergebnisse konnten in den zwei Studien mit der zusätzlichen Chemotherapie nach Abschluss der Radiochemotherapie erzielt werden, mit einem absoluten Überlebensbenefit nach fünf Jahren von 19 %. Allerdings war die Patientenzahl in den zwei Studien im Vergleich zu den 13 Studien ohne adjuvante Chemotherapie sehr gering und eine Studie war adjuvant nach operativem Vorgehen, sodass aufgrund der Heterogenität keine eindeutigen Schlüsse daraus gezogen werden können. Die verbliebenen Studien konnten einen Vorteil für die Durchführung einer simultanen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio zeigen, der Vorteil einer platinbasierten Chemo-

therapie im Vergleich zu einer nichtplatinbasierten Therapie war allerdings nicht signifikant.

Die 2023 publizierte OUTBACK-Studie sollte ebenso den Effekt einer zusätzlichen Chemotherapie nach Radiochemotherapie auf das Überleben untersuchen [33]. In dieser internationalen Phase-III-Studie wurden 919 Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht. Es zeigte sich, dass die Zugabe der adjuvanten Chemotherapie (4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) nach der Standardbehandlung keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren hatte. Die Untersuchung der Krankheitsrückfälle und der unerwünschten Ereignisse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Außerdem wurden auf dem ESMO-Kongress 2023 in Madrid Ergebnisse aus wegweisenden Phase-III-Studien präsentiert. Die vorgestellten Studien zeigten vielversprechende neue Therapieansätze. Eine der Studien (Keynote A18) zeigte, dass die Zugabe des Immuntherapeutikums Pembrolizumab zur Standardbehandlung das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren von 57 % auf 68 % im Vergleich zu Placebo erhöhte. Eine andere Studie (INTERLACE) testete die Auswirkungen einer Induktionschemotherapie (weekly Carboplatin/Paclitaxel) vor der Standardbehandlung und verzeichnete ein deutlich besseres progressionsfreies Überleben (73 % vs. 64 %) und Gesamtüberleben (80 % vs. 72 %) nach fünf Jahren.

neue Daten: Keynote A18 und INTERLACE-Studie

Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der definitiven Situation

Die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2022 empfiehlt die Durchführung der perkutanen RT mit einer intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik (IMRT oder VMAT), da diese sehr konformale Dosisverteilungen und eine bessere Schonung der benachbarten Normalgewebe (Dünndarm, Rektum, Harnblase) als die 3D-geplante Radiotherapie ermöglicht. In der einzigen hierzu vorliegenden randomisierten Studie [34] betrug im GI-Trakt die $\geq$ Grad-3-Spättoxizitätsrate nach konventioneller RT 50 %, nach IMRT dagegen nur 13,6 % ($p = 0,011$).

Für die Konturierung können anatomischen Atlanten (z. B. RTOG) herangezogen werden [35]. Das klinische Zielvolumen (clinical target volume, CTV) wird unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen definiert. Vorerst wird der makroskopische Tumor (gross tumor volume, GTV) konturiert, dieser ist in der Regel in der T2-gewichteten MRT-Sequenz am besten abgrenzbar. Das Hochrisiko-CTV (HR-CTV) umfasst das GTV sowie die gesamte Zervix. Das Intermediär-Risiko-CTV (IR-CTV) umfasst den gesamten Uterus und Bereiche, die eine signifikante mikroskopische Tumormasse aufweisen könnten. Dies umfasst das HR-CTV, Anteile der Vagina (mindestens 2 cm unterhalb GTV), den gesamten Uterus und die Parametrien beidseits.

Wegen der nicht unerheblichen internen Beweglichkeit von Zervix und Uterus in Abhängigkeit von Blasen- und Rektumfüllung sollte die Patientin vor der täglichen Radiotherapie die Verhaltenshinweise eines Blasen-/Rektumprotokolls befolgen. Die Varianz der Organlage muss durch entsprechende Sicherheitssäume (ITV-Konzept, z. B. 10 mm in alle Richtungen und 5 mm lateral) einkalkuliert werden; zusätzlich muss die Angemessenheit des Zielvolumens und der Blasen- und Rektumfüllung während der Bestrahlungsserie mittels regelmäßiger (u. U. täglicher) Cone-beam-CT-Bildgebung häufig überprüft werden.

Das GTV, HR-CTV, IR-CTV und die pelvinen Lymphabflusswege (entlang A. iliaca externa, interna und communis sowie präsakral bis SWK 2/3) sollen bei Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy mit einer Gesamtdosis von 45–50 Gy bestrahlt werden. Bei Befall des Mesorektums oder von paraaortalen Lymphknoten werden diese Bereiche ebenfalls eingeschlossen.

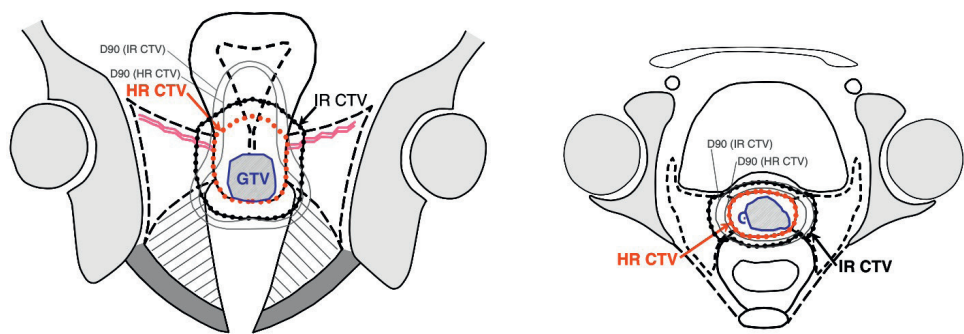


Abbildung 1 Beispiel für die risikoadaptierte Zielvolumendefinition [36]

Dosisverschreibung
abgestimmt zwischen
perkutaner Strahlen-
therapie und Brachy-
therapie

Bei Hinweis auf makroskopischen Lymphknotenbefall sollte auch eine perkutane Dosiserhöhung auf diese Strukturen eingeplant werden, was mittels sequenziellem Boost oder inzwischen vorrangig mittels simultan integriertem Boost (SIB) möglich ist. Letzteres Vorgehen hat den Vorteil einer kürzeren Gesamtbehandlungszeit und einer kumulativen Dosisentlastung in der Nachbarschaft des Boostvolumens. Die höhere tägliche SIB-Dosis sollte in einer biologisch effektiven Dosis von 60 Gy resultieren (z. B. 25-mal 2,2 Gy oder 2,3 Gy Einzeldosis/Gesamtdosis 55 Gy und 57,5 Gy, siehe Tabelle 1). Hierbei ist im Becken darauf zu achten, dass von der Brachytherapie noch eine Dosisexposition auf die LK von ca. 3–4 Gy einkalkuliert werden sollte.

Tabelle 1 Exemplarische Dosisverschreibung für IMRT/VMAT mit simultan integriertem Boost

ZV	Fx	ED	GD	EQD2 ₁₀	BT	GD
Primarius + Zervix + Parametrien + LAW	25	1,8 Gy	45 Gy			
Path. LK im Becken (iliakal intern/extern, obturatorisch)	25	2,2 Gy	55 Gy	56 Gy	3–4 Gy	60 Gy
Path. LK außerhalb des Beckens (iliakal commun., paraaortal, inguinal)	25	2,3 Gy	57,5 Gy	59 Gy		

Ein Mittelblock oder ein Parametrienboost sollten nicht durchgeführt werden. Bei Parametrienbefall ist die kombinierte intracavitäre/interstitielle Brachytherapie die Therapie der Wahl. Hiermit ist es möglich mittels Brachytherapie das gesamte HR-CTV bis zu einer kumulativen Dosis von D90: 85–95 Gy abzudecken.

Integraler Bestandteil der Zervixkarzinom-Behandlung ist der Brachytherapie-Boost auf den Primärtumor der Zervix. Damit ist ein steiler Dosisgradient zur Schonung der benachbarten Risikoorgane Harnblase und Rektum möglich. Als Applikatoren werden dedizierte Ovoid-Stift-Kombinationen oder Ring-Stift-Kombinationen, ggfs. auch mit der Möglichkeit zum Einbringen zusätzlicher interstitieller Nadeln (sog. Hybrid-Applikatoren) eingesetzt.

*steiler Dosisgradient
durch Brachytherapie*

Während früher eine vorwiegend applikatorbezogene Dosierung, z. B. auf Punkt A, gewählt und die Applikatorlage durch orthogonale Röntgenaufnahmen dokumentiert wurde, wird heute eine individuelle Bestrahlungsplanung auf der Basis der aus der MRT-Diagnostik bekannten Informationen zur Anatomie und Tumorausdehnung vorgenommen (image-guided-[adaptive]-brachytherapy, IG[ABT]). Die Konturierung von Tumor und Risikoorganen sollte nach anerkannten Empfehlungen, z. B. der GEC-ESTRO [20] oder des amerikanischen CT/MR Atlas Committee [37], vorgenommen werden. Zur besseren Bestrahlungsplanung erfolgt daher zum Ende der perkutanen Radiotherapie eine MRT-Bildgebung zur Brachytherapieplanung.

Wann immer möglich, sollte die Zielvolumendefinition mit dem Applikator in situ auf MRT-Bildern oder, falls nicht verfügbar, CT-Planungsbildern durchgeführt werden. Am besten ist der makroskopische Tumor (gross tumor volume, GTV) in der Regel in der T2-gewichteten MRT-Sequenz abgrenzbar.

Der Tumorstatus nach Abschluss der perkutanen Radiochemotherapie ist dabei nicht nur die Planungsbasis, sondern bei den Stadien IIB und IIIB nach den Untersuchungen von Jastaniyah et al. [38] in der EMBRACE-Studie auch ein guter Prädiktor für den Erfolg der vorgesehenen IGABT. In der retrospektiven Auswertung der KROG-16-01-Studie fand sich eine Erhöhung der krankheitsspezifischen Überlebensrate bei frühem Tumoransprechen in der MRT-Diagnostik [39]. Vor jeder weiteren Brachytherapieapplikation sollte eine neue MRT-Diagnostik vorgenommen werden, damit die Planung an die aktuelle Tumorsituation angepasst werden kann (image-guided adapted brachytherapy). Mit dieser Methode, die heute als Therapie der Wahl bezeichnet werden kann, werden hohe lokale Kontrollraten und niedrige Nebenwirkungsraten an den Nachbarorganen erzielt. Darauf weisen die Ergebnisse der retrospektiven monozentrischen Studien von Lindegaard et al. [40] und Rijkman et al. [41] hin, ebenso der prospektiven multizentrischen nichtrandomisierten STIC-Studie [42]. In der Retro-EMBRACE-Studie [43] wurde bei einem Zervixkarzinompatientinnenkollektiv (n = 488), das zu 77 % Stadien IIB und IIIB aufwies, durch Erhöhung der lokalen Kontrollrate eine 3-Jahres-Überlebensrate von 74 % erreicht, ca. eine Steigerung um 10 % im Vergleich zu 2D-Brachytherapiekollektiven (bei ausreichender Dosis im Zielvolumen 3-Jahres-lokale-Tumorfreiheit bei klein- bzw. großvolumigen Tumoren 94 bzw. 84 %). Die Auswertung der EMBRACE-I-Studie ergab eine gute lokale 5-Jahres Kontrollrate von 92 % mit wenig hochgradiger Toxizität nach MR-geplanter Brachytherapie [44].

*MRT zur Brachy-
therapie-Planung*

In der langjährig nachbeobachteten nichtrandomisierten Studie von Lin et al. [45] erzielte der Einsatz der IMRT- und IGABT-Technik im Vergleich zur 2D-perkutanen und Brachytherapietechnik eine höhere Überlebensrate und eine niedrigere Rate an Blasen- und Rektumtoxizität Grad ≥ 3 (beides statistisch signifikant).

Eine Sonderform des Brachytherapieboosts ist die zusätzliche interstitielle Brachytherapie, bei der transvaginal Hohlnadeln aus Plastik in die befallenen Parametrien oder den exzentrisch ausladenden Zervixbefall eingebracht werden, die für eine homogene Dosisverteilung im Tumor sorgen. Fokdal et al. [46] konnten nachweisen, dass die interstitielle Spickung die lokale Kontrollrate um 10 % erhöhte ($p = 0,02$), wenn das HR-CTV nach der perkutanen Radiochemotherapie $> 30 \text{ cm}^3$ war. Eine japanische Phase-I/II-Studie konnte an 52 Patientinnen die Machbarkeit einer kombinierten intrakavitären und interstitiellen Brachytherapie zeigen sowie gute lokale Kontrollraten erzielen. Erfahrungen mit diesem Verfahren konzentrieren sich in Bayern auf wenige Institutionen. Walter et al. konnten 2018 die Machbarkeit des Verfahrens sowie die Vorteile bezüglich der Schonung von Risikoorganen bei der kombinierten intrakavitären und interstitiellen Brachytherapie mit einem neuen Hybridapplikator aufweisen [47].

Das Dosiskonzept für die Tele- und Brachytherapie sollte daher bei Beginn der Therapie abgestimmt sein. Dies ist am besten durchführbar, wenn beide Verfahren innerhalb einer Institution erfolgen. Nicht zuletzt sprechen haftungsrechtliche Gründe dafür. Können Patientinnen nicht motiviert werden, während der fünf bis sechs Wochen andauernden perkutanen Bestrahlungsserie den vielleicht weiteren Weg zu einer Strahlentherapieeinrichtung mit Brachytherapie zurückzulegen, muss die nun in zwei Einrichtungen erfolgende Therapie von den verantwortlichen Ärzten genauestens abgestimmt werden (Gesamtbehandlungszeit siehe unten). Empfehlenswert ist eine im Vorfeld formulierte „Standard operational procedure“, die Aufklärung der Patientin vor Beginn der perkutanen Radiotherapie durch beide verantwortlichen Radioonkologen und die Übermittlung der Dosisverteilung der perkutanen Radiotherapie vor der ersten Bestrahlung, sodass der die Brachytherapie durchführende Arzt noch Einfluss nehmen kann. Im klinischen Alltag erfordert dies allerdings einen sehr hohen Kommunikationsaufwand (Nutzung von datenschützender Übermittlung von Behandlungsplänen) und eine komplexe Abklärung der Verantwortlichkeiten, sodass dies nur eine Ausnahme – nach entsprechender Aufklärung der Patientin über die potenziellen Nachteile (Informationsverlust) – sein sollte.

*genaue Dosis-
Abstimmung
zwischen perkutaner
Bestrahlung und
Brachytherapie*

Während der perkutanen Radiotherapie erfolgt die simultane Chemotherapie mit Cisplatin. Etabliert ist eine wöchentliche Gabe von 40 mg/m^2 (5–6 Gaben bis zu einer kumulativen Dosis von 200–240 mg/m^2). Bei Unverträglichkeit oder sonstigen Kontraindikationen können auch Alternativschemata eingesetzt werden (z. B. eine Mitomycin-C-Monotherapie [48], Carboplatin wöchentlich).

Besteht die Indikation zur Mitbestrahlung der paraaortalen Lymphabflusswege (per Lymphadenektomie gesicherter oder radiologisch eindeutiger Befall der paraaortalen oder Iliaca-communis-Lymphknoten), soll diese gleichzeitig mit der pelvinen Bestrahlung mittels eines einzigen Bestrahlungsplans mit einem Isozentrum erfolgen. Anders als früher resultieren die schonenderen IMRT-Techniken in tolerierbaren, relativ wenigen akuten Nebenwirkungen.

Selbst nach vorausgegangener paraaortaler Lymphadenektomie traten bei 44 Patientinnen als Spätnebenwirkungen im GI-Trakt keine G4-Toxizitäten und nur 11 % G3-Toxizitäten auf [8, 49], während nach früherer RT-Technik (Gegenfeld- oder 4-Felder-Technik) G1-bis-G4-Toxizitäten in 6–20 % beschrieben wurden [50–52]. Einschränkungen in der Vergleichbarkeit sind aber gegeben.

Als Qualitätsanforderung an eine kurative kombinierte Radiochemotherapie führt die Leitlinie eine Gesamtbehandlungszeit von nicht länger als 56 Tage (8 Wochen) an [12].

Einflussgrößen auf den Behandlungserfolg primärer Radiochemotherapie

Für das Zervixkarzinom sind Prognosefaktoren, wie FIGO-Stadium, TNM-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion, bekannt. Für den Erfolg einer primär konservativen Therapie spielen jedoch noch weitere Faktoren eine Rolle:

Tumolvolumen/Primärtumorgröße/Anämie

Für den Erfolg der Strahlentherapie spielt das Ausgangsvolumen der Tumormasse eine erhebliche Rolle, da die Wirkung der Strahlenbehandlung eine statistische ist: Mit jeder Fraktion wird ein bestimmter Prozentsatz an klonogenen Tumorzellen abgetötet. Je höher die Ausgangszahl klonogener Tumorzellen ist, desto höher ist theoretisch die erforderliche Gesamtdosis, um schließlich auch die letzte Tumorzelle zu vernichten. Da die Strahlentherapiedosis mit Rücksicht auf das umliegende Normalgewebe nicht beliebig gesteigert werden kann, sind zwangsläufig geringere lokale Kontrollraten für größere Tumoren zu erwarten. Dieses Prinzip, das auch für andere Tumorentitäten in der primären Strahlenbehandlung eine nachgewiesene Gültigkeit hat, kann für Zervixkarzinome mit klinischen Daten belegt werden. Grigsby fand bereits im Jahr 1996 nach primärer Strahlentherapie von Zervixkarzinomen 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Durchmesser des Primärtumors, bei 1 cm 100 %, bei 2 cm 93 %, bei 3 cm 83 % und bei 4 cm 76 % [53]. Tanderup et al. zeigten nach Radiochemotherapie lokale 3-Jahres-Kontrollraten in Abhängigkeit vom Tumolvolumen, angegeben in 20 cm^3 vs. 30 cm^3 vs. 70 cm^3 von $> 94\%$ vs. $> 93\%$ vs. $> 86\%$ [21]. Innerhalb jeder FIGO-Gruppe ist die Tumorgröße ebenso ein eigenständiger Prognosefaktor, hier wurde beispielsweise eine Einteilung $< 2\text{ cm}$, $2\text{--}4\text{ cm}$ und $> 4\text{ cm}$ von der FIGO-Gruppe zur genaueren Einteilung vorgeschlagen, da hier auch die Prognose korreliert [54, 55]. Der Einsatz von kombinierten intracavitären/interstitiellen Brachytherapie-Verfahren ist daher bei großen Tumoren besonders wichtig, um eine adäquate Dosis einstrahlen zu können.

Ansprechen auf Therapie

Die lange Zeit als prädiktiv und prognostisch wichtig angesehene Bedeutung der Anämie muss nach der Publikation einer sehr umfangreichen Studie an 2359 Patientinnen aus dem MDAH in Houston, USA [56] relativiert werden. Es fand sich nur eine Korrelation eines Hb-Spiegels $< 10\text{ g/dl}$ während der RCT mit der krankheits-spezifischen Überlebensrate. Die Applikation von Transfusionen erbrachte keinen klinischen Vorteil.

Gesamtbehandlungszeit/Fallzahl pro Institution

Bei Anwendung von fraktionierter Strahlentherapie ist die Fähigkeit des Tumorgewebes zur Repopulierung zu beachten. Darunter ist eine Zellteilung von Tumorzellen in den Zeiten zwischen den Strahlentherapiefraktionen zu verstehen, die den erwünschten Tumorzellverlust zum Teil wieder wettmacht und eine Heilung gefährdet. Rasch proliferierende Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich sind ein typisches Beispiel für Tumoren mit einem hohen Anteil an Repopulierung, sodass hier Behandlungskonzepte mit beschleunigter Applikation der Strahlenbehandlung entwickelt wurden (hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie).

Einfluss der Gesamt- Behandlungszeit

Auch für das Zervixkarzinom ist ein Einfluss der Behandlungszeit schon viele Jahre belegt [57, 58]. In einer multivariaten Analyse von 216 Patientinnen im Stadium IIB und III war nach kombinierter Tele- und Brachytherapie die Gesamtbehandlungszeit der wichtigste Prognosefaktor für die lokale Kontrolle mit Erhöhung des relativen Rezidivrisikos um den Faktor 1,6 bei Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit von maximal 42 Tagen auf 43–49 Tage und um den Faktor 2,6 bei 50–62 Tagen ($p = 0,0035$). Die meisten Studien wiesen eine Minderung der lokalen Kontrollrate von 0,31 % bis 1 % pro Tag der Therapieverlängerung nach circa 7–8 Wochen nach, vor allem in eher fortgeschrittenen Stadien. Beispielsweise sank in einer Studie von Petereit et al. das Gesamtüberleben um 0,6 % pro Tag sowie die lokale Kontrollrate um 0,7 % pro Tag Therapieverlängerung nach dem 55. Tag [59]. Für moderne State-of-the-art-Radiochemotherapie wurde die Abhängigkeit der lokalen Tumorkontrolle von der Behandlungszeit bestätigt. Verlängerte sich die Gesamtbehandlung von sieben Wochen um weitere sieben Tage, entsprach dies einem Dosisverlust von 5 Gy [21]. Auch Lin et al. [60] fanden nach Radiochemotherapie eine optimale Gesamtbehandlungszeit von ≤ 56 Tagen. Außerdem könnte wie bei der chirurgischen Therapie auch bei der Radiotherapie die Zahl der jährlich in einer Institution behandelten Zervixkarzinomfälle im Sinne des high volume centers ergebnisrelevant sein [61, 62].

Adjuvante Radiochemotherapie

Diagnostik vor postoperativer Strahlentherapie

Falls nicht bereits präoperativ ein komplettes Staging erfolgte, sollte dieses spätestens vor Beginn der adjuvanten Strahlentherapie ergänzt werden. Insbesondere sind postoperative Harnabflussstörungen durch bildgebende und/oder funktionelle Untersuchungen auszuschließen (z. B. Nierensonographie, -funktionstests). Bei R2-Resektion ist unbedingt das Ausmaß des Resttumors durch eine MRT oder CT des Beckens darzustellen.

Indikation

Die Indikation zur postoperativen Radio(chemo)therapie ist grundsätzlich individuell zu stellen. Primär sollte eine Operation in Situationen, bei denen die Notwendigkeit einer Nachbestrahlung im Vorfeld abzusehen ist, zugunsten einer primären Radiochemotherapie vermieden werden [13]. Nach radikaler Hysterektomie mit adjuvanter Radiatio ist mit einer erhöhten Nebenwirkungswahrscheinlichkeit als bei der definitiven Radiochemotherapie zu rechnen.

unimodale Therapie bevorzugen

Zwei Cochrane-Reviews zur adjuvanten Radiotherapie aus dem Jahre 2012 zeigten aufgrund der zu geringen Patientenzahl zwar keinen Gesamtüberlebensvorteil durch die adjuvante Therapie, allerdings ein verlängertes progressionsfreies Überleben und eine Verbesserung der lokalen Kontrolle [63, 64]. Die Intergroup-Studie zeigt eine Verbesserung des Überlebens durch adjuvante Radiochemotherapie als Kombination bei Hochrisiko-Erkrankungen (positiver pelviner nodaler Status, Parametrieninfiltration, positive Resektionsränder). Eine Auswertung von Peters et al. zeigte ein 4-Jahres-progressionsfreies Überleben von 80 % mit konkomitanter Chemotherapie im Vergleich zu 63 % mit nur adjuvanter Radiothera-

pie [3]. Die GOG-109-Studie hat diese Ergebnisse bestätigt und vor allem für nodalpositive Patientinnen unterstützt [65].

Die Kriterien für eine adjuvante Therapie werden von den unterschiedlichen Leitlinien leider nicht einheitlich diskutiert:

In der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2022 besteht eine klare Bestrahlungsindikation bei histologisch gesicherten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen und bei R1-Situation (high-risk). Bei pN0-Situation (pelvin und/oder paraaortal) und bei Vorliegen von mehr als drei Risikofaktoren (definiert als LVSI, tiefe Stromainvasion = Infiltration des Tumors in oder in mehr als zwei Drittel des Stromas, Tumorgöße > 4 cm sowie G3, wobei hier zwei weitere Risikofaktoren zur Indikationsstellung reichen) (Grundlage: GOG-92 und -109 Studie, Sedlis-Kriterien) [66] kann eine adjuvante Radiotherapie individuell durchgeführt werden. Die parametran Infiltration sowie Adenokarzinome werden hier nicht aufgeführt.

In anderen Empfehlungen (z. B. NCCN-Guidelines, Version 1.2023 [13]) besteht zusätzlich bei Vorliegen einer parametranen Infiltration eine Indikation zur adjuvanten Therapie; als weiterer Risikofaktor wird auch das Vorliegen eines Adenokarzinoms genannt, basierend auf den Resultaten der retrospektiven KROG-13-10-Studie [67]. Aus der radioonkologischen klinischen Erfahrung kann diese Meinung geteilt werden, zumal Adenokarzinome in der Rezidivsituation einen extrem aggressiven Verlauf zeigen können. Eine neue Auswertung von Levinson et al. 2021 hat die Unterscheidung der Risikofaktoren für Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome unterstrichen (z. B. für Adenokarzinome vor allem Tumorgöße > 4 cm als wichtiger Risikofaktor) [68].

Die angegebenen Indikationen zur adjuvanten Radiotherapie bei pN0 konnten auch in der Phase-III-Studie 92 der GOG [69] bestätigt werden, welche Patientinnen mit IB-Zervixkarzinomen ohne Lymphknotenbefall mit zwei oder mehr Risikofaktoren (hier definiert als tiefe Stromainvasion von mehr als einem Drittel, L1 oder Tumorgöße ≥ 4 cm) in die Behandlungsarme adjuvante Bestrahlung oder Observation randomisierte. Ein Vorteil durch die Strahlentherapie bezüglich lokaler Kontrolle und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte v. a. bei Adenokarzinomen und adenosquamosen Karzinomen beobachtet werden.

Auch die Ergänzung der adjuvanten Bestrahlung um eine simultane Chemotherapie konnte in der randomisierten Studie GOG 109 [3] besonders bei Vorliegen einer High-risk-Situation (pN+, Parametranbefall, positive Schnittränder) bestätigt werden (Reevaluation 2015 durch Trifletti et al [65]). Nach vier Jahren zeigte sich ein Vorteil im progressionsfreien und im Gesamtüberleben, wobei der Unterschied für Adenokarzinome noch wesentlich ausgeprägter war als für Plattenepithelkarzinome.

*Risikofaktoren mit
Notwendigkeit
zur adjuvanten
Radio(chemo)therapie*

Brachytherapie in der adjuvanten Situation

Die Brachytherapie kann als Boost bei Vaginalbefall und/oder positivem Resektionsrand (R1) zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. In der Regel wird hierfür eine Gesamtdosis von 10–15 Gy, dosiert auf 5 mm Gewebetiefe in Einzeldosen von 5–7,5 Gy, appliziert [70].

Simultane Chemotherapie in der adjuvanten Situation

Die bekannteste randomisierte Studie zu dieser klinischen Situation wurde von Peters et al. bereits im Jahr 2000 veröffentlicht [3], in der 243 Patientinnen im klinischen Stadium IB bis IIA mit postoperativ bestehendem pN+, R+ oder parametranem Befall in eine Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie bis 49,3 Gy (ED 1,7 Gy) vs. Radiochemotherapie (49,3 Gy plus vier Zyklen Chemotherapie mit 70 mg/m² Cisplatin Tag 1 plus 1000 mg/m²/Tag 5-Fluorouracil Tag 1–4, Wiederholung Tag 22) randomisiert wurden. Nach vier Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 63 % vs. 80 %, das Gesamtüberleben 71 % vs. 81 %, wobei der Unterschied wie bereits oben beschrieben für Adenokarzinome noch wesentlich ausgeprägter war als für Plattenepithelkarzinome. Patientinnen, die drei bis vier Zyklen Chemotherapie vollendet hatten, wiesen ein günstigeres Ergebnis auf als solche mit nur ein bis zwei Zyklen Chemotherapie.

In Analogie zur primären Radiochemotherapie ist wahrscheinlich auch die Cisplatin-Monotherapie mit 40 mg/m²/Woche simultan zur adjuvanten Strahlenbehandlung effektiv und wird im klinischen Alltag häufig durchgeführt. Hier wird aktuell eine randomisierte Studie (NCT01101451) seit 04/2010 bis 04/2024 zur Klärung des Benefits der konkomitanten Chemotherapie im adjuvanten Setting durchgeführt.

Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation

Das Zielvolumen umfasst analog zur primären Strahlentherapie das Primärtumorbett und die pelvinen Lymphabflusswege. Ebenso wie in der definitiven Situation sollten für die Bestrahlung intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken (IMRT/VMAT) zur Anwendung kommen, um angrenzende Risikoorgane maximal schonen zu können.

*Adjuvante Therapie:
Start 6-8 Wochen
nach OP*

Die Bestrahlungsdosis sollte nach R0 Resektion eine Gesamtdosis von 45–50 Gy in 1,8–2 Gy Einzeldosis umfassen. Bei R1-Lokalisation ist eine kleinvolumige Dosisaufsättigung mittels perkutanem Boost oder mittels Brachytherapie (vaginal) möglich. Die Strahlentherapie sollte möglichst innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Operation beginnen.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie allgemein

Das Risiko von Nebenwirkungen ist direkt abhängig von der Größe des Bestrahlungsvolumens, von den Einzeldosen, der Gesamtdosis, der Fraktionierung und der Strahlensensibilität der einbezogenen Organe. Im kleinen Becken sind besonders Risikoorgane wie Dünndarm (gering vorhandenes intraabdominelles Fett resultiert in der Belastung größerer Dünndarmanteile), Rektum, Harnblase und Harnleiter von Bedeutung. Das Nebenwirkungspotenzial ist auch abhängig von anderen Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, Divertikel im Darm, Durchblutungsstörungen, und vom Zustand nach Operationen mit eventueller Fixation von Darmschlingen (Briden). Unsere Kenntnisse bezüglich der Relation der Behandlungsintensität und der Reaktion des Normalgewebes beruhen auf retrospektiven Daten und Klinikerfahrungen, selten auf Phase-II- oder -III-Daten. Durch eine mo-

derne Bestrahlungsplanung mittels intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken (IMRT/VMAT) kann die physikalische Belastung des Normalgewebes und damit auch die akute hämatologische Toxizität im Vergleich zu früheren ventralen und dorsalen Stehfeldern oder 4-Felder-Box-Bestrahlung deutlich reduziert werden [71, 72]. So fanden Mell et al. [73] in der INTERTECC-2-Studie bei Radiochemotherapie nach IMRT-Technik eine signifikant niedrigere Rate an $\geq$ Grad-3-Neutropenien (8,6 % vs. 27,1 %) als bei Nichtanwendung dieser Technik. Eine Analyse von Erpolat et al. [74] zeigte ebenso niedrigere Raten hämatologischer Toxizität durch IMRT als durch 3D-Bestrahlung.

Akute Nebenwirkungen

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen, vom Beginn der Strahlentherapie bis 90 Tage nach Abschluss, finden sich an den Organsystemen, die direkt im Bestrahlungsvolumen liegen: Dünndarm, Rektum und Harnblase.

Bei der Diarrhö schwanken die subjektiven Angaben der Patientinnen stark, es werden Häufigkeiten von bis zu 50 % erwähnt [75]. Meist reicht der symptomkontrollierende Einsatz von Loperamid. Leichte Zystitiden treten bei bis zu 30 % der Patientinnen auf, vor allem wenn eine adjuvante Radiotherapie nach Operation erfolgt [76].

Das emetogene Risiko bei alleiniger Beckenbestrahlung ist gering, es steigt jedoch bei Zielvolumenerweiterung, v. a. bei Einbeziehung der paraaortalen Lymphknoten-Region. Dermatologische Nebenwirkungen sind mit modernen Strahlentherapietechniken und adäquater Zielvolumendefinition extrem selten. Häufig geben die Patientinnen ein Schwächegefühl und eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit an. Die Auswirkungen auf Laborparameter, insbesondere das Blutbild, sind dagegen minimal und bedürfen bei physiologischen Ausgangswerten nur selten einer Korrektur.

Die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin weekly (40 mg/m² wöchentlich mit insgesamt sechs Applikationen) ist im Vergleich zur früheren kombinierten Cisplatin- und 5-FU-Therapie nur mit moderaten Nebenwirkungen verbunden, wobei die Leukozytopenie die einzige relevante Akuttoxizität darstellt, häufig jedoch ohne Notwendigkeit, die Strahlentherapie zu unterbrechen oder zu prolongieren [77]. Es gibt bereits einige Studien, welche die Schonung des Knochenmarks im Beckenbereich untersuchen; hier zeigt sich in einer aktuellen Untersuchung von Zhou et al. 2021 eine Reduktion der Knochenmarkstoxizität ohne Erhöhung der gastrointestinalen Nebenwirkungen [78].

*akute Nebenwirkungen
an Risikoorganen*

Spätfolgen

Zu den Spätfolgen werden alle mit der vorhergehenden Strahlentherapie in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen ab dem 90. Tag nach Abschluss der Strahlentherapie gerechnet.

Akute Diarrhö kann mitunter in chronische Darmpassagestörungen mit Obstipation und persistierenden Diarrhöen übergehen. In einer aktuellen Auswertung von Jensen et al (EMBRACE Group 2021) [79] zeigte sich ein Zusammenhang der gastrointestinalen Spätfolgen mit der Bestrahlungsdosis (45 Gy vs. 50 Gy), der pa-

raortalen Lymphknotenbestrahlung, der Brachytherapedosis am Rektum sowie Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und prätherapeutischer Diarrhö. Subileus- und Ileuszustände mit Indikation zur chirurgischen Intervention sind noch nach Jahren möglich, durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken allerdings sehr selten geworden.

Andere Langzeitfolgen wie chronische Zystitiden (bis zu 5 %) können die Lebensqualität stark beeinträchtigen, jedoch durch konsequentes Blasenmanagement während der Strahlentherapie reduziert werden. Posttherapeutisch dürfte Östrogenmangel zur Zystitisneigung beitragen, weswegen Östrogensubstitution bei jeder Patientin geprüft werden sollte. Vesikovaginale und rektovaginale Fisteln sind seltene (Inzidenz < 2 %), aber schwerwiegende Spätfolgen, oft durch mehrere Faktoren und vor allem bei einer prätherapeutischen Infiltration der Nachbarorgane verursacht. Ureterstrikturen (2,1 %) sind häufig eine Kombinationsfolge aus Operation und Bestrahlung und häufiger bei fortgeschrittenen Tumoren mit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhandenen Hydronephrosen [80]. Hier ist eine prätherapeutische Schienung oft vorteilhaft. Andere Langzeitfolgen können Becken-Skelettveränderungen sein. Stressfrakturen vor allem des Sakrums sind multifaktoriell (z. B. Osteoporose) und können bereits bei partieller und niedrig dosierter Bestrahlung eines Beckenabschnitts auftreten (45 % in 5 Jahren) [81]. Vaginale Funktionsstörungen durch Verklebungen, Strikturen und Verkürzungen sind weitere mögliche Folgen der Therapie. Kombinationsdosen (externe RT- und Brachytherapedosis) < 65 EQD2 Gy am rektovaginalen Referenzpunkt können die Rate an vaginalen Stenosen auf unter 20 % reduzieren [82]. Eine Prophylaxe durch Östrogensalben tampons bzw. vaginalen Trainersets sowie eine dedizierte Beratung kann hilfreich sein.

Ovarial-Schonung

Bei der hohen Radiosensibilität der Ovarien ist deren vollständiger Funktionsverlust zwangsläufig Folge bei Beckenbestrahlungen. Selbst die Transposition der Ovarien aus dem potenziellen Bestrahlungsvolumen heraus nach kranial ist nur dann effektiv, wenn die Ovarien dezipiert geschont werden. Die Transposition der Ovarien sollte bei Frauen < 40 Jahre in Betracht gezogen werden [83]. In retrospektiven Serien wurde nach Transposition und radikaler Hysterektomie, pelviner Lymphadenektomie und perkutaner Strahlenbehandlung bei 60 % [84] bzw. 72 % der Patientinnen eine regelrechte ovarielle Funktion gefunden und folglich empfohlen, dass die Strahlendosis am Ovar 3–5 Gy nicht übersteigen sollte [85]. Das Ovar muss hierfür so weit wie möglich nach kranial und lateral verlagert werden [86].

Zur Frage der Hormonsubstitution nach RT des Zervixkarzinom liegen keine eindeutigen Daten und deshalb keine sicheren Empfehlungen vor. In der einzigen Vergleichsstudie von Ploch [87], die keine erhöhte Rezidivrate nach Hormonsubstitution zeigte, wurde nicht zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen unterschieden. Die mittlere Beobachtungsdauer von nur etwas mehr als 5 Jahren und die relativ kleinen Fallzahlen schränken die Aussagekraft ein. In den meisten neueren Arbeiten [88, 89] wird zumindest das Plattenepithelkarzinom als nicht-hormonabhängiger Tumor gesehen und deshalb eine Hormonersatztherapie als nicht kontraindiziert angesehen. Bei Adenokarzinomen kann eine Hormontherapie ebenso besprochen werden, da nach heutigem Wissensstand [90] keine klaren Kontraindikationen bestehen. Die Thematik muss mit den Patientinnen ausführlich diskutiert werden.

Ausblick

Aktuell untersuchen mehrere Studien den Einfluss einer Hinzunahme von Immuntherapie (z. B. Durvalumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab) sowie mögliche Vakzinierungen zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Hier werden innerhalb der nächsten Jahre neue Studiendaten erwartet (CALLA, Keynote-A18, Immuncerv, Auflistung mehrerer aktueller Studien siehe Mayadev et al. 2022 [91]).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Keys HM, Bundy BN, Stehmann FB (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
- 2 Morris M, Eifel PJ, Lu J 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
- 3 Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 8: 1606–13
- 4 Rose PG, 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
- 5 Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17: 1339
- 6 Gouy S, Morice P, Narducci F et al (2012) Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 13(5): e212–20
- 7 Kang S, et al. (2010) Diagnostic value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med* 51: 360–7
- 8 Marnitz S, Martus P, Köhler C et al (2016) Role of surgical versus clinical staging in chemoradiated FIGO stage IIB – IVA cervical cancer patients – acute toxicity and treatment quality of the Uterus-11 multicenter phase III Inter-group Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 94: 243–53
- 9 Green J, Kirwan J, Tierney J et al (2005) Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002225
- 10 Vale C, Tierney JF, Stewart LA et al (2008) Reducing Uncertainties about the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26(35): 5802–12
- 11 Wang N, Guan QL, Wang K et al (2011) Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract). *Arch Gynecol Obstet* 283: 103–8
- 12 S3-Leitlinie Zervixkarzinom der AWMF 3/2022, www.awmf.org/letzter_Zugriff_02.05.2023
- 13 NCCN-Guidelines Cervical Cancer Version 1.2023, www.nccn.org/letzter_Zugriff_02.05.2023
- 14 Landoni F, Maneo A, Colombo A et al (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB–IIA cervical cancer. *Lancet* 350: 535–40
- 15 Landoni F, Colombo A, Milard R et al (2017) Randomizes study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol* 28: e34
- 16 Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al (2018) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *JCO* 36: 1548–55
- 17 Kentner G, Gregg S, Vergote I et al (2019) Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2–IIb cervical cancer, EORTC GCG 55994. *JCO* 37: Suppl Abstr 5503
- 18 Chai Y, Wang T, Wang J (2014) Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. *BMC Cancer* 14: 63
- 19 Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al (2007) Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 83: 148–55
- 20 Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al (2012) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 103(1): 113–22
- 21 Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A et al (2016) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local tumor control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 120(3): 441–6
- 22 Marnitz S, Schram J, Budach V et al (2014) Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlenther Onkol* 191(5): 421–8
- 23 Ning MS, Ahobila V, Jhingran A et al (2018) Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 148: 132–8
- 24 Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J et al (1998) Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 71: 291–8
- 25 Chen SW, Liang JA, Yang SN et al (2003) High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33: 221–8
- 26 Goodheart M, Jacobson G, Smith BJ et al (2008) Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. *Int J Gynecol Cancer* 18(1): 95–103
- 27 Lee J, Lin J-B, Chang C-L et al (2018) Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 148: 291–8
- 28 Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 11(1): 33–46
- 29 Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 11(1): 47–52

- 30 Morley GW, Seski JC (1976) Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 126: 785
- 31 Newton M (1975) Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 123: 535
- 32 Datta NR, Stutz E, Liu M et al (2017) Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 145: 374–85
- 33 Mileschkin LR, Moore KN, Barnes EH et al (2023) Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(5): 468–82
- 34 Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK et al (2013) Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: 542–8
- 35 Small W Jr, Bosch WR, Harkenrider MW et al (2021) NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(2): 413–24
- 36 Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al (2006) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78: 67–77
- 37 Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK et al (2014) Comparison and Consensus Guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *IJROBP* 90: 320–8
- 38 Jastaniyah N, Yoshida K, EMBRACE Collaborative Group (2016) A volumetric analysis of GTV D and CTV HR defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother Oncol* 120: 404–11
- 39 Lee S-W, Lee SH, Kim J et al (2017) Magnetic resonance imaging during definitive chemoradiotherapy can predict tumor recurrence and patient survival in locally advanced cervical cancer: A multi-institutional retrospective analysis of KROG 16-01. *Gynecol Oncol* 147: 334–9
- 40 Lindegaard JC, Fokdal L, Nielsen SK et al (2013) MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol* 52: 1510–9
- 41 Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHMM et al (2014) Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 135: 231–8
- 42 Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M et al (2012) Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 103: 305–13
- 43 Sturdza A, Pötter R (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 120: 428–33
- 44 Pötter R, Tanderup K, Schmid MP et al. EMBRACE Collaborative Group (2021) MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-II): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 22: 538–47
- 45 Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F et al (2019) Intensity modulated radiation therapy and image-guided adapted brachytherapy for cervix cancer. *IJROBP* 103: 1088–97
- 46 Fokdal L, Sturdza A, Mazon R et al (2016) Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: analysis from the Retro-EMBRACE study. *Radiother Oncol* 120: 434–40
- 47 Walter F, Maihöfer C, Schüttrumpf L et al (2018). Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 17(5): 775–81
- 48 Roberts KB, Urdaneta N (2000) Interim Results of a Randomized Trial of Mitomycin C as an Adjunct to Radical Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous-Cell Carcinoma. *Int J Cancer* 90: 206–23
- 49 Gerszten K, Colonello K, Heron DE et al (2006) Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 102: 182–8
- 50 Eifel PJ, Winter K, Morris M et al (2004) Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 22: 872–80
- 51 Small W, Winter K, Levenback C et al (2007) Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of arm I of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1081–7
- 52 Kim YS, Kim JH, Ahn SD et al (2009) High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1522–8
- 53 Grigsby PW (1996) Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 61–4
- 54 Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al (2019) Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 145(1): 129–35
- 55 Wagner AE, Pappas L, Ghia AJ et al (2013) Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. *Gynecol Oncol* 129(3): 517–21.
- 56 Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH et al (2015) Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:196–205

- 57 Fyles A, Keane TJ, Barton M et al (1992) The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 25: 273–9
- 58 Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N et al (1997) High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 173: 379–84
- 59 Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R et al (1995) The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1301–7
- 60 Lin SM, Ku HY, Chang TC et al (2017) The prognostic impact of overall treatment time on disease outcome in uterine cervical cancer patients treated primarily with concomitant chemoradiotherapy: a nationwide Taiwanese cohort study. *Oncotarget* 8(49): 85203–13
- 61 Lin JF, Berger JL, Krivak TC et al (2014) Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol* 132: 416–22
- 62 Lin S-M, Ku H-Y, Chang F-C et al (2018) Outcome for cervical cancer patients treated with radiation in high-volume and low-volume hospitals. *IJROBP* 102: 184–93
- 63 Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI et al (2012) Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 6(6): CD005342
- 64 Rogers L, Siu SSN, Luesley D et al (2012) Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 5(5): CD007583
- 65 Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TM et al (2015) Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: Reevaluating the findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a large, population-based cohort. *IJROBP* 93: 1032–44
- 66 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73: 177–83
- 67 Noh JM, Park W, Kim YS et al (2014) Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicentre retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 132: 618–23
- 68 Levinson K, Beavis AL, Purdy C et al (2021) Beyond Sedlis: A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol*. 162(3): 532–8
- 69 Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al (2006) A Phase III Randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB Cervical Carcinoma With Poor Prognostic Features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group Study. *IJROBP* 65: 169–76
- 70 Small W, Beriwal S, Demanos DL et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 11: 58–67
- 71 Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE et al (2002) Impact of intensity-modulated radiotherapy on hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1388–96
- 72 Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J et al (2002) Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1330–7
- 73 Mell LK, Sirak I, Wei L et al (2017) Bone marrow sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage Ib – IVa cervical cancer: an international multicentre phase II clinical trial (INTERTECC 2). *IJROBP* 97: 536–45
- 74 Erpolat OP, Alco G, Caglar HB et al (2014) Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. *Eur J Gynaecol Oncol* 35: 62–6
- 75 Zimmermann JS, Dörr W, Seegenschmiedt MH (2000) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (eds) *Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium*. Urban und Vogel, 24–32
- 76 He L, Wang Z, Chen J et al (2022) Analysis of Clinicopathological Factors Associated with Radiation-Induced Cystitis in Patients with Cervical Cancer. *J Healthc Eng*: 6216072
- 77 Strauss HG, Kuhnt T, Laban C et al (2002) Chemoradiation in Cervical Cancer with Cisplatin and High-Dose Rate Brachytherapy Combined with External Beam Radiotherapy Results of a Phase-II Study. *Strahlenther Onkol* 178: 378–85
- 78 Zhou P, Zhang Y, Luo S et al (2021) Pelvic bone marrow sparing radiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 165: 103–18
- 79 Jensen NBK, Pötter P, Spampinato S et al, EMBRACE Collaborative Group (2021) Dose-Volume Effects and Risk Factors for Late Diarrhea in Cervix Cancer Patients After Radiochemotherapy With Image Guided Adaptive Brachytherapy in the EMBRACE I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(3): 688–700
- 80 Fokdal L, Tanderup K, Pötter R et al (2019) Risk factors for ureteral stricture after radiochemotherapy including Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervical cancer: results from the Embrace studies. *IJROBP* 108: 887–94
- 81 Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC et al (2008) Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *Am J Roentgenol* 191(4): 987–94
- 82 Kirchheimer K, Nout RA, Lindegaard JC et al (2016) Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 118: 160–6
- 83 Bisharah M, Tulandi T (2003) Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 188: 367–70
- 84 Morice P, Juncker L, Rey A et al (2000) Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radio-surgical combination. *Fertil Steril* 74 (4): 743–8
- 85 Van Eijkeren MA, Van der Wijk I, El Sharouni SY et al (1999) Benefits and side effects of lateral ovarian transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 9: 396–400

- 86 Clough KB, Goffinet F, Labib A et al (1996) Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer* 77(12): 2638–45
- 87 Ploch E (1987) Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 26: 169–77
- 88 Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J et al (2011) Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? *Gynecol Oncol* 122: 447–54
- 89 Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA (2017) Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol* 147: 597–600
- 90 Deli T, Orosz M, Jakab A (2020) Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 26(1): 63–78
- 91 Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U et al (2022) Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 32(3): 436–45

Systemtherapie (Chemotherapie und Immuntherapie) des Zervixkarzinoms

F. Trillsch, M. Pölcher, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl

Schlagwörter

Metastasierung • Chemotherapie • platinhaltige Therapie • Bevacizumab • Immuntherapie • Checkpointinhibitor • Pembrolizumab • Cemiplimab • Antikörper-Wirkstoff-Konjugat • Tisotumab-Vedotin

Der Einsatz einer alleinigen medikamentösen Systemtherapie ist beim Zervixkarzinom vor allem in der rezidierten oder metastasierten Therapiesituation etabliert. Therapiekonzepte wie eine neoadjuvante Therapie (siehe Kapitel *Therapieplanung des Zervixkarzinoms*) oder eine additive adjuvante Systemtherapie bei Hochrisiko-Konstellationen (siehe Kapitel *Besondere Situationen*) können in Erwägung gezogen werden und sind in den entsprechenden Kapiteln adressiert. Insgesamt lässt sich sagen, dass sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom der Zervix lang anhaltende Therapieerfolge einer alleinigen Chemotherapie seltener erreichbar sind als bei anderen gynäkologischen Karzinomen. Der Therapieeffekt lässt sich dabei häufig nur während der aktiven Therapiephase nachweisen, so dass in den vergangenen Jahren große Anstrengungen unternommen wurden, durch Ergänzung der Systemtherapie mit zielgerichteten Substanzen oder durch Konzepte mit einer anschließenden Erhaltungstherapie die Wirkung zu verbessern. In klinischen Studien wurden mit dem anti-angiogenen Bevacizumab und der Immuntherapie neue Therapieoptionen identifiziert, die nun entsprechend in den klinischen Alltag integriert werden können. Ganz neu sind Ergebnisse zum Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin, was eine Therapieoption auch nach bereits erfolgter Immuntherapie darstellt. Somit stehen auch in fortgeschrittenen Therapielinien jenseits von „Best supportive Care“ Alternativen zur Verfügung, die mit den Patientinnen diskutiert und eingesetzt werden können.

Erstlinien-Systemtherapie in der rezidierten oder metastasierten Therapiesituation

Platinhaltige Kombinationstherapie

Eine verbesserte Wirksamkeit durch Kombination verschiedener Chemotherapeutika im Vergleich zur Monotherapie konnte erstmals für die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan im Vergleich zu einer Cisplatin-Monotherapie nachgewiesen werden [1]. Aufgrund eines zusätzlichen Überlebensvorteils wurde die Kombina-

*platinhaltige
Kombinations-
Schemata*

tion daher zur ersten zugelassenen Kombinationstherapie beim metastasierten Zervixkarzinom.

Darüber hinaus gibt es weitere platinhaltige Kombinations-Schemata, die in einer prospektiven Vergleichsstudie der GOG als wirksam beschrieben worden sind: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (135 mg/m^2), mit Topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ an Tag 1, 2 und 3), mit Gemcitabin (1000 mg/m^2 an Tag 1 und 8) und mit Vinorelbin (30 mg/m^2 an Tag 1 und 8) [2]. Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigte dabei im Vergleich zu Kombinationen aus Cisplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin eine bessere Ansprechrate bei geringeren Nebenwirkungen [1, 2].

Angesichts der vorliegenden Ergebnisse und der allgemeinen Erfahrung zur platinhaltigen Kombinationstherapie mit Paclitaxel in der gynäkologischen Onkologie hat sich diese Kombination im Verlauf neben Cisplatin/Topotecan am stärksten im klinischen Alltag durchgesetzt.

Zur Vermeidung von Cisplatin-assoziierten Nebenwirkungen (v. a. Ototoxizität und Nierenfunktionseinschränkungen) wird in der Therapieplanung wiederholt diskutiert, ob ein Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin möglich ist. Hierzu hatte eine Metaanalyse von 2014 zwar keinen Unterschied bezüglich der objektiven Ansprechraten und keine Signifikanz auf das Gesamtüberleben gezeigt, jedoch konnte ein leichter Vorteil von 6,9 vs. 5,0 Monate ($p = 0,03$) bezüglich des progressionsfreien Intervalls zugunsten der Cisplatin/Paclitaxel-Gruppe identifiziert werden [3].

Ergänzung der Kombinationstherapie mittels Bevacizumab

*VEGF-Inhibitor
Bevacizumab*

Mit der GOG-240-Studie wurden im Jahr 2015 die Ergebnisse einer prospektiven Phase-III-Studie publiziert, bei der erstmals der VEGF-Inhibitor Bevacizumab in Kombination zur platinhaltigen Systemtherapie eingesetzt wurde [4]. Auf Basis dieser Daten wurde im selben Jahr auch die Zulassung durch die europäische EMA für die Kombination mit Cisplatin/Topotecan bzw. mit Cisplatin/Paclitaxel in der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms erteilt.

Sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (16,8 Monate vs. 13,3 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,77; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,06–0,95; $p = 0,007$) als auch des progressionsfreien Überlebens (8,2 Monate vs. 6,0 Monate; HR 0,68, 95 %-KI 0,56–0,84) konnte ein signifikanter Vorteil für die erweiterte Kombinationstherapie gezeigt werden [4, 5].

Nicht zuletzt durch diesen Überlebensvorteil etablierte sich die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel mit Bevacizumab als Standardtherapie in der Primärsituation des metastasierten Zervixkarzinoms. Während sich in der Subgruppe der platin-unbehandelten Patientinnen ein Überlebensvorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin gezeigt hat, war dieser bei Patientinnen mit platinhaltiger Vortherapie nicht signifikant, sodass für diese Konstellation der Einsatz von Carboplatin anstatt Cisplatin als Kombinationspartner aufgrund verringerter Raten an Zytopenien und nephrologischen Komplikationen in Erwägung gezogen werden kann [4].

Hinzunahme einer Immuntherapie zur platinhaltigen Chemotherapie

In der 2021 vorgestellten Phase-III-Studie KEYNOTE-826 wurde die Hinzunahme des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab zur Standardchemotherapie mit platinhaltiger Chemotherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom untersucht. Die Hinzunahme von Bevacizumab war dabei fakultativ und wurde insgesamt ca. 60 % der Patientinnen in beiden Armen verabreicht. Nach 6 Zyklen parallel zur Chemotherapie wurde die Erhaltungstherapie aus Pembrolizumab +/- Bevacizumab bis zum Progress fortgeführt. Die eingeschlossenen Patientinnen (n = 617) wurden nach PD-L1-Status stratifiziert, und zwar nach dem „Combined Positive Score“ (CPS) < 1 vs. 1 bis < 10 vs. ≥ 10 [6].

*PD-1-Inhibitor
Pembrolizumab*

Das progressionsfreie Überleben zeigte sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Gruppen CPS > 1 und CPS ≥ 10 einen hochsignifikanten Vorteil für die Studienarme mit einem rezidivfreien Überleben von 44,7 % im Vergleich zu 33,5 % nach 12 Monaten (HR 0,65; 95 %-KI 0,53–0,79). Bei negativem PD-L1-Status/ CPS < 1 war dieser Therapieeffekt dagegen nicht sicher nachweisbar (HR 0,94; 95 %-KI 0,52–1,70).

In der finalen Analyse konnte auch ein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben abschließend bestätigt werden. Das mediane Gesamtüberleben für PD-L1-positive Tumore (CPS ≥ 1) war dabei unter erweiterter primärer platinhaltiger Kombinationstherapie mit 28,6 für den Pembrolizumab-Arm versus 16,5 Monate für den Placebo-Arm signifikant und klinisch relevant verlängert (HR 0,60, 95 %-KI 0,49–0,74; P < 0,0001). Bei der Therapieplanung ist trotz dieser überzeugenden Daten das mögliche Nebenwirkungsprofil in Abhängigkeit der Komorbiditäten und des Allgemeinzustandes der Patientin zu berücksichtigen [6].

Auf Basis der KEYNOTE-826-Studie erfolgte auch in Deutschland bereits 2022 die Zulassung, sodass die Erweiterung der Systemtherapie mit Pembrolizumab nun den Therapiestandard beim PD-L1-positiven und lokal fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom darstellt [7].

*Erweiterung der
Systemtherapie mit
Pembrolizumab*

Eine Bestätigung der Wirksamkeit des Therapiekonzeptes erfolgte kürzlich durch die Präsentation der BEATcc/AGO-ZX3/ENGOT-Cx10-Studie. In dieser randomisierten Phase-III-Studie wurde bei allen Patientinnen im experimentellen Arm der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (1200 mg) in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Bevacizumab (15 mg/kg) dreiwöchentlich eingesetzt. Für das mediane progressionsfreie Überleben ergab sich eine signifikante Verbesserung mit 13,7 Monaten im Vergleich zu 10,4 Monaten (HR 0,62; 95 %-KI 0,49–0,78, p < 0,0001). Zu bemerken ist hierbei, dass die Patientinnen unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen wurden und der Therapieeffekt in Gesamtkohorte nachgewiesen wurde [8]. Angesichts der bereits zugelassenen Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie mit Pembrolizumab (+/- Bevacizumab) für die PD-L1-positiven Karzinome kann die Kombination mit Atezolizumab eine Option für die PD-L1-negativen Karzinome darstellen. Hierfür ist dann aktuell aber ein Kostenübernahmeantrag noch notwendig.

*Atezolizumab als
Option für die PD-L1-
negativen Karzinome*

Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Systemtherapie

Alleinige Immuntherapie des metastasierten Zervixkarzinoms

PD-1-Inhibitor Cemiplimab

In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie EMPOWER/GOG-3016/ENGOT-cx9 wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom als Monotherapie der PD-1-Inhibitor Cemiplimab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 608 Patientinnen mit sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen, unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors. Einschlusskriterium war ein platinresistentes, rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit mindestens zwei Chemotherapielinien in der Vorgeschichte [9].

Die Studie zeigte für die Gesamtkohorte in allen untersuchten Endpunkten einen signifikanten Vorteil für die Gruppe des Checkpoint-Inhibitors. Das Gesamtüberleben zeigte mit 12 Monaten im Studienarm versus 8,5 Monaten im Kontrollarm und einer Hazard Ratio von 0,69 einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil (95 %-KI 0,56–0,84, $p = 0,00011$). Stratifiziert nach histologischem Subtyp zeigte sich ein noch ausgeprägter Effekt für Patientinnen mit einem Adenokarzinom ($n = 65$): 13,3 Monate im Vergleich zu 7,0 Monaten (HR 0,56; 95 %-KI 0,36–0,85; $p < 0,005$). Bei Plattenepithelkarzinomen betrug die mediane Überlebenszeit der Patientinnen 11,1 versus 8,8 Monate (HR 0,73; 95 %-KI 0,58–0,97; $p = 0,0031$). Eine nachträgliche Analyse zum möglichen Einfluss des PD-L1-Status ergab keine eindeutigen Ergebnisse, sodass letztlich die Zulassung für Cemiplimab unabhängig von Histologie und PD-L1-Status erfolgte und somit für eine breite Patientinnen-Kohorte infrage kommt [9].

Schon zuvor wurde nach Kostenübernahme-Anträgen der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in der klinischen Praxis eingesetzt, der durch die FDA 2020 eine beschleunigte Zulassung auf Basis der Phase-II-Studie KEYNOTE-158 erhalten hatte. Die Effektivitätsdaten zeigten dabei für PD-L1-positive Tumoren eine Ansprechrate von 12 % und eine Krankheits-Kontrollrate von 32,9 % bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung [10].

Nivolumab mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab

Desweiteren waren beim ESMO 2019 die Ergebnisse der multizentrischen Phase-I/II-Studie Checkmate 358 [11] präsentiert worden, bei der die Therapiekombination des PD-1-Inhibitors Nivolumab mit dem CTLA-4-Inhibitor (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) Ipilimumab bei HPV-assoziierten metastasierten Karzinomen wie dem Zervixkarzinom untersucht wurde. Die beachtliche objektive Ansprechrate lag in der Subgruppe ohne vorherige Systemtherapie bei 45,8 %. Auf Basis dieser Daten kann diese Kombination als Einzelfallentscheidung bei hohem Remissionsdruck in Erwägung gezogen werden. Eine Antragstellung beim Kostenträger ist dafür notwendig. Zu beachten ist hier ein intensives Nebenwirkungsmanagement bei einer relevanten Toxizität mit einer Rate von 80 % an Nebenwirkungen Grad 3 und 4 [11].

Erweiterung der Therapieoptionen durch das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin

Aufgrund der beschriebenen Integration einer Immuntherapie in die früheren Therapielinien sind innovative Strategien von großer Bedeutung, da es zur wieder-

holten Immuntherapie bisher kaum Daten gibt und somit Checkpoint-Inhibitoren aufgrund des Risikos von relevanten Nebenwirkungen bisher nicht erneut eingesetzt werden können.

Als neuer Therapieansatz wurde zuletzt das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin vorgestellt. Tisotumab-Vedotin ist ein monoklonaler Antikörper, der auf der Tumorzelle das Epitop des Gewebefaktors (tissue factor, TF) bindet und über einen Peptidlinker das Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) trägt. Durch diese Struktur wird das wirksame Substanz zielgerichtet internalisiert und entfaltet somit die Wirkung direkt in der Tumorzelle und primär nicht systemisch [12].

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin

Beim ESMO-Kongress 2020 wurde dazu die innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 vorgestellt. In dieser einarmigen Phase-II-Studie wurde bei progredienter Zervixkarzinom-Erkrankung Tisotumab-Vedotin 2 mg/kg KG i. v. in dreiwöchentlichen Abständen verabreicht [13].

Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,2 Monaten (95 %-KI 3,0–4,4 Monate) und einem medianen Gesamtüberleben von 12,1 Monaten (95 %-KI 9,6–13,9 Monate) zeigte sich in dieser Therapiesituation eine beeindruckende Wirksamkeit des Präparats bei insgesamt beherrschbarem Nebenwirkungsprofil. Zu diesem gehörten vor allem Blutungsereignisse (z. B. Nasenbluten), periphere Neuropathie sowie ophthalmologische Beschwerden, die durch ein aktives prophylaktisches Management adressiert werden [13].

Beim ESMO-Kongress 2023 wurden dann die Daten der internationalen, multizentrischen innovaTV 301/AGO-ZX4/ENGOT-cx12 vorgestellt. In dieser randomisierten Phase-III-Studie wurde Tisotumab-Vedotin beim fortgeschrittenen oder metastasierten Zervixkarzinom gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes untersucht. Eine vorherige Bevacizumab-Therapie, eine Anti-PD-(L)1-Therapie oder eine Bestrahlungstherapie waren möglich [14].

Das Gesamtüberleben lag in der Tisotumab-Vedotin-Gruppe im Median bei 11,5 Monaten im Vergleich zu 9,5 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,7; 95 %-KI 0,54–0,89; $p = 0,0038$). Für das mediane progressionsfreie Überleben ergaben sich 4,2 Monate im Vergleich zu 2,9 Monaten (HR 0,67; 95 %-KI 0,54–0,82, $p < 0,0001$). Beim Nebenwirkungsprofil wurden vorwiegend okuläre Symptome (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Syndrom des trockenen Auges) mit 47,2 % Grad 1–2 Ereignissen, gefolgt von peripherer Neuropathie oder Blutungsereignissen registriert [14].

Aufgrund der exzellenten Phase-II-Daten kam es bereits 2021 zu einer beschleunigten Zulassung des Präparates durch die FDA, weshalb Tisotumab-Vedotin in den USA schon Einzug in den klinischen Alltag erhalten hat und dort das Therapiepektrum erweitert. Vor allem für diejenigen Patientinnen, die zuvor bereits eine Immuntherapie erhalten haben, ist dies von großer Bedeutung. Für Europa steht die Zulassung noch aus. In Einzelfällen kann aber der Therapieeinsatz nach Kostenübernahmeantrag und Import eine Option darstellen. Durch die zu erwartende Zulassung durch die EMA basierend auf den vorliegenden Phase-III-Daten sollte sich der Therapieeinsatz dann deutlich vereinfachen.

Mono-Chemotherapie und Best Supportive Care

Für Patientinnen mit Progress nach den vorangegangenen Therapieschritten kann bei Therapiewunsch als weitere Therapieoption auch eine Mono-Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Es gibt derzeit jedoch keine Therapiestudie, die in

Mono-Chemotherapie

diesem Setting ein verbessertes Gesamtüberleben gegenüber „Best supportive care“ gezeigt hat.

Substanzen, die als Monotherapien eingesetzt werden können, sind exemplarisch [15]:

- Paclitaxel 80 mg/m² i. v. Tag 1, Tag 8, Tag 15 alle 21 Tage
- oder Nab-Paclitaxel: 125 mg/m² i. v. Tag 1, Tag 8 und Tag 15 alle 28 Tage, ORR 29 % [16]
- Topotecan: 1,5 mg/m² i. v. Tag 1–5 alle 21 Tage, ORR 19 % [17–19]
- Vinorelbin: 30 mg/m² i. v. Tag 1, Tag 8, Wiederholung Tag 21, ORR 15 % [20–22]

palliative Gesamtbetreuung

Angesichts der relativ geringen Ansprechraten sollte dabei die frühzeitige Einbindung in eine palliative Gesamtbetreuung berücksichtigt werden. Hierbei muss eine offene Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und im Gegenzug supportive Unterstützungsangebote wie die „spezialisierte ambulante Palliativ-Versorgung“ (SAPV) geprüft werden, um Symptomkontrolle und Nebenwirkungsmanagement in den Vordergrund zu stellen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

F. Trillsch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Eisai, MSD, Tesaro/GSK und Imogen, hat in den vergangenen drei Jahren persönliche Forschungsunterstützung von SAGA diagnostics erhalten und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Eisai, MSD und Tesaro/GSK erhalten. Seine Institution hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Roche erhalten. M. Pölcher war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied der Bayerischen Ärztekammer und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von MSD, GSK und AstraZeneca erhalten. V. Aivazova-Fuchs hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Novartis erhalten. A. Scharl gibt keine Interessenkonflikte an.

Zusammenfassung

Über die vergangenen Jahre konnten durch die beschriebenen positiven Studienergebnisse die Therapieoptionen beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom deutlich erweitert werden. Je nach Vortherapien und PD-L1-Status stehen somit verschiedene Therapieschemata zur Verfügung, die in Abb. 1 in einem Therapiealgorithmus zusammengefasst sind.

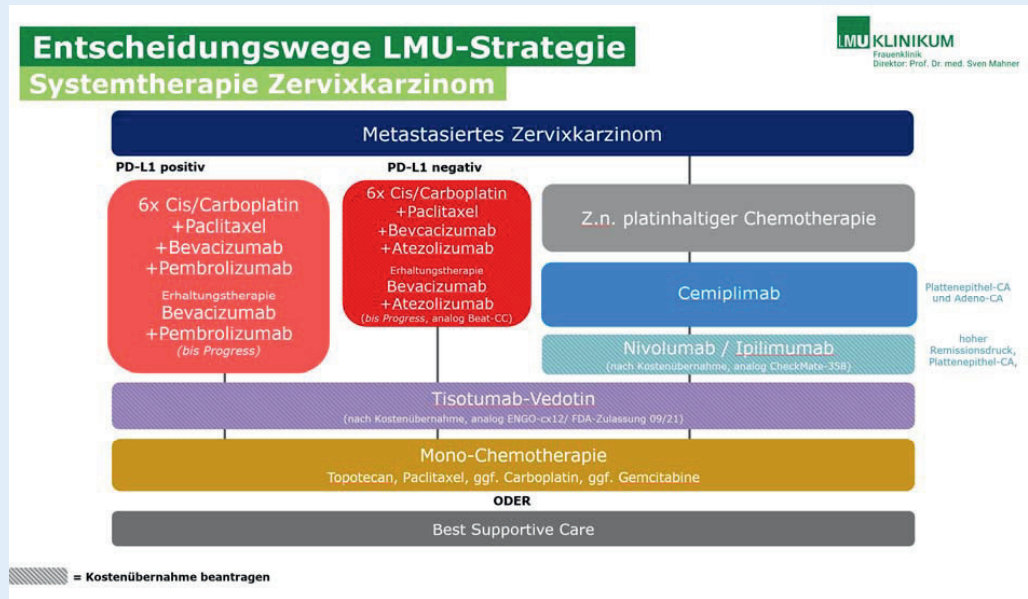


Abbildung 1 Entscheidungsalgorithmus der LMU Frauenklinik für das rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom unter Berücksichtigung der aktuellen Studiendaten.

- Für die Erstlinie hat sich die erweiterte Systemtherapie mit platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab und einem Checkpoint-Inhibitor als Standard etabliert. Basierend auf der Zulassung wird Pembrolizumab bei PD-L1-positiven Tumoren eingesetzt.
- Nach platinhaltiger Vortherapie oder bei Kontraindikationen ist Cemiplimab der zugelassene PD-1-Inhibitor und kann unabhängig von Histologie und PD-L1-Status indiziert werden.
- Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin stellt durch die positiven Phase-III-Daten eine wichtige Therapiealternative dar und ist vor allem für Patientinnen nach platinhaltiger Chemotherapie und nach vorangegangener Immuntherapie von Bedeutung. Die Zulassung in Europa wird in den nächsten Monaten erwartet.
- Bei Therapiewunsch nach vorangegangenen Therapieschritten kann auch eine Mono-Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Der Einbindung in ein palliatives Gesamtkonzept kommt dabei eine große Bedeutung zu.

Literatur

- 1 Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC et al (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23(21): 4626–33
- 2 Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27(28): 4649–55
- 3 Lorusso D, Petrelli F, Coinu A et al (2014) A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 133(1): 117–23
- 4 Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB et al (2015) Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 16(3): 301–11
- 5 Tewari KS, Sill MW, Birrer MJ et al (2023) Final survival analysis of topotecan and paclitaxel for first-line treatment of advanced cervical cancer: An NRG oncology randomized study. *Gynecol Oncol* 171: 141–150
- 6 Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al (2021) Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 385(20): 1856–67
- 7 Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al (2023) First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 41(36): 5505–11
- 8 Oaknin A, Gladieff L, Martinez-Garcia J et al (2024) Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 403(10421): 31–43
- 9 Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al (2022) Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 386(6): 544–55
- 10 Chung HC, Ros W, Delord JP et al (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 37(17): 1470–8
- 11 Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T et al (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 37(31): 2825–34
- 12 Markham A (2021) Tisotumab Vedotin: First Approval. *Drugs* 81(18): 2141–7
- 13 Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C et al (2021) Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 22(5): 609–19
- 14 Vergote I, Gonzalez Martin A, Fujiwara K et al (2023) LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol* 34: S1276–S1277
- 15 Fehm T, Stubs FA, Koch MC et al (2022) Diagnosis, Therapy and Follow-up of Cervical Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry No. 032/033OL, May 2021) – Part 2 with Recommendations on Psycho-oncology, Rehabilitation, Follow-up, Recurrence, Palliative Therapy and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 82(2): 181–205
- 16 Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM et al (2012) Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 127(3): 451–5
- 17 Abu-Rustum NR, Lee S, Massad LS (2000) Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. *Int J Gynecol Cancer* 10(4): 285–8
- 18 Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al (2000) Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 77(3): 446–9
- 19 Mudderspach LI, Blessing JA, Levenback C et al (2001) A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 81(2): 213–5
- 20 Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M et al (1997) Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 15(2): 604–9
- 21 Morris M, Brader KR, Levenback C et al (1998) Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 16(3): 1094–8
- 22 Muggia FM, Blessing JA, Method M et al (2004) Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92(2): 639–43

Besondere Situationen des Zervixkarzinoms

A. Burges, D. Dian, C. Höß

Schlagwörter

Schwangerschaft • akzidentelles Zervixkarzinom • neuroendokrines Karzinom

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Die Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft sollte analog zu den Empfehlungen für nicht schwangere Patientinnen erfolgen. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung, vom Schwangerschaftsalter und dem Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft muss der optimale Zeitpunkt der definitiven Therapie mit der Patientin in einem multidisziplinären Team (gynäkologische Onkologie, Neonatologie, Geburtshilfe, Pathologie, Anästhesie, Strahlentherapie, Hämatonkologie, Psychoonkologie) abgewogen werden [1, 2]. Die Prognose scheint in den Frühstadien mit der von nichtschwangeren Frauen vergleichbar.

In den Stadien FIGO IA1–IA2, IB1 < 2 cm kann eine Konisation oder Trachelektomie zwischen der 14. und 20. Woche durchgeführt werden. Bestätigt sich diese Diagnose histologisch, sind im Verlauf engmaschige kolposkopische Kontrollen zu empfehlen. Die Evaluation des Lymphknotenstatus ist entsprechend wie bei nicht schwangeren Frauen zu empfehlen. Insbesondere sollte hier die Möglichkeit der Sentinel-Lymphonodektomie (SLN) erwogen werden. Allerdings kann eine risikofreie Anwendung von Indocyaningrün (ICG) in der Schwangerschaft nicht sichergestellt werden. Für Patentblau gibt es Hinweise auf eine mögliche Teratogenität, und es besteht ein Allergierisiko. Mit der Größenausdehnung des graviden Uterus wird die Durchführung einer Lymphonodektomie ab ca. der 23. SSW deutlich erschwert.

Bei Erstdiagnose ab der 20. SSW sind kolposkopische Kontrollen und ggf. Biopsien und die definitive Therapie postpartum empfohlen. Eine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch besteht in diesen frühen Stadien nicht.

Bei Tumoren im Stadium FIGO IB1 > 2 cm mit nachgewiesenen tumorbefallenen Lymphknoten sollte bei Diagnosestellung vor der 20. SSW mit der Patientin die Beendigung der Schwangerschaft besprochen werden. Bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft sollte eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen und eine vorzeitige Entbindung in Absprache mit der Neonatologie angestrebt werden. Als Entbindungsmodus wird in der Regel bei vorhandenem Tumor eine Sectio mit der anschließenden operativen Therapie des Zervixkarzinoms empfohlen. Es liegen Daten vor, dass bei negativen Lymphknoten ein solches Vorgehen die Prognose nicht verschlechtert, deshalb kann eine Lymphonodektomie als Entscheidungskriterium vor der 20. Schwangerschaftswoche bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft hilfreich sein.

Die Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft sollte analog zu den Empfehlungen für nicht schwangere Patientinnen erfolgen.

Bei Diagnose eines Tumors im Stadium FIGO IB1 > 2 cm oder höherem Stadium und einem Schwangerschaftsalter > 22.–25. SSW ist der Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie und bei Erreichen der 34. SSW in Absprache mit den Neonatologen die vorzeitige Entbindung per Kaiserschnitt mit Durchführung der definitiven Therapie empfohlen.

Zur Chemotherapie liegen die meisten Daten zur Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel dreiwöchentlich vor [1, 2].

Akzidentelles Zervixkarzinom

Die weitere Behandlung eines zufällig nach einer einfachen Hysterektomie entdeckten Zervixkarzinoms sollte den gleichen Entscheidungskriterien wie in der primären Situation unterliegen. Eine Bildgebung sollte großzügig zur Frage nach Metastasen oder auffälliger Lymphknoten eingesetzt werden.

Eine Kombination aus erneuter Operation und folgender Radiochemotherapie sollte auch hier vermieden und ein Lymphknoten-Staging vorangestellt werden. Hinsichtlich der SLN besteht das Problem, dass der Lymphabfluss durch die OP unterbrochen/verändert ist. Den Autoren sind keine validen Daten bekannt, die zeigen, dass das SLN-Prinzip in dieser Situation verlässlich ist. Bei unauffälliger Bildgebung ist eine Entfernung aller verändert wirkender Lymphknoten mit entsprechender Schnellschnittdiagnostik oder eine systematische pelvine Lymphonodektomie abhängig vom Tumorstadium notwendig. Noch mehr Sicherheit bietet ein zweizeitiges Vorgehen mit endgültiger Histologie.

Auf Grund der SHAPE-Daten (s. Kapitel operative Therapie) sehen die Autoren bei einer R0-Resektion und Tumorgöße < 20 mm (IA2 und IB1, < 10 mm Stromainvasion) keine Notwendigkeit für eine Nachresektion parametran oder vaginal. Dies wird auch durch die retrospektive Arbeit von Bai et al. unterstützt [3].

Bei Tumoren > 20 mm oder R1 kann alternativ eine Reoperation mit Resektion der oberen Vagina, der Parametrien oder die Radiochemotherapie erwogen werden. Die Prognose scheint bei Nach-OP und RCHT vergleichbar zu sein, die Morbidität der Nach-OP ist derjenigen der einzeitigen radikalen Operation vergleichbar [1, 2, 4].

Neuroendokrines Zervixkarzinom

Das neuroendokrine Zervixkarzinom ist eine sehr seltene und prognostisch sehr ungünstige Form des Zervixkarzinoms.

Das neuroendokrine Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma, NECC) ist eine sehr seltene (1–2 % der Zervixkarzinome), prognostisch sehr ungünstige Form des Zervixkarzinoms. Diese Form des Zervixkarzinoms wächst meist exophytisch, kommt häufig bei jüngeren Frauen vor, und v. a. die kleinzellige Form des NECC hat eine deutlich schlechtere Prognose als das Plattenepithel- oder Adenokarzinom [5]. In Analogie zu den neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden neben der klein- (SCCC) und großzelligen Form (LCCC) noch das Karzinoid und das atypische Karzinoid in der WHO-Klassifikation [6] geführt.

Die Prognose der Erkrankung wird vorwiegend durch den Lymphknotenstatus sowie das FIGO-Stadium beeinflusst, häufig finden sich bereits bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen, oder es liegt eine Fernmetastasierung vor [7].

Klare therapeutische Strategien fehlen aufgrund der Seltenheit des histologischen Typs. Analog zum neuroendokrinen Lungenkarzinom wird in der Therapie des

SCNECC die (neo)adjuvante Chemotherapie neben operativer und/oder Radiochemotherapie mit entsprechenden Regimen (Cisplatin/Etoposid) eingesetzt [8–11].

Eine Expression von PD-L1 in über einem Drittel der Patientinnen lässt in Analogie zur Therapie der kleinzelligen Lungenkarzinome die Hoffnung auf optionale Therapien mit z. B. Checkpoint-Inhibitoren aufkommen [12].

Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab wird in der offenen Phase-I/II-Studie CheckMate-358 untersucht. Bisher auf dem ESMO2019 gezeigte vorläufige Daten sind sehr vielversprechend, weshalb diese Kombination bei hohem Remissionsdruck und Platinvorbehandlung nach Kostenübernahmeantrag eingesetzt wird [13]. Towner et al. berichten, wenn auch nur als Fallbericht von 3 Patientinnen mit Rezidiven, von neuroendokrinen Zervixkarzinomen, bei denen die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab ein beachtliches Ansprechen bei PD-L1-negativen Patientinnen gezeigt hat [14].

Die neuroendokrinen Karzinome sind eine uneinheitliche Gruppe seltener Erkrankungen und sollten daher in einem multidisziplinären Team betreut werden [1, 15, 16].

Erklärung zu Interessenkonflikten

A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Roche, AstraZeneca und Tesaro und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, AstraZeneca und Tesaro erhalten. D. Dian und C. Höß geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF) (2022) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, AWMF-Registernummer: 032/033OL, and www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/
- 2 Cibula D, Rosaria Raspollini M, Planchamp F et al (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Radiother Oncol* 184: 109682
- 3 Bai H, Cao D, Yuan F et al (2016) Occult invasive cervical cancer after simple hysterectomy: a multi-center retrospective study of 89 cases. *BMC Cancer* 16: 507, doi:10.1186/s12885-016-2480-1
- 4 Chapman JA, Mannel RS, DiSaia PJ et al (1992) Surgical treatment of unexpected invasive cervical cancer found at total hysterectomy. *Obstet Gynecol* 80(6): 931–4
- 5 Zhang Q, Xiong Y, Ye J et al (2018) Influence of clinicopathological characteristics and comprehensive treatment models on the prognosis of small cell carcinoma of the cervix: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 13(4): e0192784, doi:10.1371/journal.pone.0192784, eCollection 2018.
- 6 Gadducci A, Carinelli S, Aletti G (2017) Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 144(3): 637–46, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.003, Epub 2017 Jan 3
- 7 Miyoshi AI, Ueda Y, Kurita T et al (2023) Recent Advances in the Management of Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Anticancer Res* 43(4): 1397–1405
- 8 Lee JM, Lee KB, Nam JH et al (2008) Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multicenter retrospective Korean study. *Ann Oncol* 19(2): 321, Epub 2007 Oct 24
- 9 Lee SW, Lim KT, Bae DS et al (2015) A multicenter study of the importance of systemic chemotherapy for patients with small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest* 79(3): 172–8
- 10 Tempfer CB, Tischhoff I, Dogan A et al (2018) Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 18(1): 530
- 11 Xu F, Ma J, Yi H et al (2018) Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: a Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 50(3): 1113–22
- 12 Meng L, Cao B, Ji R et al (2023) Enhanced Efficacy of Chemotherapy by Addition of Immune Checkpoint Inhibitors in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Real-World Analysis. *J Cancer* 14(17): 3169–75
- 13 Naumann RW, Oaknin A, Meyer T et al (2019) Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) 1 ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Ann Oncol* 30(suppl 5): v898–v899
- 14 Towner M, Novak K, Chae YK et al (2022) Ipilimumab and nivolumab for recurrent neuroendocrine cervical carcinoma. *Gynecol Oncol Rep* 42: 101039
- 15 Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA (2011) Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 122(1): 190–8
- 16 Winer I, Kim C, Gehrig P (2021) Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract update. *Gynecol Oncol* 162: 210–9

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung des Zervixkarzinoms

I. Himsi, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl

Schlagwörter

Zervixkarzinomrezidiv • Beckenwandrezidiv • Lymphknotenrezidiv • Radiochemotherapie • Keynote 826 • innovaTV 204

Zentrales Zervixkarzinomrezidiv

Das zentrale Rezidiv ist definiert als Rezidivtumor im Bereich von Zervix oder Vagina ohne Fernmetastasen im Falle der primären Radiotherapie/Radiochemotherapie oder Trachelektomie bzw. des Scheidenabschlusses und Spatium rectovaginale im Zustand nach radikaler chirurgischer Therapie. 30–45 % der Zervixkarzinomrezidive nach radikaler Hysterektomie sind am Vaginalabschluss lokalisiert. Eine Blasen- und/oder Rektuminfiltration können vorliegen.

45 % der Zervixkarzinomrezidive sind am Vaginalabschluss

Beckenwandrezidiv

Das Beckenwandrezidiv bezeichnet einen Rezidivtumor im Bereich der Beckenwand, im pelvinen Peritoneum sowie häufig in pelvinen Lymphknoten ohne Fernmetastasen.

Metastasierung

Primär metastasierte Erkrankungsstadien und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst. Paraaortale, inguinale, intraperitoneale, mediastinale, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Lungen-, Leber-, Knochen- und zerebrale Metastasen gelten als Fernmetastasen, entsprechend M1. Man unterscheidet isolierte von disseminierten Fernmetastasen [1].

Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung ist abhängig vom primären Tumorstadium, vom Befall der regionären Lymphknoten, von der Histologie und der vorausgegangenen Therapie [2]. Zervixkarzinome rezidivieren in bis zu 61 % der Fälle [3–5]. In 60–80 % entwickelt sich das Rezidiv im kleinen Becken, bei bis zu 20 % lassen sich zur Zeit des Rezidivs bereits Fernmetastasen nachweisen. In 22–56 % entwickelt sich das Rezidiv am Scheidenabschluss bzw. zentral, ohne die Beckenwand zu erreichen, in 28–37 % an der Beckenwand und tritt in bis zu 61 % als Fernmetastase oder an multiplen Stellen auf [6–8].

Im FIGO-Stadium IB bis IIA ohne Lymphknotenbeteiligung liegt die Rezidivrate bei 10–20 %, während sie in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIB bis IVA) sowie lymphknotenpositiven Fällen auf 50–70 % ansteigt [9–11].

In einem retrospektiven Kollektiv aus führenden europäischen Radioonkologieeinrichtungen werden nach optimierter kombinierter Radiochemotherapie (teilweise durch interstitielle Brachytherapie realisiert) folgende Angaben zu lokoregionären Rezidiven gemacht: Bei kleinerem Tumolvolumen (ausgewertet wurde das sogenannte hochrisiko-klinische Zielvolumen aus der Radiotherapieplanung) von 20–30 ccm folgen 6–7 % Beckenrezidive in drei Jahren und bei großen Tumorumfängen (70 ccm) 14 % [12].

Tumorpersistenz/-rezidiv innerhalb des Beckens ist die häufigste Todesursache beim Zervixkarzinom. Die überwiegende Zahl der Zervixkarzinomrezidive wird binnen zwei Jahren nach Erstdiagnose nachgewiesen. Die Zeit bis zum Rezidiv beträgt median 7–36 Monate nach Primärtherapie; 62–89 % der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf, während nach fünf Jahren 89–99 % der Rezidive erkannt werden. Treten Fernmetastasen auf, überleben nur 10 % die nächsten fünf Jahre [7, 8, 13].

Histologie

Histologisch handelt es sich bei den Rezidiven in 70 % um Plattenepithel-, in 25 % um Adenokarzinome (häufiger als bei Primärdiagnose), in 3–5 % um adenosquamosen und selten um neuroendokrine oder kleinzellige Tumoren [14].

Diagnostik des Zervixkarzinomrezidivs

75 % der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre

Die Tumornachsorge nach erfolgter Primärtherapie sollte in den ersten drei Jahren alle drei Monate erfolgen, da 75 % aller Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten [15].

In den meisten Fällen führen Beschwerden zur Entdeckung des Rezidivs. Ca. 75 % der lokoregionären oder distalen Rezidive sind symptomatisch [13, 16, 17]. Die klinisch führenden Symptome sind vaginaler Fluor, Blutung, Dyspareunie, Lymphödem einer unteren Extremität oder diffuser bzw. organbezogener vesikaler oder rektaler Schmerz, ggfs. begleitet von klassischer B-Symptomatik [8].

Die gynäkologische Untersuchung mit getrennten Spekula und bimanueller rektovaginaler Untersuchung ist wegweisend in der Diagnostik, wobei die Unterscheidung zwischen Narbe und Rezidiv schwierig sein kann. Neben der klinischen Untersuchung sind Stagingmaßnahmen mit Nieren- und Oberbauchsonografie, CT von Thorax und Abdomen, Skelettszintigrafie, bei klinischem Verdacht Skalenusbioptie erforderlich. Von den nicht invasiven diagnostischen Verfahren hat die MRT einen höheren Stellenwert in der Weichteildarstellung. Die CT hat einen höheren Stellenwert in der Lymphknotendarstellung [18]. Allerdings ist beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom der Nachweis eines Befalls von vesikozervikalem Septum, Blase, Douglas oder Rektumpfeiler im CT und im MRT nur unzuverlässig möglich [19]. In den meisten Fällen wird eine PET oder PET-CT sinnvoll sein, deren Sensitivität bei 91 % für die PET und 93–94 % für die PET-CT und Spezifität bei 92 % für die PET und 84–96 % für die PET-CT liegt [6, 20]. Allerdings ist diese Me-

thode nicht immer zur Bestimmung der kleinräumigen Ausdehnung geeignet, wird aber bei Fernmetastasen lokale Therapievorhaben modifizieren [21]. Vor Einleitung einer Therapie ist die histologische Sicherung anzustreben. Die Indikation zur Staginglaparoskopie/-laparotomie sollte großzügig gestellt werden, da trotz einer sorgfältigen prätherapeutischen Diagnostik bei einem Drittel der Fälle erst zum Zeitpunkt der Laparotomie z. B. eine Kontraindikation für eine Exenteration zu erkennen ist (intraperitoneale Aussaat, nicht resektable Lymphknoten, ausgedehnter Beckenwandbefall) [22–26].

Therapie des Zervixkarzinomrezidivs

Für das Rezidiv des Zervixkarzinoms können aufgrund fehlender randomisierter Studien keine standardisierten Therapieempfehlungen gegeben werden. Der Grad der Evidenz liegt meistens bei III oder IV.

Abhängig von Allgemeinzustand der Patientin, Lokalisation und Ausdehnung des Befunds und insbesondere der Art der Primärtherapie umfasst die Behandlung das gesamte Spektrum z. T. exenterierender Operationen, Radiotherapie, Radiochemotherapie oder multimodaler Konzepte.

Sollte eine Patientin weder für eine Strahlentherapie noch für einen operativen Eingriff geeignet erscheinen, ist die Chemotherapie eine Option. Prinzipiell ist eine Heilung von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung selten möglich, jedoch können sich in Fällen mit lokoregionären Rezidiven oder Oligofernmetastasen Therapieansätze bieten [6].

Operation bei zentralem Rezidiv

Geeignet für ein erneutes operatives Vorgehen sind kleine oder die Beckenwand nicht erreichende Rezidivtumoren nach langem krankheitsfreien Intervall mit Aussicht auf R0-Resektion [6, 27].

Berek beschreibt nach Resektion von Rezidiven nach radikaler Hysterektomie im Gesunden Überlebensraten von 61 %. Eine R1-Resektion in der Rezidivoperation ist prognostisch ungünstig [28].

Auch nach Radio(chemo)therapie kann primär operiert werden, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasen vorliegen. Dabei hängen das konkrete operative Vorgehen und die weitere Prognose von Größe und Lage des zentralen oder peripher begrenzten Rezidivs ab. In den meisten Fällen im Z. n. nach Strahlentherapie ist die Exenteration eine Behandlungsoption, da die radikale Hysterektomie lediglich dann eine therapeutische Option nach primärer Radiotherapie ist, wenn Blase und Rektum nicht befallen sind. Das Ausmaß der Exenteration wird unterteilt in:

- vordere Exenteration: partielle oder radikale Kolpektomie, radikale Hysterektomie (falls Uterus vorhanden), Entfernung der Harnblase;
- hintere Exenteration: partielle oder radikale Kolpektomie, ggf. radikale Hysterektomie partielle oder vollständige Entfernung des Rektosigmoids;
- komplette Exenteration: vordere und hintere Exenteration.

Daneben werden drei verschiedene Exenterationstypen in Abhängigkeit von der Beckenanatomie unterschieden [29]:

*Operation bei
zentralem Rezidiv*

- supralevatorische Exenteration (Typ I): Exenteration der Beckenorgane oberhalb der Levatorplatte;
- translevatorische Exenteration (Typ II): partielle Resektion von Musculus levator und Diaphragma urogenitale;
- translevatorische Exenteration mit Vulvektomie (Typ III): Vulvektomie, radikale Resektion von Musculus levator, Diaphragma urogenitale und vulvoperinealem Weichgewebe.

Durch eine Rekonstruktion der Beckenorgane mit tiefer Rektumanastomose, kontinentem Uropouch im Bereich des Nabels, eventuell auch Neovagina kann die Lebensqualität der Patientin verbessert werden. Voraussetzung für einen exenterativen Eingriff ist die Option auf eine Entfernung des Rezidivs im Gesunden und der Ausschluss von Fernmetastasen.

pelvine Exenteration

Bei Patientinnen, die eine primäre Radiotherapie erhalten hatten, weist die alleinige operative Therapie des zentralen Rezidivs durch Hysterektomie bis hin zur pelvinen Exenteration eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30–40 % auf. Zu berücksichtigen sind eine therapiebedingte erhebliche Morbidität in knapp 50 % sowie Fisteln bei fünf von 34 Patientinnen. Die Mortalität von bis zu 5 % in älteren Studien wird mit zwei von 95 bei 5-Jahres-Gesamtüberleben von 48 % angegeben [6, 30–33].

Eine operative Protektion des Dünndarms durch z. B. Omentuminterposition sollte im Vorfeld interdisziplinär besprochen werden, da nach erfolgter Resektion eines Beckenrezidivs eine postoperative Radiochemotherapie – insbesondere bei R1- und R2-Resektionen – geprüft werden sollte.

Zentrales Rezidiv ohne vorherige Strahlentherapie

Bei großen Rezidiven ohne Aussicht auf eine operative R0-Resektion ist die Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie die Therapie der Wahl (analog primäre Radiochemotherapie). Die perkutane Radiatio kann bei Vaginalinfiltration durch intravaginale Afterloadingtherapie komplettiert werden.

IMRT

Bei nicht vorbestrahlten Patientinnen nach ausschließlich operativer Primärtherapie kann eine Radiochemotherapie in kurativer Intention mit Ansprechraten bis zu 66 % erfolgen. Prognostisch entscheidend dürfte dabei die Dosis sein, die unter Nutzung stark konformaler Verfahren zur Dosisaufsättigung („Boost“) perkutan mit „intensity modulated radiotherapy (IMRT)“ oder mittels endoluminaler oder interstitieller Brachytherapie im makroskopisch erkennbaren Rezidivtumor erreicht wird. Aufgrund postoperativ veränderter anatomischer Verhältnisse (z. B. für anliegende Dünndarmschlingen) können diese aber oft nicht realisiert werden [34]. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach Radiatio in älteren Studien bei 43–69 %, und nach zehn Jahren bei ca. 33 % für das zentrale Rezidiv [6, 8, 35–38]. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von der Größe des Rezidivtumors: 72 % 10-Jahres-Überlebensrate bei oberflächlichem Vaginalbefall, 56 % bei Tumorgröße bis 3 cm und 0 % bei größeren Tumoren [37]. Ebenso bedeutsam ist die Lokalisation des Rezidivs mit Überlebensraten von 55–57 % bei reinem vaginalen/paravaginalen Rezidiv und 13–28 % bei weiterer Ausdehnung oder Organinfiltration [35, 39].

interstitielle Brachytherapie

Neue Strahlentherapietechniken wie IMRT ermöglichen eine Reduktion der Nebenwirkungen durch höhere Dosiskonformität und gleichzeitig bessere Tumor-

kontrolle durch so erzielbare höhere Dosen im Rezidivtumor [6, 40, 41]. Eine retrospektive Studie von 161 radiochemotherapierten Rezidivpatientinnen stellte die Ergebnisse nach konventioneller Bestrahlungstechnik und IMRT gegenüber. Mit IMRT konnten um 10 Gy höhere Dosen im Rezidivtumorvolumen erzielt werden, was in einem besserem rezidivfreiem 5-Jahres-Überleben resultierte (26,1 % vs. 15,1 %, $p = 0,031$) [42].

Als weitere Methode zur Wirkungssteigerung einer lokalen Radiochemotherapie wird die standardisierte und qualitätsgesicherte regionale Tiefenhyperthermie untersucht. Diese muss von der Ganzkörperhyperthermie abgegrenzt werden, die angesichts der aktuellen Datenlage abzulehnen ist. Es fehlen jedoch vergleichende Studien für das Zervixkarzinom. Da die ausreichend hoch dosierte Radiochemotherapie bereits gute Kontrollchancen bietet, wird ein Nutzen zusätzlicher Hyperthermie bei sehr großen Tumoren oder erforderlichen Strahlendosisreduktionen erhofft [43, 44].

Ist aufgrund der individuellen anatomischen Verhältnisse eine Radiochemotherapie nur mit mittelhohen Dosen durchführbar, kann ein kombiniertes Vorgehen mit nachfolgender Resektion des Rezidivtumorresiduums interdisziplinär diskutiert werden.

Zentrales Rezidiv mit vorheriger Strahlentherapie

Nach einer Vorbestrahlung im Becken ist eine erneute Radiotherapie prinzipiell möglich und sollte individuell geprüft werden. Ein längeres Intervall von mehreren Jahren erlaubt es, eine gewisse „Erholung“ mitbestrahlter gesunder Strukturen anzunehmen. Zur Abschätzung des Toxizitätsrisikos für zweimal mitbestrahlte Gewebe müssen die Summationsdosen betrachtet werden, am besten durch Fusionierung der auf Planungscomputertomografien errechneten Dosisverteilungen. Meist ist dann die applizierbare Dosis bei der Zweitbestrahlung eingeschränkt und maximal konformale Bestrahlungsmethoden wie die interstitielle Brachytherapie sind zu prüfen [30]. Kurative Effekte können unter Inkaufnahme erhöhter Toxizität nur in einigen Fällen erwartet werden [45]. Die Kombination mit Chemotherapie ist anzustreben, und eine regionale Tiefenhyperthermie bietet vielleicht eine zusätzliche Effektivitätssteigerung [46].

Bei rein vaginalen Rezidiven, die mit Brachytherapie behandelbar sind, und nach einem längerem Zeitintervall zur Ersttherapie wurden mit alleiniger Rebestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % berichtet, wobei Tumorgroße < 4 cm und Lokalisation im oberen Drittel der Vagina prognostisch besonders günstig waren [47].

Beckenwandrezidiv bei Patientinnen mit und ohne Vorbestrahlung

Bei Patientinnen, die primär radikal operiert wurden und noch keine Radiotherapie erhalten haben, gilt im Rezidivfall die Salvage-Radio(chemo)therapie als kurative Therapieoption der ersten Wahl [48]. Die Prognose bei Beckenwandrezidiv ist in Publikationen mit älteren Radiotherapietechniken und ohne simultane Chemotherapie erheblich ungünstiger als bei zentralem Rezidiv [34, 35, 37]. Krankheitsfreie Überlebensraten liegen bei 20–50 % und die lokale Kontrolle bei 20–60 % [49]. Die Kombination mit interstitieller Radiotherapie bei nicht vorbestrahlten Patientinnen ($n = 16$) zeigte eine etwas verbesserte lokale Kontrolle in 33–70 %

*Salvage-
Radio(chemo)therapie*

der Fälle bei allerdings deutlich erhöhten Nebenwirkungen [50, 51]. Nach den vorliegenden Phase-II-Studien sowie in Analogie zur Primärtherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom gilt auch im Falle des Beckenwandrezidivs die Empfehlung zur Verwendung der Radiochemotherapie [33, 52, 53].

Bei bereits vorbestrahlten Patientinnen mit Beckenwandrezidiv ist eine erneute Strahlentherapie sehr problematisch, jedoch bestehen eingeschränkt kurative Behandlungsansätze in speziellen Therapieverfahren:

Zum einen fand sich in der Gruppe der primär radiotherapierten fernmetastasenfreien Patientinnen in einer monozentrischen Fallserie von 88 Patientinnen nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren nach lateral erweiterter endopelviner Resektion („LEER“) ein 50%iges Gesamtüberleben bei einer Toxizität Grad 3 und 4 von 54 % [54].

Zum anderen besteht die Möglichkeit zur intraoperativen Radiotherapie (IORT) oder die Kombination von beiden (combined operative radiotherapy, CORT) [35, 36, 55–60] sowie Brachytherapie. Die zuletzt von einem interdisziplinären Team der Universität Heidelberg publizierten 18 Fälle von pelvinen Zervixkarzinomrezidiven (in der Mehrzahl bei vorbestrahlte Patientinnen), die mittels Resektion und IORT behandelt wurden, lassen allerdings ein ernüchterndes Bild entstehen, da nach zwei Jahren bei keiner Patientin eine anhaltende lokale Progressionsfreiheit erreicht wurde [61].

Günstigere Ergebnisse weist eine kleine Fallserie von 24 vorbestrahlten Patientinnen mit überwiegend Beckenwandrezidiven auf, wo bei 71 % eine lokale Kontrolle nach zwei Jahren beobachtet wurde und 37 % langfristig tumorfrei überlebten, wobei bei 20 % eine Grad-3-Toxizität und höher beschrieben wird [45].

In palliativer Absicht kann eine radiotherapeutische Intervention zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen. Zur Radiotherapie blutender Vaginalrezidive mit 1–3 hohen Einzeldosen von ca. 10 Gy über mehrere Wochen verabreicht existieren diverse Berichte. Es kann in einem hohen Prozentsatz mit einem Nachlassen oder kompletten Sistieren der Blutung und mit Schmerzrückbildung gerechnet werden [62].

Chemotherapie

Sollten keine Strahlenoptionen mehr bestehen oder die Patientin für ein operatives Vorgehen des zentralen Rezidivs nicht geeignet sein, kann auf systemische Therapieformen (siehe *Palliative Situation*) zurückgegriffen werden, wenn auch die Effektivität gerade lokal nach Radiatio besonders reduziert ist [63].

Zur Anwendung kommen z. B. Paclitaxel, Cisplatin oder Carboplatin mit Bevacizumab. Beim bevacizumabhaltigen Therapiearm traten jedoch signifikant häufiger rektovaginale Fisteln auf, alle Patientinnen hatten zuvor eine Beckenbestrahlung erhalten [64].

rektovaginale Fisteln
bei Bevacizumab-
therapie

Therapie in der metastasierten Situation

Paraaortales Lymphknotenrezidiv

Wenn schon bei der Primärtherapie eine Lymphadenektomie der paraaortalen Region erfolgte, ist eine Radiochemotherapie indiziert. An einem kleinen Kollektiv

erwies sich die Radiochemotherapie nach fünf Jahren bei sieben von 14 Patientinnen als effektiv [52].

Wenn keine operative Primärbehandlung vorausging, ist der Versuch einer Debulkingoperation mit anschließender Nachbestrahlung möglich. Vor Behandlung des paraaortalen Lymphknotenrezidivs müssen weiter kranial gelegene Lymphknotenmetastasen und simultane Fernmetastasen durch ein PET-CT ausgeschlossen werden. Bei Nachweis von weiteren Fernmetastasen sollte eine palliative Behandlung durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 60 Pat. im Z. n. Radiotherapie, die bei paraaortalen Rezidiven operativ versorgt wurden, zeigte sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 27 % [7].

Eine weitere retrospektive monozentrischen Auswertung beschreibt das therapeutische und onkologische Outcome der laparoskopischen LK-Exstirpation bei gynäkoonkologischen Patientinnen mit isoliertem LK-Rezidiv nach primär operativer und primär radiochemotherapeutischer Vorthherapie. 20 % der untersuchten Patientinnen hatten in dem Zeitraum von 2013–2017 ein isoliertes LK-Rezidiv und wiesen ein 2-Jahres-post-relapse-DFS von 54 % und ein 2-Jahres-post-relapse-OS von 79 % auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass die laparoskopische LK-Exstirpation im isolierten LK-Rezidiv ein valider therapeutischer Ansatz im Hinblick auf perioperative Morbidität und onkologisches Outcome ist [65].

Fernmetastasen

In etwa einem Drittel liegen bei Erstdiagnose regionäre Lymphknotenmetastasen (pelvin) vor und in 12 % ist die Erkrankung primär metastasiert (paraaortale Lymphknoten und Organmetastasen) [66].

Sekundäre Metastasierung betrifft beim Zervixkarzinom in unterschiedlicher Häufigkeit paraaortale (62 %), inguinale (2–12%), pelvine (75 %), mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknoten, Lunge (33–38 %), Leber (33 %), Knochen, Peritoneum (5–27 %), Nebenniere (14–16 %), Darm (12 %), Haut (10 %) und das Zerebrum.

Die Prognose ist meist ungünstig, 27 % der Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall überlebten in einer retrospektiven Studie fünf Jahre und 0 % der Patientinnen mit supraklavikulärem Lymphknotenbefall. Isolierte Metastasen können im Gegensatz zu disseminierten Fernmetastasen einer lokalen Therapie in Form von Operation, gezielter Bestrahlung oder lokal destruierender Verfahren zugänglich sein. Auch eine intraoperative Strahlentherapie (Afterloading) ist zu diskutieren. Die Resektion isolierter Lungenmetastasen kann bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen eine Option sein. 13 von 15 Patientinnen nach Lungenresektion lebten nach einem Intervall von median 18 (4–68) Monaten [6, 67].

Aufgrund der eingeschränkten bis fehlenden Evidenz erfordern Therapieansätze in dieser Situation eine individuelle Abstimmung und sollten zuvor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden. Eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen über den individuellen Charakter der Therapieansätze ist anschließend unabdingbar.

First-line-Therapie

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentö-

Fernmetastasen

GOG-240-Studie

sen Therapie. In der Regel werden platinhaltige Schemata angewandt. Die Ansprechraten hängen vom tumorfreien Intervall, (> 1 Jahr deutlich günstiger), der Vorbehandlung (ohne Platin besser), dem Allgemeinzustand der Patientin, der Hautfarbe (schwarze Bevölkerung mit schlechterem Ansprechen) und der Lokalisation (im Becken vs. außerhalb des Beckens) ab [6, 68].

Basierend auf den Ergebnissen der GOG-240-Studie wird als First-line-Therapie die Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab empfohlen [64]. Die Kombination zeigte sich wirksamer als Cisplatin/Paclitaxel mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, sodass die Kombinationstherapie seit März 2015 in Deutschland zugelassen ist.

Im Rahmen dieser Studie verbesserte sich durch die Hinzunahme des Angiogenesehemmers Bevacizumab (15 mg/kg KG) das Gesamtüberleben von 13,3 auf 17 Monate bei kaum veränderter subjektiver Lebensqualität. Die Ansprechrate lag bei 48 % vs. 36 % und das progressionsfreien Intervall bei 8,2 vs. 5,9 Monaten [64]. Mit dieser Prognoseverbesserung waren allerdings deutlich höhere angiogenesehemmertypische Toxizitäten (Hypertonie, Proteinurie) verbunden [64]. Allgemein ist bei einer Bevacizumabtherapie zu bedenken, dass eine reduzierte Wirksamkeit im vorbestrahlten Gebiet sowie die höhere Rate an rektovaginalen Fisteln beschrieben ist, was im Vorfeld mit der Patientin diskutiert werden sollte [6]. Ohne Vorbehandlung mit Cisplatin scheint Carboplatin nicht ganz so effektiv zu sein [69], somit bleibt es die zweite Wahl, nach Radiochemotherapie mit Cisplatin gilt es als sinnvolle Alternative [6, 70]. Carboplatin bietet sich bei Niereninsuffizienz oder Cisplatinvorbehandlung an und verursacht auch weniger Neutropenien, Niereninsuffizienzen, Übelkeit und Erbrechen unter Inkaufnahme von vermehrt Thrombozytopenie oder Neutopathie bei ähnlichen Rezidivraten [68, 71, 72].

Bei Vorliegen einer Kontraindikation gegenüber einer platinhaltigen Therapie ist alternativ die Kombination aus Paclitaxel und Topotecan +/- Bevacizumab möglich, allerdings weist diese eine höhere Progressionsrate (medianes PFS 5,7 vs. 7,6 Monate) auf und hat keinen wesentlichen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben verglichen mit Cisplatin und Paclitaxel +/- Bevacizumab (medianes OS 12,5 vs. 15 Monate) [64].

Je nach ggfs. passenderem Toxizitätsprofil kann Cisplatin mit Substanzen wie Vinorelbin, Gemcitabin (deutlich geringere Rate an febriler Neutropenie) oder Topotecan kombiniert werden, wobei alle diese Kombinationen mit einer deutlich höheren Rate an Thrombozytopenie assoziiert sind als Cisplatin/Paclitaxel [68, 71, 73].

Monotherapien sind onkologisch meist unterlegen (Gesamtüberleben 13–15 Monate mit Cisplatin und Paclitaxel vs. 7–9 Monate mit Cisplatin allein), weisen jedoch ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Kombinationstherapien auf [6].

Die zweiarmlige Phase-III-Studie Keynote 826 [74] untersuchte die Hinzunahme des Checkpointinhibitors Pembrolizumab 200 mg/q3w zur bisherigen First-line-Standardtherapie mit 6 x Paclitaxel/Cisplatin +/- Bevacizumab. Pembrolizumab wurde bis zu zwei Jahre bzw. bis Progress appliziert. Das mediane PFS im Pembrolizumabarm betrug in der Intention to treat Population 10,4 Monate vs. 8,2 Monate (HR 0,65; 95 % CI 0,53–0,79). In der Population mit CPS Score ≥ 1 lag eine HR 0,62 vor. Das mediane Gesamtüberleben im Pembrolizumabarm betrug für die Gesamtpopulation 24,4 Monate vs. 16,5 Monate. Dieser klinisch bedeutsame Vorteil wurde in Gruppen mit moderater und hoher PD-L1-Expression gleichermaßen erzielt, also bei CPS ≥ 1 und CPS > 10 . Auch ein Update zum finalen OS zum Pembrolizumab in der First-Line-Therapie von KEYNOTE-826-Studie bestätigte nach einem

medianen Follow-up von 39,1 Monaten das signifikant verbesserte OS und PFS in der CPS > 1, all comer und CPS > 10 Kohorte unabhängig von Bevacizumab [75].

Subgruppenanalysen konnten zeigen, dass:

- Patientinnen mit einem CPS Score von < 1 keinen Vorteil durch Pembrolizumab hatten.
- die begleitende Bevacizumabgabe das overall survival signifikant verbesserte.
- sich neben den erwartbaren therapieassoziierten Nebenwirkungen (> Grad 3 adverse events: Anämie 30,3 % vs 27,8 %, Neutropenie 12,4 % vs. 9,7 % und Hypertonus 10,4 % vs. 11,7 %) keine neuen Sicherheitssignale boten [75].

Die PD-L1-Biomarker-zielgerichtete Therapie beim progredienten, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinom ist der neue Standard of care in der First-line-Therapie. Pembrolizumab ist in Deutschland seit Dezember 2022 in dieser Indikation zugelassen. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie +/- Bevacizumab reduzierte das Risiko zu Versterben um 40 % in der PD-L1 CPS > 1 Kohorte, um 37 % in der all comer Kohorte und um 42 % in der CPS > 10 % Kohorte [75].

Abgesehen davon kann bei akut exazerbierenden Notfallsituationen durch Schmerzen oder Blutungen eine Kurzzeitbestrahlung indiziert sein, auch die Radiotherapie von ossären oder zerebralen Metastasen wird diskutiert.

Second-line-Therapie

Der bisherige Zweitlinien-Therapiestandard umfasste Monochemotherapien beispielsweise mit Carboplatin, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Paclitaxel, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan oder Irinotecan. Dabei konnte keine Therapiestudie bisher eine signifikante OS-Verbesserung gegenüber best supportive care nachweisen.

Im Rahmen der einarmigen Keynote-158-Studie wurde der PD1-Inhibitor Pembrolizumab der zweiten Linie bei Progress unter oder nach First-line-Therapie eingesetzt. In dem Basket Trial wurden 77 Zervixkarzinompatientinnen mit einem CPS Score ≥ 1 evaluiert. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis Progress mit einer Gesamtansprechrate von 14,6 % und einem Gesamtüberleben von 11 Monaten. Angesichts der eingeschränkten Therapieoptionen in dieser Situation erfolgte in den USA bereits auf Basis dieser Phase-II-Daten eine Zulassung für die Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg/q3w bei PD-L1-positiven Tumoren durch die FDA [76]. In der Phase-III-Studie EMPOWER – cervical 1/GOG-3016/Engot-cx9-Studie erhielten Patientinnen in der zweiten Therapielinie nach platinhaltiger Therapie unabhängig des PD-L1-Status den PD1-Inhibitor Cemiplimab 350 mg/q3w vs. einer Monochemotherapie.

EMPOWER-Studie

In der zweiten publizierten Interimsanalyse [77] zeigte sich das Gesamtüberleben signifikant verlängert im Cemiplimabarm mit 12 Monaten vs. 8,5 Monaten, HR 0,69 (95 % CI 0,56–0,84, $p < 0,001$), ebenso war das PFS signifikant verlängert HR 0,75 (95 % CI 0,63–0,89, $p < 0,001$). Die Gesamtansprechrate betrug im Cemiplimabarm 16,4 % vs. 6,3 %. In der Subgruppenanalyse bestätigte sich das signifikant verlängerte Überleben nicht nur für Plattenepithelkarzinome, sondern auch für Adenokarzinome. Grad 3 oder höhergradige Nebenwirkungen traten bei 45 % der Patientinnen auf, die Cemiplimab erhielten, und in 53 % der Patientinnen, die eine Monochemotherapie erhielten. Cemiplimab verbessert das OS signifikant und klinisch bedeutsam bei rezidiviertem /metastasiertem Zervixkarzinom nach first-line-platinbasierter Therapie unabhängig vom histologischen Subtyp und vom

innovaTV-204-Studie

PD-L1-Status und wurde in Deutschland in dieser Indikation seit November 2022 zugelassen.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz sind die Antikörper drug conjugate (ADC). Hier ist das Tisotumab vedotin (TV) ein tissue factor ACC zu nennen, das aufgrund der vielversprechenden Daten der einarmigen innovaTV 204 einer einarmigen Phase-II-Studie mit 101 Patientinnen im September 2021 eine beschleunigte FDA-Zulassung für Patientinnen mit rezidierten oder metastasiertem Zervixkarzinom nach platinhaltiger Systemtherapie bekommen hat. Die objektive Responderate betrug 24 % und die mediane Responsedauer 8,3 Monaten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hämatoxizität, Epistaxis, Alopezie und konjunktivale Toxizität [78].

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Aivazova-Fuchs hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kosten-erstattungen von Novartis erhalten. I. Himsl und A. Scharl geben keine Interessen-konflikte an.

Literatur

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF)(2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, März 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL
- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95: 43–103
- Kreienberg R, Höckel M, Klose KJ et al (1990) Therapeutische Möglichkeiten beim Rezidiv des Zervixkarzinoms. in: Meerpohl HG, Pfeleiderer A, Proteus CZ (eds): *Das Rezidiv in der gynäkologischen Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York: 169–81
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al (2006) SEER Cancer Statistic Review, 1975 to 2003. Nation Cancer Institute, Bethesda MD
- SEER data for 2000 to 2004 (2011) <http://seer.cancer.gov>
- Wright JD, Goff B, Dizon DS (2016) Management of recurrent or metastatic cervical cancer. *UpToDate/Walters Kluwer*: 1–10
- Hong JH, Tsai CS, Lai CH et al (2004) Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 249–57
- Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J et al (2008) Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol* 89: 197–205
- Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH et al (1992) Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70(3): 648–55
- Delgado G, Bundy B, Zaino R et al (1990) Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38(3): 352–7
- Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ et al (1991) Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 67(11): 2776–85
- Tanderup K, Fokdal L, Sturdza A et al (2016) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 120(3): 441–6
- Elit L, Fyles AW, Devries M et al (2009) Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 114: 528–32
- Straughn JM, Goff B, Dizon DS (2016) Invasive cervical cancer: Patterns of recurrence and posttreatment surveillance. *UpToDate/Walters Kluwer*: 1–6
- Bodurka-Beyers D, Morris M, Eifel PJ et al (2000) Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 78: 187–93
- Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R et al (1996) Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 103(11): 1156–8
- Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G et al (2002) Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81(8): 759–63
- Bipat S, Glas AS, van der Velden J et al (2003) Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 91: 59–66
- Hertel H, Kohler C, Elhawary T et al (2002) Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87(1): 46–51
- Ding XP, Feng L, Ma L et al (2014) Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 290: 741–7
- Havrilesky LJ, Wong TZ, Alvarez Secord A et al (2003) The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90(1): 186–90
- Espace R, Angioli R (1999) Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 16(3): 236–41
- Miller B, Morris M, Rutledge F et al (1993) Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 50(1): 94–9
- Kohler C, Tozzi R, Possover M et al (2002) Explorative laparoscopy prior to exenterative surgery. *Gynecol Oncol* 86(3): 311–5
- Plante M, Roy M (1995) The use of operative laparoscopy in determining eligibility for pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 59(3): 401–4
- Plante M, Roy M (1998) Operative laparoscopy prior to a pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 69(2): 94–9
- Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force (2002) Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 7: 342–8
- Berek JS, Howe C, Lagasse LD et al (2005) Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 99(1): 153–9
- Magrina JF, Stanhope CR, Weaver AL (1997) Pelvic exenterations: supravaginal, infralevator, and with vulvectomy. *Gynecol Oncol* 64(1): 130–5
- Höckel M, Sclenger K, Knapstein PG et al (1996) Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer* 77(9): 1918–33
- Hünlich T, Egger H (1996) Späterfahrungen mit dem Uropouch. *Coloproctology* 18: 3–47
- Rutledge S, Carey MS, Prichard H et al (1994) Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 52(3): 353–9

- 33 Maneo A, Landoni F, Cormio G et al (1999) Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 9: 295–302
- 34 Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V et al (2012) Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 21(2): 59–66
- 35 Hille A, Weiss E, Hess CF (2003) Therapeutic outcome and prognostic factors in the radiotherapy of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *Strahlenther Onkol* 179: 742–7
- 36 Ijaz T, Eifel PJ, Burke T et al (1998) Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 70: 241–6
- 37 Ito H, Shigematsu N, Kawada T et al (1997) Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 67(2): 154–61
- 38 Tan R, Chung CH, Liu MT et al (1991) Radiotherapy for postoperative recurrent uterine cervical carcinoma. *Acta Oncol* 30(3): 353–6
- 39 Jain P, Hunter RD, Livsey JE et al (2007) Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19(10): 763–8
- 40 Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC (2003) Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(5): 1354–60
- 41 Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC et al (2013) Intraoperative Electron Beam Radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol* 8: 80–7
- 42 Yin YJ1, Li HQ, Sheng XG et al (2015) The Treatment of Pelvic Locoregional Recurrence of Cervical Cancer After Radical Surgery With Intensity-Modulated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiotherapy: A Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 25(6): 1058–65
- 43 Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M et al (2010) Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD006377
- 44 Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R et al (2012) Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 188 (Suppl 2): 198–211
- 45 Strnad V, Lotter M, Kreppner S (2015) Clinical evidence after re-irradiation using brachytherapy: review of clinical data. *Radiother Oncol* 115: 164–9
- 46 Ramm K, Vergote IB, Kaern J et al (1992) Bleomycin-ifosfamide-cis-platinum (BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma: a second look. *Gynecol Oncol* 46(2): 203–7
- 47 Xiang EW, Shu-mo C, Ya-qin D et al (1998) Treatment of late recurrent vaginal malignancy after initial radiotherapy for carcinoma of the cervix: an analysis of 73 cases. *Gynecol Oncol* 69: 125–9
- 48 Leitao MM, Chi DS (2002) Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol* 3: 105–11
- 49 Lanciano R (1996) Radiotherapy for the treatment of locally recurrent cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 113–5
- 50 Monk BJ, Walker JL et al (1994) Open interstitial brachytherapy for the treatment of local-regional-recurrences of uterine corpus and cervix cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 52(2): 222–8
- 51 Rush S, Lovecchio J, Gal D et al (1992) Comprehensive management including interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 46(3): 322–5
- 52 Chou HH, Wang CC, Lai LH et al (2001) Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(2): 442–8
- 53 Wang CJ, Lai CH, Huang HJ et al (1999) Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 181(3): 518–24
- 54 Höckel M (2015) Long-term experience with laterally extended endopelvic resection (LEER) in relapsed pelvic malignancies. *Curr Oncol Rep* 17(3): 435–42
- 55 Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ et al (1997) Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 839–43
- 56 Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ et al (1993) Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic experience. *Gynecol Oncol* 48: 328–32
- 57 Gemignani ML, Alektiar KM, Leitao M et al (2001) Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IOERT) in patients with recurrent gynecologic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 687–94
- 58 Hannoun-Levi JM, Cowen D, Houvenaeghel G et al (1997) Preliminary results of a phase I/II study of post-operative high-dose rate brachytherapy for advanced or recurrent pelvic tumours. *Eur J Surg Oncol* 23: 532–7
- 59 Höckel M (2003) Laterally extended pelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gyn Oncol* 91: 369–77
- 60 Martinez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ et al (2001) Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 82: 538–43
- 61 Arians N, Foerster R, Rom J et al (2016) Outcome of patients with local recurrent gynecologic malignancies after resection combined with intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Radiat Oncol* 11: 13014–6
- 62 van Lonkhuijzen L, Thomas G (2011) Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiother Oncol* 98(3): 287–91
- 63 Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M et al (2012) Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD006469
- 64 Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370: 734–43
- 65 Gallotta V, Giudice M, Conte C et al (2018) Minimally invasive salvage lymphadenectomy in gynecological cancer patients: a single institution series. *Eur J Surg Oncol* 44(10): 1568–72
- 66 SEER Stat Fact Sheet 2012
- 67 Lim M, Lee HS, Seo SS et al (2010) Pathologic diagnostics and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *Gynecol Oncol* 116: 478–85

- 68 Moore DH, Tian C, Monk BJ et al (2010) Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 116: 44–9
- 69 Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al (2015) Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 33: 2129–35
- 70 Lorusso D, Petrelli F, Coinu A et al (2014) A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 133: 117–224
- 71 Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27: 4649–55
- 72 Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T et al (2007) Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract). *Int J Gynecol Cancer* 17: 1194–1204
- 73 Monk BJ, Sill MW, Scott McMeekin D et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27: 4649–55
- 74 Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al (2021) Pembrolizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 385: 1856–67
- 75 Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al (2023) KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 41(36): 5505–11
- 76 Chung HC, Ros W, Delord JP et al (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 37(17): 1470–8
- 77 Tewari KS, Monk B, Vergote I et al (2022) Survival with Cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 386(6): 544–55
- 78 Coleman R, Lorusso D, Gennigens C (2021) Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innova TV 2024/GOG-3023/Engot-cx6) a multicentre open label, single arm phase 2 study. *Lancet* 22(5): 609–19

Therapieplanung des Vulva- und Vaginalkarzinoms

B. Czogalla

Schlagwörter

Interdisziplinäre Therapie • Anamnese • klinische Untersuchung • histologische Untersuchung • apparative Untersuchung

Allgemeine Empfehlungen

- interdisziplinäre Therapie in einem gynäko-onkologischen Zentrum mit entsprechender Expertise [1–3]
- Einschluss in klinische Studien [2–3]

Diagnostik zur Therapieplanung des Vulvakarzinoms [3]

Vulvakarzinom

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung
2. Klinische Untersuchung
3. Histologische Untersuchung
4. Apparative Untersuchung

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung

*Anamnese und
allgemeine klinische
Beurteilung*

- Erhebung einer detaillierten Anamnese incl. Erfassung von Begleiterkrankungen
- allgemeine klinische Beurteilung incl. Erfassung der Gebrechlichkeit zur Abschätzung der Therapiefähigkeit und -adhärenz vor Festlegung weiterer diagnostischer Schritte

2. Klinische Untersuchung

klinische Untersuchung

- gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs (inkl. Fotodokumentation/Skizzen):
 - Inspektion von Vulva, Urethra, Introitus, Perineum, Anus incl. Vulvoskopie mit 3–5 % Essigsäurelösung
 - Spekulumuntersuchung von Portio und Vagina inkl. Zytologie, HPV-Test, Kolposkopie mit 3–5 % Essigsäurelösung/Lugolscher Lösung
 - Palpation von Vulva, Vagina, innerem Genitale, kleinem Becken, Leistenregion
 - digital rektale Untersuchung ggfs. proktologische Untersuchung

mit Bestimmung/Beurteilung von:

- Tumorgröße
- Tumorlokalisation
- Tumorausdehnung inkl. Beurteilung Urethra, Vagina, Anus, Knochen
- Tumorabstand von der Mittellinie
- Invasionstiefe
- Multifokalität mit dominanter Läsion
- Inguino-femorale Lymphknoten

*histologische
Untersuchung*

3. Histologische Untersuchung

Vulva:

- Biopsie jeder unklaren Läsion
- bei Multifokalität Durchführung mehrerer Biopsien
- Durchführung von Stanzbiopsie zur Bestimmung der Invasionstiefe [4, 5]
- Vermeidung von Exzisionsbiopsien bzgl. Einfluss auf weitere diagnostische/therapeutische Schritte

Ggfs. inguino-femorale Lymphknoten:

- sonografisch gestützte Lymphknoten-Biopsie [6]

Ggfs. fragliche Fernmetastasen inkl. pelviner Lymphknoten:

- apparativ gestützte Biopsie fraglicher Fernmetastasen [7, 8]

*apparative
Untersuchung*

4. Apparative Untersuchung

- pT1a-Tumor: zumeist keine weitere Bildgebung

Darüberhinaus:

- Beurteilung inguino-femoraler Lymphknoten: vorzugsweise Sonografie [7, 9, 10] – alternativ MRT, ¹⁸F-FDG-PET-CT [11]
- Beurteilung lokale Tumorausbreitung (≥ FIGO II): funktionelle Becken-MRT [12], Sonografie bei entsprechender Expertise [13], ggfs. Urethrozystoskopie, Rektoskopie
- Beurteilung Fernmetastasierung inkl. pelviner Lymphknoten (≥ FIGO III): CT-Thorax/Abdomen/Becken, ¹⁸F-FDG-PET-CT [13–15]

Vaginalkarzinom

Diagnostik zur Therapieplanung des Vaginalkarzinoms [2]

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung
2. Klinische Untersuchung
3. Histologische Untersuchung
4. Apparative Untersuchung

1. Anamnese und allgemeine klinische Beurteilung

*Anamnese und
allgemeine klinische
Beurteilung*

- Erhebung einer detaillierten Anamnese inkl. Erfassung von Begleiterkrankungen
- allgemeine klinische Beurteilung

2. Klinische Untersuchung

klinische Untersuchung

- gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs (inkl. Fotodokumentation/Skizzen):
 - Spekulumuntersuchung von Vagina und Portio inkl. Zytologie, HPV-Test, Kolposkopie mit 3–5 % Essigsäurelösung/Lugolscher Lösung
 - Inspektion von Vulva, Urethra, Introitus, Perineum, Anus inkl. Vulvoskopie mit 3–5 % Essigsäurelösung
 - Palpation von Vagina, Portio, innerem Genitale, kleinem Becken, Vulva, Leistenregion
 - digital rektale Untersuchung ggf. proktologische Untersuchung

mit Bestimmung/Beurteilung von:

- Tumorgröße
- Tumorlokalisierung
- Tumorausdehnung incl. Beurteilung Portio, Vulva, Urethra, Anus, Knochen
- Invasionstiefe
- Multifokalität mit dominanter Läsion
- inguino-femorale Lymphknoten

3. Histologische Untersuchung

*histologische
Untersuchung*

Vagina:

- Biopsie jeder unklaren Läsion
- bei Multifokalität Durchführung mehrerer Biopsien
- Vermeidung von Exzisionsbiopsien bzgl. Einfluss auf weitere diagnostische/therapeutische Schritte

Ggfs. inguino-femorale Lymphknoten:

- sonografisch gestützte Lymphknoten-Biopsie

Ggfs. fragliche Fernmetastasen inkl. pelviner Lymphknoten:

- apparativ gestützte Biopsie fraglicher Fernmetastasen [7, 8]

4. Apparative Untersuchung

*apparative
Untersuchung*

- Beurteilung inguino-femoraler Lymphknoten: vorzugsweise Sonografie [7] – alternativ MRT, ¹⁸F-FDG-PET-CT
- Beurteilung pelviner Lymphknoten: vorzugsweise funktionelle MRT – alternativ konventionelle MRT, CT, ¹⁸F-FDG-PET-CT [16]

- Beurteilung lokale Tumorausbreitung ($\geq$ FIGO II): funktionelle Becken-MRT mit vaginaler Füllung [17–21], Sonografie bei entsprechender Expertise [22], ggfs. Urethrozystoskopie, Rektoskopie
- Beurteilung Fernmetastasierung ($\geq$ FIGO II): CT-Thorax/Abdomen/Becken, ^{18}F -FDG-PET-CT [23, 24]

Erklärung zu Interessenkonflikten

B. Czogalla hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca erhalten.

Literatur

- 1 Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ et al (2020) Prognostic factors in patients with vulvar cancer: The VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer* 30: 1285–91
- 2 Nout RA, Calaminus G, Planchamp F et al (2023) ESTRO/ESGO/SIOPE Guidelines for the management of patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 33; doi: 10.1136/ijgc-2023-004695
- 3 Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P et al (2023) European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33: 1023–43
- 4 Pouwer AFW, Bult P, Otte I et al (2019) Measuring the depth of invasion in vulvar squamous cell carcinoma: interobserver agreement and pitfalls. *Histopathology* 75: 413–20
- 5 Skala SL, Ebbott JA, Zhao L et al (2020) Predictive Value of an Alternative Strategy for Measuring Depth and Size of Stage 1 Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 24: 265–71
- 6 Angelico G, Santoro A, Inzani F et al (2019) Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: Results from a comparative cytohistological study. *Cancer Cytopathol* 127: 514–20
- 7 Fischerova D, Cibula D, Dundr P et al (2008) Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 18: 833–7
- 8 Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I et al (2010) Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36: 767–72
- 9 Garganese G, Fragomeni SM, Pasciuto T et al (2020) Ultrasound morphometric and cytologic preoperative assessment of inguinal lymph-node status in women with vulvar cancer: MorphoNode study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 55: 401–10
- 10 Verri D, Moro F, Fragomeni SM et al (2022) The Role of Ultrasound in the Evaluation of Inguinal Lymph Nodes in Patients with Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 14: 3082, <https://doi.org/10.3390/cancers14133082>
- 11 Crivellaro C, Guglielmo P, De Ponti E et al (2017) ¹⁸F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: Is it really effective? *Medicine (United States)* 96: e7943
- 12 Kataoka MY, Sala E, Baldwin P et al (2010) The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: A retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 117: 82–7
- 13 Nikolić O, Alves e Sousa F, Cunha TM et al (2021) Vulvar cancer staging: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Insights Imaging* 12: 131
- 14 Rufini V, Garganese G, Ieria FP et al (2021) Diagnostic performance of preoperative [¹⁸F]FDG-PET/CT for lymph node staging in vulvar cancer: a large single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48: 3303–14
- 15 Lakhman Y, Vargas HA, Reinhold C et al (2021) ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-up of Vulvar Cancer. *J Am Coll Radiol* 18: S212–S228
- 16 Gong Y, Wang Q, Dong L et al (2017) Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8: 14107–25, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12959>
- 17 Gardner CS, Sunil J, Klopp AH et al (2015) Primary vaginal cancer: Role of MRI in diagnosis, staging and treatment. *Br J Radiol* 88: 20150033, <https://doi.org/10.1259/bjr.20150033>
- 18 Taylor MB, Dugar N, Davidson SE et al (2007) Magnetic resonance imaging of primary vaginal carcinoma. *Clin Radiol* 62: 549–55
- 19 Eifel PJ, Klopp AH, Berek JS et al (2018) Cancer of the cervix, vagina, and vulva. in: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (p 1172–1210)
- 20 Brown MA, Mattrey RF, Stamato S et al (2005) MRI of the female pelvis using vaginal gel. *Am J Roentgenol* 185: 1221–7
- 21 Lee LJ, Jhingran A, Kidd E et al (2013) ACR appropriateness Criteria® management of vaginal cancer. *Oncology (United States)* 27: 1166–73
- 22 Sibal M (2016) Gel sonovaginography: A new way of evaluating a variety of local vaginal and cervical disorders. *J Ultrasound Med* 35: 2699–2715
- 23 Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F et al (2005) FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 733–7
- 24 Husain A, Akhurst T, Larson S et al (2007) A prospective study of the accuracy of ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 106: 177–80

Operative Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms

T. Blankenstein, C. Scholz

Schlagwörter

Operationsplanung • plastische Deckung • Lymphknotenmetastasen • Sentinel-Lymphonodektomie • Radiochemotherapie • Invasionstiefe • Lymphknotenrezidiv • Exenteration • interdisziplinär • Tumorboard

Operative Therapie des Primärtumors

Die operative Therapie ist die häufigste primäre Behandlungsform des Vulvakarzinoms. Der Genzen der operativen Therapie sind definiert, einerseits durch die Tumorbilogie und das Ausbreitungsstadium bei Erstdiagnose sowie durch die Tatsache, dass es sich bei der Vulva um ein anatomisch hochanspruchsvolles Organ handelt. In der Operationsplanung und Durchführung zu beachtende Aspekte sind neben der onkologischen Sicherheit das Erreichen einer optimalen Wundheilung, ein für die Patientin annehmbares äußeres Erscheinungsbild sowie funktionelle Aspekte der Mobilität, der Sexualität, der Miktion und Defäkation.

Prätherapeutische Diagnostik

Ausgangspunkt der Operation Therapie ist die sachgerechte Operationsplanung. Im Bezug auf den Lokalbefund umfasst diese beim Vulvakarzinom primär:

- eine gynäkologische Inspektion des gesamten Anogentialbereiches inkl. einer Vulvo- und Kolposkopie mit ggf. Essigprobe;
- eine Palpation der Vulva, Vagina und des inneren Genitale;
- sowie abhängig von der Lage eine rektale Untersuchung. In der klinischen Versorgungsrealität wird sich ein vaginaler Ultraschall anschließen.

Bei Tumoren kleiner als 2 cm ist eine weitere Bildgebung des Lokalbefundes nicht notwendig. Bei größeren Tumoren kann im Bezug auf den Lokalbefund ein MRT des Beckens hilfreich sein [1, 2].

Prognoseentscheidend ist jedoch neben Größe, Infiltrationstiefe und Lage des Lokalbefundes vordringlich die Frage der Lymphknotenbeteiligung und der Fernmetastasierung [3]. Das Plattenepithelkarzinom der Vulva streut früh lymphogen und spät hämatogen.

Mit Ausnahme der Exenteration, welche bei Einbruch in Nachbarorgane ohne gleichzeitige Fernmetastasierung notwendig sein kann (s. u.), wird die leitliniengerechte Operation der Lymphknoten und des Lokalbefundes von getrennten Schnitten erfolgen (sog. Drei-Schnitt-Technik).

Unter Berücksichtigung eines onkologisch sichereren Resektionsabstandes, der in der derzeit gültigen – in Überarbeitung befindlichen Leitlinie – auf mind. 3 mm

festgelegt ist, kann in aufsteigender Radikalität eine sog. weite lokale Exzision sowie eine partielle oder komplette Vulvektomie durchgeführt werden [4]. Es gibt keine belastbare Evidenz für einen kleinsten, onkologisch vertretbaren Resektionsrand [5]. Die Anwendbarkeit der unterschiedlichen Operationsverfahren orientiert sich dabei an den anatomischen Gegebenheiten. Gerade bei kleinen oder flachen Läsionen ist zu beachten, dass tief genug reseziert wird, damit sich die Invasionstiefe tatsächlich pathologisch genau bestimmen lässt [6].

Operationsplanung

Das Verständnis der Anatomie der Vulva ist in den vergangenen Jahren wieder erfreulich differenzierter geworden. Dies gilt für die medizinische Lehre als auch für das Vorverständnis informierter Patientinnen. Die differenzierte Betrachtung der embryonalen Ontogenese sowie z. B. der Anatomie der Klitoris berühren die Operationsplanung [7–9].

Eine Operationsplanung, in der zusammen mit der Patientin mit Geduld und Zeit Fragen der onkologisch notwendigen Intervention in Abwägung ihrer ganz persönlichen Lebensqualität und Sexualität gemeinsam etabliert werden, ist die Grundlage jeder operativen Intervention an der Vulva.

Zur Verfügung stehen:

Weite Exzision (= lokale radikale Exzision): Exzision des Tumors makroskopisch allseitig im Gesunden. Eine ausgedehnte Exzision kann auch als partielle Vulvektomie bezeichnet werden.

(Radikale) Vulvektomie: Resektion der großen und kleinen Labien, der Klitoris und der hinteren Kommissur nach Anlegen der äußeren und der inneren Umschneidungsfigur im makroskopisch Gesunden.

Operationstechniken der plastischen Deckung müssen insbesondere bei der primären Operation in Zeit und Kompetenz tatsächlich möglich sein. Nach einer R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand ermöglicht nur die Beherrschung von plastischen Deckungstechniken eine spannungsfreie Wundheilung und eine anatomische Rekonstruktion, welche neben dem Körperbild für v. a. Miktion und Sexualität entscheidend ist. Basistechniken sind der rautenförmige Limberg-Flap v. a. für die hintere Kommissur, eine Form des pudendalen Oberschenkel-Lappens für die jeweils lateralen Anteile sowie der V-Y-Lappen für die ventralen Rekonstruktionen. Eine Übersicht dieser gynäko-onkologischen Operationstechniken wurde von der Arbeitsgruppe um Höckel publiziert [10].

Stadiengerechte operative Therapie

Im Stadium cT1a und cT1b ist die weite Exzision ohne Vulvektomie in der Primärsituation in fast allen Fällen sicher möglich.

Bei klinischem Verdacht auf ein Übergreifen angrenzender perinealer Strukturen (cT2) muss mit einem Funktionsverlust dieser Strukturen und Organe nach Resektion gerechnet werden. Um die Folgen für die Patientin zu minimieren, muss in der

interdisziplinären Planung im Tumorboard insbesondere mit der Strahlentherapie nach einem besten Vorgehen gesucht werden. Operativ wird hier oft eine (Hemi-) Vulvektomie notwendig sein. Die Resektion von 1 cm distaler Urethra ist ohne Funktionsverlust möglich. Bei Übergreifen auf den Anus sind insbesondere neoadjuvante Therapiestandards aus der Behandlung des Rektumkarzinoms hilfreich, um z. B. einen endständigen anus praeter möglichst zu vermeiden.

Urethra
Anus

Ab FIGO-Stadium III (Tumor beliebiger Größe mit Ausdehnung auf den oberen Teil angrenzender Perinealstrukturen oder mit einer beliebigen Anzahl nicht fixierter, nicht ulzerierter Lymphknoten) löst die Radiochemotherapie die Operation als Primärtherapie ab. Alle Empfehlungen zur primären operativen Therapie bewegen sich im Bezug auf ihre Evidenzbasis auf dem Niveau von Expertenmeinungen [11].

Operative Therapie der vulvären Lymphabflusswege

Das Vulvakarzinom metastasiert primär in die inguinofemorale Lymphknoten. Unmittelbare Lymphabflüsse in die pelvinen Lymphknoten scheinen unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors keine Bedeutung zu haben. Der Lymphknotenstatus ist beim Vulvakarzinom von erheblicher prognostischer Bedeutung. Die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate nodalnegativer Patientinnen ist mit 90,2 bzw. 90,9 % hoch, für nodalpositive Patientinnen mit 56,2 bzw. 57,2 % dagegen deutlich geringer [12, 13].

Lymphknotenmetastasen treten in Abhängigkeit von der Invasionstiefe mit zunehmender Häufigkeit auf. So ist bei einer Invasionstiefe von $\leq 1,0$ mm keine inguinofemorale Lymphknotenmetastasierung zu erwarten. Bei einer Invasionstiefe von 1,1–2,0 mm bzw. 2,1–3,0 mm ist bei 7,6 bzw. 8,3 % der Patientinnen mit einem Metastasennachweis zu rechnen, bei einer Invasionstiefe von 3,1–5,0 mm weisen 26,7 % der Patientinnen eine inguinofemorale Metastasierung auf, bei mehr als 5 mm 34,2 % [14]. Das Basalzellkarzinom und das verruköse Vulvakarzinom zeigen in der Regel keine Lymphknotenmetastasierung [15, 16].

Grundsätzlich kann zur Therapie der Leiste die operative Lymphonodektomie und die Radiotherapie eingesetzt werden. Eine prospektiv randomisierte Vergleichsstudie zeigte ein längeres rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben für das operierte Kollektiv [17]. Die Cochrane-Library hat Studien zum Vergleich beider Therapieverfahren analysiert und kommt ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass die operative Therapie aufgrund der besseren onkologischen Ergebnisse der Standard ist. Dabei ist allerdings die therapiebedingte Morbidität nach Operation größer als nach Radiotherapie [18]. Das längere rezidivfreie Intervall und Gesamtüberleben der operierten Gruppe ist ein deutlicher Hinweis auf einen therapeutischen Effekt der Lymphonodektomie.

Prätherapeutische Diagnostik

Zur Prädiktion von Lymphknotenmetastasen wurden verschiedene klinische und apparative Kriterien untersucht. Dabei ist die klinische Beurteilung durch Palpation mit einer Falschpositivrate von 23,8 % und einer Falschnegativrate von 23,9 % schlecht [13]. Verbessert werden kann die Prädiktion durch eine sonografische Beurteilung der Leisten [19]. Computertomografie, Positronenemissionstomografie und Magnetresonanztomografie weisen unbefriedigende Sensitivitäten und Spe-

zifitäten auf und kommen deswegen in der routinemäßigen Diagnostik nicht zum Einsatz [20, 21].

Sentinel-Lymphonodektomie

Aufgrund der hohen postoperativen Morbidität einer systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie mit Lymphozelenbildung in 13 %, sekundärer Wundheilung in 28 % und Lymphstau in 13 % [22] auf der einen Seite und dem großen Anteil histologisch nodalnegativer Patientinnen auf der anderen Seite ist die Sentinel-Lymphonodektomie beim frühen Vulvakarzinom Standard. Voraussetzung hierfür sind kleine (< 4 cm), unifokale Tumoren ohne klinischen Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung. In einer prospektiven Beobachtungsstudie, bei der Patientinnen mit negativen Leistenlymphknoten lediglich eine Sentinel-Lymphonodektomie erhalten hatten, war die inguinale Rezidivrate mit 2,3 % nur minimal erhöht gegenüber der nach systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie mit 0–2,4 % [23]. Obligatorisch ist ein Ultrastaging durch die Pathologie, weil in hierbei erst bis zu 40 % der befallenen Sentinellymphknoten detektiert werden. Trotz einer damit dann gegebenenfalls notwendig werdenden zweiten Operation lässt diese hohe initiale Falsch-Negativ-Rate eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung zumindest differenziert betrachten, sodass diese tendenziell auf Zweifelsfälle beschränkt werden sollte, in denen es beispielsweise als nicht eindeutig erscheint, ob Lymphknotengewebe im Präparat vorhanden ist o. ä. Unterstützung erhält diese Vorgehensweise zudem durch die Ergebnisse der GRO-INSS-V-II-Studie. Hier wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm) im Sentinellymphknoten, die eine inguinofemorale Strahlentherapie ohne weitere Lymphonodektomie erhalten hatten, bei einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten lediglich eine Leistenrezidivrate von 1,6 % aufwiesen [24]. Die radioaktive Markierung des Sentinellymphknotens mit ^{99m}Tc -Technetium markiertem Nanokolloid in Kombination mit Patentblau hat mit 94–95 % eine hohe Detektionsrate und ist der aktuelle Goldstandard [25, 26]. Die Verwendung von Indocyaningrün (ICG) als eine Alternative zum Patentblau erfährt zunehmend auch beim Vulvakarzinom Aufmerksamkeit: Während in einer multizentrisch randomisierten Studie ein tendenzieller Vorteil für eine kombinierte ICG/Technetium-Markierung gegenüber Patentblau/Technetium beschrieben wurde [27], zeigt eine Metaanalyse von 13 Studien mit einer Detektionsrate von 89,7–100 % vergleichbare Ergebnisse gegenüber Patentblau/Technetium. In Hinblick auf technische Aspekte wie Injektionsort/-Lokalisation oder ICG-Konzentration/-Volumen steht ein optimales Protokoll zur Zeit noch aus [28].

Sentinel-Lymphonodektomie, Sonderfälle

lateralisiertes Karzinom

• Lateralisiertes Karzinom

Als laterales Karzinom wird ein Tumor definiert, der maximal 1 cm an die Mittellinie in Regionen mit möglicherweise kommunizierendem Lymphabfluss heranreicht. Bei solchen Tumoren treten kontralaterale Lymphknotenmetastasen ohne einen Befall der ipsilateralen Lymphknoten in lediglich 1,8–2,6 % auf [29, 30], sodass eine grundsätzliche bilaterale Lymphonodektomie damit als nicht gerechtfertigt erscheint.

einseitig metastatisch befallener Sentinel- lymphknoten

• Einseitig metastatisch befallener Sentinellymphknoten

Sollte bei bilateraler Sentinel-Lymphonodektomie nur eine Seite einen Tumor-

nachweis von mehr als 2 mm erbracht haben, beschreiben mehrere retrospektive Studien mit kleiner Fallzahl ein nur geringes Risiko einer kontralateralen Falsch-Negativität: So wurde nur in einer Studie ein positiver Non-Sentinel-Lymphknoten gefunden (5,3 %) [31–33]. Eine prospektive Studie mit größerer Fallzahl bestätigte dies mit einem Auftreten von kontralateralen Non-Sentinel-Metastasen von lediglich 2,9 % [34]. Interessant ist, dass von den sieben Patientinnen mit einer kontralateralen Metastasierung fünf einen Primärtumor von ≥ 3 cm hatten. Bei insgesamt geringem Risiko eines kontralateral Lymphknotenbefalls bei unilateral metastatisch befallenen Sentinellymphknoten erscheint es sicher, lediglich die befallene Seite zu therapieren.

- Sentinel-Lymphonodektomie beim Rezidiv / nach Sentinel-Lymphonodektomie
In der Rezidivsituation besteht die Standardtherapie für nicht zuvor systematisch inguinofemorale lymphonodektomierte Patientinnen in einer ebensolchen [35, 36]. Eine kleine multizentrisch-retrospektive Studie beschreibt die Möglichkeit einer Sentinel-Lymphonodektomie in der Rezidivsituation, gibt die Detektionsrate aber nur mit 77 % an und beschreibt zudem aufgrund des alterierten Lymphabflusses das Auffinden des Sentinellymphknotens an ungewöhnlichen Stellen [37].

Sollte ein Sentinellymphknoten nicht darstellbar sein, muss die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie auf der betroffenen Seite erfolgen.

Systematische inguinofemorale Lymphonodektomie

Bei klinisch auffälligen Lymphknoten, einem multifokalen oder mehr als 4 cm messenden Tumor ist die bilaterale systematische inguinofemorale Lymphonodektomie indiziert. Hierbei sollten mindesten 6 Lymphknoten pro Seite entfernt werden [4].

Im Falle einer Makrometastasierung mit einer Tumorlast von mehr als 2 mm erfolgt die systemische inguinofemorale Lymphonodektomie auf der betreffenden Seite (siehe Abschnitt *Einseitig metastatisch befallener Sentinellymphknoten*).

Bei einem lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinom ohne operative Ebene kommt eine neoadjuvante oder definitive Radiochemotherapie zum Einsatz. Zur Eingrenzung des Bestrahlungsfelds kann eine inguino-femorale Lymphonodektomie erfolgen, um bei Ausschluss eines Lymphknotenbefalls die Leistenregion nicht in die Bestrahlung miteinzubeziehen [38].

Pelvine Lymphonodektomie

Das allgemeine Risiko für einen pelvinen Lymphknotenbefall für Patientinnen mit inguinaler Metastasierung liegt bei ca. 30 % [39]. In einem Vergleich zwischen pelviner Lymphonodektomie und adjuvanter Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete durch Homesley et al. zeigte die Strahlentherapiegruppe einen signifikanten Überlebensvorteil.

Da eine Strahlentherapie des Beckens nicht unwesentliche Morbiditäten nach sich zieht, kann nach der aktuellen deutschen Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms“ eine pelvine Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Beteiligung der pelvinen Lymphknoten erwogen werden, um bei negativen pelvinen Lymphknoten eine adjuvante pelvine Radiotherapie zu vermeiden. Als potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten pelviner

Strahlentherapie

Lymphknotenmetastasen werden multiple (≥ 2) inguinale Lymphknotenmetastasen (pN1a), eine inguinale Lymphknotenmetastase > 5 mm (pN1b) oder eine Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch (pN2c) angenommen. In einer aktuellen Studie fanden Woelber et al. [40] bei 306 nodalpositiven Patientinnen eine pelvine Metastasierung in 18,5 % der Fälle. Ein relevantes Risiko für eine pelvine Beteiligung zeigte sich hier nur bei einem Nodalstatus von pN2a und höher, sodass die Unterlassung jedweder Therapie der pelvinen Lymphknoten bei Patientinnen mit nur einer inguinalen Metastase oder ≤ 2 Metastasen kleiner 5 mm gefolgert wird.

Operative Therapie der vaginalen Lymphabflusswege

Vaginalkarzinom

Bedingt durch die geringen Fallzahlen und dem daraus resultierenden Mangel an randomisierten Daten ist die Behandlung des Vaginalkarzinoms stark individualisiert. Auf eine operative Diagnostik der Lymphabflusswege wird derzeit häufig verzichtet, weil die meisten Vaginalkarzinome einschließlich ihrer Lymphabflussgebiete primär bestrahlt werden. Ein Debulking großer tumorbefallenen Lymphknoten im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes vor Beginn einer Radio(chemo)therapie verbessert die Chancen einer nachfolgenden Therapie. Von einigen Autoren wird beschrieben, dass der Lymphabstrom aus dem distalen Drittel der Vagina über die Leistenlymphknoten verlaufe und der aus dem proximalen Drittel [41, 42] oder aus den oberen zwei Dritteln [43] der Vagina über die Beckenlymphknoten drainiere. Dem widerspricht eine retrospektive Zusammenstellung von 35 Patientinnen mit Vaginalmalignomen, die eine Lymphknotendissektionen erhalten hatten [44]. Diese Untersuchung zeigt bei 8 lymphogen metastasierten Vaginalmalignomen des distalen Vaginaldrittels 3 Fälle mit Befall von Beckenlymphknoten ohne gleichzeitige inguinale Lymphknotenmetastasen, also in 38 % der Metastasen eine unerwartete Positionierung.

Tumorsitz Vaginales Drittel	LNE (n)	Pos. LK	
		Becken	Leiste
Distales Drittel	13	3	5
Mittleres Drittel	3	0	0
Proximales Drittel	13	3	0
Gesamte Vagina	6	4	1

Abbildung 1 Lokalisation der Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz bei 35 Fällen von Vaginalmalignomen (Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms [45], nach [44])

Sollte die Sentineltechnik zur Anwendung kommen, sollen in Analogie zum Vulvakarzinom folgende Rahmenbedingungen bei der Anwendung beim Vaginalkarzinom eingehalten werden:

- Invasionstiefe von ≥ 1 mm
- Primärtumorgröße ≤ 4 cm in der Vaginalebene
- Systematische operative Abklärung oder Einbeziehung ins Bestrahlungsfeld von im Sentinelverfahren nicht dargestellten Lymphabflussgebiete der Leisten und des kleinen Beckens

Operative Therapie des Rezidivs

Nach Primärtherapie eines Vulvakarzinoms entwickeln im weiteren Verlauf über 30 % der Frauen ein Rezidiv [46–48], auch wenn viele dieser Rezidive eigentlich Zweitumore sind [49]. Ein Großteil aller Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtherapie auf [47, 50]. Dabei ist das vulvoperineale Lokalrezidiv die häufigste Lokalisation (53,4 % der Patientinnen), gefolgt von inguinofemorale (18,7 %) und pelvinen (5,7 %) Lymphknotenrezidiven [47]. Bei 7,9 % der Patientinnen kommt es zu einer Fernmetastasierung, während 14,2 % multiple Rezidivlokalisationen aufweisen. Lymphknotenrezidive treten mit einem medianen rezidivfreien Intervall von 7 Monaten relativ früh auf, während das mediane rezidivfreie Intervall der Lokalrezidive bei etwa 3 Jahren liegt [47]. Patientinnen mit einem Lokalrezidiv haben ein erhebliches Risiko für ein weiteres lokales und/oder lokoregionäres Rezidiv [51].

Risikofaktoren für Vulvakarzinomrezidive sind das FIGO-Stadium (RR 7,39), eine Resektion non in sano (RR 4,88), Multifokalität (RR 4,1), eine assoziierte VIN (RR 3,06) sowie eine Lymphangiosis (RR 2,96) [48]. Zudem erfährt jede zweite Patientin mit einem residuellen anogenitalen Lichen ein Rezidiv [52]. Das rezidivfreie Intervall hat eine wesentliche prognostische Bedeutung: Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Rezidiventwicklung in den ersten 20 Monaten beträgt 28 % gegenüber 68 % bei einer längeren krankheitsfreien Zeit [46]. Bei auf die Vulva begrenztem Rezidiv liegt das Fünf-Jahres-Überleben bei etwa 60 %, bei inguinalen oder pelvinen Rezidiven bei 5–27 % [47].

Zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs liegen bislang keine vergleichenden Studien vor.

Vulvoperineales Rezidiv

vulvoperineales Rezidiv

Therapie der Wahl ist die Operation. Dabei kann in Abhängigkeit von der Primärtherapie eine lokale Resektion in sano wie auch eine partielle oder komplette Vulvektomie durchgeführt werden. Bei größeren Rezidiven können zur spannungsfreien Defektdeckung lokale und myokutane Lappenplastiken erforderlich sein.

Bei Tumorbefall von Nachbarorganen wurde durch Exenterationen teilweise eine langfristige Tumorkontrolle mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38 % berichtet [53]. Allerdings steht mit der Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ein Alternativverfahren mit geringeren therapieassoziierten Nebenwirkungen zur Verfügung.

Lymphogenes Rezidiv

Die Prognose von Patientinnen mit Lymphknotenrezidiven inguinal und pelvin ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5–27 % schlecht.

Für die Behandlung des inguinalen Rezidivs stehen die Operation meist in Kombination mit einer Radiotherapie, die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie zur Verfügung. Die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der individuellen Situation der Patientin getroffen werden. Dabei sollte die Lebensqualität in die Therapieplanung einbezogen werden. Die entsprechenden Erwägungen gelten auch für das pelvine Rezidiv. Auch hier werden bevorzugt multimodale Konzepte eingesetzt.

Malignes Melanom

Primäre Schleimhautmelanome, die nicht an sonnenexponierten Stellen auftreten und deren Risikofaktoren weitgehend unbekannt sind, machen weniger als 3 % aller Melanome aus. Melanome des weiblichen Genitaltrakts machen etwa 20 % aller Schleimhautmelanome aus, wobei die Mehrzahl dieser Melanome vulvovaginalen Ursprungs ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Vulvamelanoms wird auf 40 % geschätzt. Das Tumor-Staging kann eine Herausforderung sein, wobei hier bereits unmittelbar nach Primärdiagnose die Kompetenz eines interdisziplinären Teams unter Einbindung eines dermato-onkologischen Zentrums notwendig ist [54].

Eine Operation ist auch beim Vulva-Melanom die Behandlung der Wahl. In der für die Behandlung des Melanoms maßgeblichen Leitlinie werden für die Stadien pT1, pT2 mit einer Infiltrationstiefe von ≤ 1 –2 mm Resektionsabstände von 1 cm gefordert und ab größerer Infiltrationstiefe 2 cm [55].

*umfassende lokale
Exzision und
Strahlentherapie*

In der komplexen Anatomie der Vulva lässt sich dies in der Regel nur mit großer Radikalität und Funktionseinschränkung realisieren. In Absprache mit dem dermatologischen Tumorboard kann jedoch ein weniger umfangreicher chirurgischer Eingriff ein sinnvoller Ansatz sein, da durch eine umfassende lokale Exzision und Strahlentherapie eine zufriedenstellende lokoregionäre Kontrolle erreicht werden kann.

Eine vollständige regionale Lymphadenektomie scheint nicht erforderlich, wenn eine Sentinellymphknoten-Biopsieprobe negativ ist. Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom werden verschiedene Chemotherapie- und Biotherapie-Schemata (z. B. Immuntherapie und biological modifiers) eingesetzt, sodass die eng abgestimmte multimodale Therapie in einem entsprechenden Zentrum der Kern der Behandlung des Vulvamelanoms darstellt [56–57].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Virarkar M, Vulasala SS, Daoud T et al (2022) Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers (Basel)* 14(9): 2264
- 2 Kataoka MY, Sala E, Baldwin P et al (2010) The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 117(1): 82–7
- 3 Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA et al (2021) FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 155(1): 43–7
- 4 S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, Langversion, 1.2, AWMF-Registernummer: 015/059. 2015
- 5 Woelber L, Griebel LF, Eulenburg et al (2016) Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 69:180–8
- 6 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ (1990) Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38(3): 309–14
- 7 Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2022) Prometheus LernAtlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Illustrationen von Voll M und Wesker K. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme
- 8 Höckel M, Trott S, Dornhöfer N et al (2018) Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, single-group, prospective trial. *Lancet Oncol* 19(4): 537–48
- 9 Kobelt GL (1844) Die männlichen und weibliche Wollust-Organen des Menschen und einiger Säugethiere in anatomisch-physiologischer Beziehung. Freiburg im Breisgau: Druck und Verlag von Adolph Emmerling
- 10 Höckel M, Dornhöfer N (2004) Anatomical reconstruction after vulvectomy. *Obstet Gynecol* 103(5/2): 1125–8, doi: 10.1097/01.AOG.0000125149.78084.30. PMID: 15121632
- 11 National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics S2k-Level (2015) Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. AWMF Registry No. 015/059
- 12 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al (2015) Adjuvant Therapy in Lymph Node-Positive Vulvar Cancer: The AGO-CaRE-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 107(3): dju426
- 13 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al (1991) Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol*. 164(4): 997–1003; discussion 1003–1004
- 14 Berek JS, Hacker NF (2009) „Vulvar Cancer“ in *Gynecologic Oncology*. 5th ed: Lippincott Williams Wilkins
- 15 Brisigotti M, Moreno A, Murcia C et al (1989) Verrucous carcinoma of the vulva. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Int J Gynecol Pathol* 8: 1–7
- 16 Finan MA, Barre G (2003) Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 609–33
- 17 Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al (1992) Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(2): 389–96
- 18 van Der Velden J, Ansink A (2000) Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002224
- 19 Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B Lopes A et al (2000) Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol*. 77(1): 93–6
- 20 De Hullu JA, Pruim J, Qué TH et al (1999) Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-[1-11C]-tyrosine. *Int J Gynecol Cancer*. 9(2): 141–6
- 21 Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM et al (2006) Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecol Oncol* 103(3): 1001–6
- 22 Preti M, Micheletti L, Condello V et al (2004) Morbidity following radical vulvar surgery and inguinofemoral lymph node dissection. *J Reprod Med* 47: 732–3
- 23 Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26(6): 884–9
- 24 Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW et al (2021) Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 39(32): 3623–32
- 25 Hampf M, Hantschmann P, Michels W et al (2008) German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 111(2): 282–8
- 26 Hassanzade M, Attaran M, Treglia G et al (2013) Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 130(1): 237–45
- 27 Deken MM, van Doorn HC, Verver D et al (2020) Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer – a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 159: 672–80
- 28 Koual M, Benoit L, Nguyen-Xuan H-T et al (2021) Diagnostic value of indocyanine green fluorescence guided sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 161: 436–41
- 29 Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH et al (2003) Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2): 419–424
- 30 Ansink A, van der Velden J (2000) Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database of Syst Rev* 2: CD002036

- 31 Woelber L, Eulenburg C, Grimm D et al (2016) The risk of contralateral non-sentinel metastasis in patients with primary vulvar cancer and unilaterally positive sentinel node. *Ann Surg Oncol* 23: 2508–14
- 32 Nica A, Covens A, Vicus D, et al. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors. *Gynecol Oncol* 2019;152:94–100.
- 33 Ignatov T, Gaßner J, Bozokova M, et al. Contralateral lymph node metastases in patients with vulvar cancer and unilateral sentinel lymph node metastases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:1520–5.
- 34 Van der Kolk WL, Van der Zee AGJ, Slomovitz BM et al (2022) Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe. *Gynecol Oncol* 167: 3–10
- 35 Oonk MH, de Hullu JA, van der Zee AJ (2014) Letter to the editor on „the importance of performing a sentinel node biopsy in case of recurrent vulvar cancer“. *Int J Gynecol Cancer* 24(9): 1537
- 36 Zach DKP, Stenström Bohlin K, Moberg L et al (2020) Can we extend the indication for sentinel node biopsy in vulvar cancer? A nationwide feasibility study from Sweden. *Int J Gynecol Cancer* 30(3): 402–5
- 37 Van Doorn HC, Van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN et al (2016) Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol* 140(3): 415–9
- 38 Fabian A, Krug D, Alkatout I (2020) Radiotherapy and Its Intersections with Surgery in the Management of Localized Gynecological Malignancies: A Comprehensive Overview for Clinicians. *J Clin Med* 10(1): 93
- 39 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al (1986) Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68: 733–40
- 40 Woelber L, Hampl M, Eulenburg CZ et al (2022) Risk for Pelvic Metastasis and Role of Pelvic Lymphadenectomy in Node-Positive Vulvar Cancer-Results from the AGO-VOP.2 QS Vulva Study. *Cancers (Basel)* 14(2): 418
- 41 Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J (2015) Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 131(suppl 2): S84–7
- 42 Adams TS, Cuello MA (2018) Cancer of the vagina. *Int J Gynecol Obstet* 143: 14–21
- 43 Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N et al (215) Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 93(3): 211–24
- 44 Al-Kurdi M, Monaghan JM (1981) Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 88(11): 1145–50
- 45 S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer 032/042. 2018
- 46 Schmidt W, Villena-Heinsen C, Schmid H et al (1992) Recurrence of vulvar cancer: treatment, experiences and results. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52(8): 462–6
- 47 Maggino T, Landoni F, Sartori E et al (2000) Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 89: 116–22
- 48 Preti M, Ronco G, Ghiringhello B et al (2000) Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 88(8): 1869–76
- 49 Yap JK, Fox R, Leonard S et al (2016) Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 142(3): 420–6
- 50 de Hullu JA, Hollema H, Lolkema S et al (2002) Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 95: 2331–8
- 51 Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA et al (2006) Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 103: 293–9
- 52 Regauer S (2001) Residual anogenital lichen sclerosis after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 123: 289–94
- 53 Miller B, Morris M, Levenback C et al (1995) Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 58: 202–5
- 54 Tyrrell H, Payne M (2018) Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag* 5(3): MMT11
- 55 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, AWMF Registernummer: 032/024OL, (abgerufen am: 20.01.2024)
- 56 Piura B (2008) Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 9(10): 973–81
- 57 Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A (2010) Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol* 11(7): 685–93

Radioonkologische Behandlung des Vulvakarzinoms

K. Borm, A. Gaasch, S. Corradini

Schlagwörter

Vulvakarzinom • adjuvante Strahlentherapie • Tumorbett • Lymphabfluss • Radiochemotherapie

Das Vulvakarzinom hat in der westlichen Welt eine niedrige Inzidenz, weswegen die verfügbare Evidenz zum größten Teil auf retrospektiven Studien basiert. In den frühen Stadien ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei erhöhtem Rezidivrisiko (z. B. nach R1/R2-Resektion) sollte eine adjuvante Radio(chemo)therapie erfolgen, wenn eine Nachresektion nicht sinnvoll möglich ist. Die definitive Radio(chemo)therapie hat bei inoperablen und/oder lokal fortgeschrittenen Befunden einen hohen Stellenwert.

Stadium I und II

Primäre Radio(chemo)therapie

Die Operation ist in diesen frühen Stadien die bevorzugte Therapiemodalität. Die alleinige Radio(chemo)therapie invasiver Vulvakarzinome in frühen Stadien ist eine Ausnahme und beschränkt sich in der Regel auf medizinisch nicht operable Patientinnen. Veröffentlichte Ergebnisse beziehen sich auf retrospektive Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen, die vorwiegend in den 1950er- bis Anfang der 1990er-Jahren behandelt wurden, z. T. mit Patientinnen, die eine weite Exzision und eine postoperative Strahlentherapie erhielten [1].

RCTx als Alternative zur OP

Postoperative Radio(chemo)therapie

In den frühen Stadien muss nach radikaler Operation mit adäquaten Resektionsrändern in der Regel keine adjuvante Bestrahlung erfolgen [2, 3]. Die Empfehlung zur postoperativen Strahlentherapie gilt insbesondere für R1- oder R2-resezierte Tumoren. Bei Patientinnen mit positiven Resektionsrändern war hierbei in retrospektiven Serien nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das Gesamtüberleben durch eine adjuvante Strahlentherapie signifikant länger als nach alleiniger Resektion [2, 3].

Hinsichtlich des optimalen Resektionsrands nach R0-Resektion, welcher als Cut-Off für die Indikationsstellung einer adjuvanten Strahlentherapie herangezogen werden soll, gibt es aktuell keinen Konsens [4–6]. Eine postoperative Radiotherapie des Tumorbetts kann bei Vorliegen von Risikofaktoren (knapper Resektionsrand; Invasionstiefe > 5 mm; Tumorgroße > 4 cm; Lymphgefäßinvasion [L1]; Peri-

neuralscheideninvasion [Pn1]) insbesondere bei nodalpositiven Patientinnen (pN+) nach individueller Nutzen/Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Eine Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege ist bei pN0 nach kompletter Lymphknotendisektion nicht indiziert. Gemäß der ESGO-Guideline sollte eine begleitende radiosensibilisierende simultane Chemotherapie zur adjuvanten Strahlentherapie immer in Betracht gezogen werden.

Dosiskonzept postoperative Strahlentherapie des Tumorbetts

Die adjuvante Bestrahlung der Vulva bei erfolgter R0-Resektion und Indikation zur adjuvanten Bestrahlung sollte mit einer Dosis von 45 bis 50 Gy erfolgen. Bei R1 oder knapp reseziertem Vulvakarzinom sollte die Gesamtdosis zwischen 54–60 Gy liegen. Die Bestrahlung sollte normofraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy erfolgen. Zusätzlich sollte eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin (weekly) verabreicht werden.

Stadium III (N+)

Postoperative Radio(chemo)therapie

Inguinale Lymphknoten

postoperative R(C)Tx bei Risikofaktoren

Eine postoperative Strahlentherapie der inguinalen Lymphknoten ist nach Lymphknotendisektion indiziert, wenn zwei oder mehr Lymphknoten ipsilateral befallen sind. In einer multivariaten Subanalyse, die im Rahmen der AGO-CaRE-1-Studie (163 Patienten), durchgeführt wurde, war die adjuvante Strahlentherapie bei singulärem Lymphknoten-Befall im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Behandlung mit einem nicht statistisch signifikant besseren PFS assoziiert. In einer SEER-Daten von *Parthasarathy* et al. [6] zeigte sich ein Vorteil für die adjuvante Bestrahlung bei eingeschränkt radikaler Lymphonodektomie (≤ 12 entfernte Lymphknoten) bei 208 Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten (OS 76,6 % versus 55,1 %, $p = 0,035$). Daher kann eine Bestrahlung bereits ab einem einzelnen befallenen Lymphknoten erwogen und durchgeführt werden. Dies gilt vor allem dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind, wie eine Lymphknotenmetastase > 5 mm oder ein extrakapsulärer Lymphknotenbefall [7].

Eine besondere Situation für die Indikationsstellung besteht nach Sentinellymphknotendisektion (SLND). Die GROINSS-VII-GOG-270-Studie, deren Ergebnisse im JCO 2021 publiziert wurden zeigte, dass bei Mikrometastasen in einem SLN (< 2 mm) die adjuvante inguinale Radiotherapie die ergänzende inguinale Lymphknotendisektion ersetzen kann. Bei Patientinnen mit inguinalen Makrometastasen im Sentinellymphknoten zeigte sich hingegen eine deutlich niedrigere Lokalrezidivrate nach Disektion +/- Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen inguinalen Strahlentherapie (22 % vs. 7 %) [8]. Daher sollte in dieser Situation die inguinale Lymphknotendisektion erfolgen.

Pelvine Lymphknoten

Bei bis zu 28 % der Patientinnen mit positiven inguinalen Lymphknotenmetastasen liegen auch pelvine Lymphknotenmetastasen vor. Als Risikofaktoren für das Auftreten pelviner LK-Metastasen werden angenommen: multiple inguinale LK-Metastasen (≥ 2), inguinale Lymphknotenmetastasen > 5 mm Durchmesser oder mit Kapseldurchbruch (ECE).

Die Datenlage zur Strahlentherapie der pelvinen Lymphknotenstationen ist unzureichend. Wurden pelvine Lymphknotenmetastasen operativ histologisch bestätigt, so werden die pelvinen Lymphabflusswege regelhaft in das Zielvolumen eingefasst. Für den Fall, dass ein pelvines Lymphknotenstaging ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen durchgeführt wurde, kann hingegen auf eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege verzichtet werden. Für den Fall, dass kein pelvines operatives Lymphknotenstaging durchgeführt wurde und bildmorphologisch keine pathologischen Lymphknoten ersichtlich sind, empfiehlt die ESGO-Leitlinie die pelvinen Lymphabflusswege bis zur Bifurkation der A. iliaca communis einzuschließen. Eine randomisierte GOG-Studie mit insgesamt 114 Patientinnen, die die pelvine Lymphonodektomie (55 Pat.) mit einer pelvinen Strahlentherapie (59 Pat.) verglichen, erbrachte einen signifikanten Vorteil für die adjuvante Strahlentherapie [9].

Durchführung der Bestrahlung der Lymphabflusswege

Bei Indikation zur adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege sollte normofraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy mit einer Dosis von 45 bis 50 Gy erfolgen. Bei Risikofaktoren [ECE, Lymphknotenkonglomerat] sollte eine lokale Dosiserhöhung erfolgen. Im Bereich der makroskopischen Lymphknotenmetastasen sollte eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy, evtl. als simultan integrierter Boost durchgeführt werden. Die Strahlentherapie sollte zu Risikoorganschonung in IMRT-Technik erfolgen.

*adj. RTx der LAW
mit 45–50 Gy*

Auch bei der adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege sollte eine begleitende simultane Chemotherapie zur adjuvanten Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Als Ausnahme gilt die Indikation zur Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege aufgrund einer Metastase im Sentinellymphknoten von ≤ 2 mm und nicht erfolgter inguinofemorale Lymphadenektomie. Hier soll eine alleinige Radiatio analog der GROINSS-V-II-Studie erfolgen.

Stadium IVA (T3–T4)

Definitive Radio(chemo)therapie

Etwa ein Drittel aller Patientinnen mit Vulvakarzinom weist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Tumoren auf. In den letzten Jahren wurden zunehmend Anstrengungen unternommen, um umfangreiche mutilierende Eingriffe zu vermeiden und sie durch multimodale, organerhaltende Behandlungen zu ersetzen und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Die primäre Radiochemotherapie invasiver Karzinome kann bei Patientenwunsch (Organerhalt) oder Inoperabilität eingesetzt werden. Eine retrospektive Analyse von Patientinnen im St. III/IV konnte keinen Unterschied im onkologischen Out-

*RCTx als Standard-
modalität bei
Inoperabilität*

come im Vgl. zum operativen Vorgehen feststellen, obwohl die Patientinnen im Radiochemotherapie-Arm ungünstigere Tumorcharakteristika aufwiesen [10]. Zudem sollte die primäre Radio(chemo)therapie als Alternative zum operativen Vorgehen diskutiert werden, wenn bereits prätherapeutisch klar ist, dass in jedem Fall eine Indikation zur postoperativen Radiatio besteht.

Alternativ kann bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren eine neoadjuvante Radiochemotherapie erwogen werden, um eine mutilierende Operation zu umgehen. Die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von organschonender Operation ist jedoch auch mit erheblichen Risiken wie z. B. Wundheilungsproblemen verbunden [11]. Deshalb sollte im Falle einer Inoperabilität die Indikation zur definitiven Radiochemotherapie (45–80 % Komplettremissionen) geprüft werden [12–14].

Durchführung der Radio(chemo)therapie

In Analogie zur Behandlung anderer Plattenepithelkarzinome (z. B. Kopf-Hals-Tumoren, Analkarzinome) wird die definitive Strahlentherapie beim Vulvakarzinom meistens in Form einer kombinierten Radiochemotherapie eingesetzt [12, 13]. Mögliche Chemotherapeutika sind hierbei Cisplatin weekly, Mitomycin C/5FU oder Cisplatin/5FU [11].

Bei der definitiven, alleinigen Radiochemotherapie sollte eine Gesamtdosis von mindestens 64–70 Gy in der Primärtumorregion und 60 und 66 Gy im Bereich von makroskopischen Lymphknoten angestrebt werden. Der elektive Lymphabfluss (cN0) erhält eine kumulative Gesamtdosis von 45–50,4 Gy. Die Bestrahlung sollte normofraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy erfolgen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Zusammenfassung

Die Therapie der Wahl beim resektablen Vulvakarzinom stellt die Operation dar. Je nach individueller Risikokonstellation ist zusätzlich eine adjuvante Radio(chemo)therapie indiziert.

Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom der Vulva kann durch eine simultane Radiochemotherapie in den meisten Fällen eine komplette Remission (definitives Konzept) erreicht werden. Somit stellt eine definitive Radiochemotherapie, insbesondere bei ungünstig lokalisierten Tumoren (z. B. bei Befall der proximalen Urethra, des Anus oder des Rektums), eine Alternative zum radikal operativen Vorgehen (Exenteration) dar.

Literatur

- 1 Busch M, Wagener B, Duhmke E (1999) Long-term results of radiotherapy alone for carcinoma of the vulva. *Adv Ther* 16(2): 89–100
- 2 Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN et al (2017) Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(1): 107–17
- 3 Ignatov T, Eggemann H, Burger E et al (2016) Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol* 142(2): 489–95
- 4 Dimopoulos J, Pötter R (2009) Postoperative adjuvante Strahlentherapie der Vulva und Vagina. *Onkologe* 15: 69–75
- 5 Rodriguez-Cubillo B, Carnero-Alcázar M, Cobiella-Carnicer J et al (2019) Impact of postoperative acute kidney failure in long-term survival after heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 29(1): 35–42
- 6 Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K et al (2006) The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 103(3): 1095–9
- 7 Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A et al (2006) Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 102(2): 333–7
- 8 Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW et al (2021) Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 39(32): 3623–32
- 9 Kunos C, Simpkins F, Gibbons H et al (2009) Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114(3): 537–46
- 10 Landrum LM, Skaggs V, Gould N et al (2008) Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 108(3): 584–90
- 11 Tagliaferri L, Lancellotta V, Casà C et al (2021) The Radiotherapy Role in the Multidisciplinary Management of Locally Advanced Vulvar Cancer: A Multidisciplinary VulCan Team Review. *Cancers (Basel)* 13(22): 5747
- 12 Moore DH, Ali S, Koh WJ et al (2012) A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 124(3): 529–33
- 13 Rao YJ, Chin RI, Hui C et al (2017) Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol* 146(3): 572–9
- 14 van Triest B, Rasing M, van der Velden J et al (2021) Phase II study of definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell cancer of the vulva: An efficacy study. *Gynecol Oncol* 163(1): 117–24

Radioonkologische Behandlung des Vaginalkarzinoms

K. Borm, A. Gaasch, S. Corradini

Schlagwörter

Vaginalkarzinom • Strahlentherapie • Radiochemotherapie • Lymphabfluss

Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Vaginalkarzinoms beruht die Evidenz für die Strahlentherapie meist auf retrospektiven Analysen mit zum Teil nur geringen Fallzahlen [1, 2].

Um ausgedehnte beeinträchtigende Operationen zu vermeiden, sollte in allen Stadien die Indikation für eine primäre Strahlentherapie geprüft werden. Durch eine alleinige Strahlentherapie werden im Stadium I – bezogen auf das krankheits-spezifische Überleben – 5-Jahresraten von 80–90 % erzielt, im Stadium II 50–78 %, im Stadium III 35–59 % und im Stadium IV 0–10 % [3, 4]. Das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben beträgt im Stadium I 80 %, Stadium IIA 55 %, IIB 34 %, Stadium III 38 % und Stadium IV 0 % [5].

Primäre Strahlentherapie

VAIN 3

Graham et al. [9] erzielten gute Behandlungsergebnisse mit einer intravaginalen Brachytherapie. Aufgrund des oft multizentrischen Befalls sollte die gesamte Vagina bestrahlt werden [10].

primäre RTx als Therapieoption in frühen Stadien

FIGO-Stadium I

Im Stadium I erfolgt bei den meisten Patienten eine chirurgische Exzision. Bei Patienten mit größeren Tumoren (> 2 cm) und/oder Beteiligung des unteren und mittleren Vaginadrittel kann eine EBRT + Brachytherapie Boost (Zieldosis $\geq$ 70 Gy) oder eine alleinige Brachytherapie als Alternative erfolgen.

FIGO-Stadium II und III

Patienten mit diesen Tumorstadien sind oft keine geeigneten Kandidaten für eine Operation. Daher sollte eine kombinierte perkutane Strahlentherapie der Lymphabflusswege im kleinen Becken und in Abhängigkeit vom Tumorsitz (distales Drittel) der Leistenlymphknoten sowie eine Brachytherapie erfolgen [5, 11], wobei diese in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung sowohl als intravaginale Therapie und/oder interstitielle Therapie angewandt werden kann [12].

Kombinierte Radiochemotherapie

*RTx Standardtherapie
beim fortgeschrittenen
Vaginalkarzinom*

Ab dem Stadium FIGO II sollte eine kombinierte Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden. Samant et al. erreichten in ihrem Patientinnenkollektiv mit einer simultanen Chemotherapie (Cisplatin wöchentlich 40 mg/m² KOF) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 66 %, progressionsfreies Überleben von 75 % und eine lokale Kontrolle von 92 % [14]. Weitere Autoren [15, 16, 17] beschreiben ebenfalls die simultane Therapie mit Cisplatin als effektive Behandlungsmöglichkeit. Eine Auswertung von 326 Patientinnen der SEER-Datenbank konnte allerdings keinen statistisch signifikanten Vorteil der Radiochemotherapie zeigen [18].

Bei einer Kontraindikation für Cisplatin kann alternativ 5-FU oder Mitomycin C eingesetzt werden [19, 20]. Als Alternative zu einer simultanen Chemotherapie wurde bei Tumoren > 4 cm die Kombination mit Hyperthermie als mögliche Therapieoption beschrieben [13].

(Neo-)Adjuvante Therapie

Verlässliche Daten zur neoadjuvanten Strahlentherapie gefolgt von einer Operation existieren nicht.

Eine postoperative Strahlentherapie ist in Analogie zum Vulvakarzinom angezeigt bei mehr als einem inguinal oder pelvin befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch, Tumorwachstum in das umliegende Gewebe, Verzicht auf eine Lymphonodektomie wegen eingeschränkter Operabilität und/oder Tumorresektion knapp im Gesunden oder R1/R2-Resektion [10].

Rezidivtherapie

In der Rezidivsituation können in Abhängigkeit von der Vorbehandlung sowohl operative als auch strahlentherapeutische Verfahren eingesetzt werden [21, 22]. So kann eine palliative Brachytherapie zur Blutstillung beitragen.

Dosierungskonzepte der Strahlentherapie

Bei einer alleinigen HDR-Brachytherapie sollte eine Gesamtdosis von 70–80 Gy appliziert werden. Die GEC-ESTRO empfiehlt als Fraktionierungsschema 5–6 Fraktionen à 5–7 Gy in 5 mm Gewebetiefe. Häufig ist bei komplexeren Zielvolumina eine Kombination mit einer interstitiellen Brachytherapie notwendig.

Für die perkutane Strahlentherapie werden 1,8–2,0 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 45–50 Gy empfohlen. Befallene Lymphknoten können bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy aufgesättigt werden. Die Bestrahlungsplanung sollte CT und MRT-gestützt durchgeführt werden. Zusätzliche Aussagen über die Tumorausdehnung und einen Lymphknotenbefall kann ein FDG-PET liefern [23].

Die Dosisaufsättigung im Bereich des Primärtumors kann mittels Brachytherapie in 3–4 Fraktionen à 5–7 Gy in 5 mm Gewebetiefe erfolgen. Für die Konturierung der bildgestützten adaptiven Brachytherapie sollte das Konturierungskonzept der

GEC-ESTRO Working Group, welches 2019 publiziert wurde verwendet werden [24]. Falls ein Brachytherapie-Boost nicht möglich ist, kann in Ausnahmefällen auch ein perkutaner Boost bis zu einer Gesamtdosis von 60–70 Gy erfolgen [3, 25].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Hegemann S, Schäfer U, Leele R et al (2009) Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of vagina. *Strahlenther Onkol* 185: 184–9
- 2 Schäfer U, Micke O, Prott FJ et al (1997) Primäre Radiotherapie beim Vaginalkarzinom. *Strahlenther Onkol* 173: 272–80
- 3 Bremer M, Karstens H, Hillemanns P (2009) Vagina. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) Radioonkologie. Band 2: Klinik. Zuckschwerdt, München: 631–6
- 4 Frank S, Jhingran A, Levenback C et al (2005) Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 62: 138–47
- 5 Perez C, Grigsby P, Garipagaoglu M et al (1999) Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 44: 37–45
- 6 Kirkbridge P, Fyles A, Rawling G et al (1995) Carcinoma of the vagina – experience at the Princess Margaret Hospital (1974–1989). *Gynecol Oncol* 56: 435–43
- 7 Tran PT, Su Z, Lee P et al (2007) Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 105: 641–9
- 8 Lian J, Dundas G, Carlone M et al (2008) Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 11: 298–306
- 9 Graham K, Wright K, Cadwallader B et al (2007) 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy of VAIN 3. *Gynecol Oncol* 106: 105–11
- 10 Barke A, Frommhold H (2000) Radiotherapie des Vaginalkarzinoms. *Onkologie* 6: 1072–82
- 11 De Crevoisier, Sanfilippo N, Gerbaulet A et al (2007) Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 85: 362–70
- 12 Seeger A, Windschall A, Lotter M et al (2006) The role of interstitial brachytherapy in the treatment of vaginal and vulvar malignancies. *Strahlenther Onkol* 182: 142–8
- 13 Aktas M, de Jong D, Nuytens J et al (2007) Concomitant radiotherapy and hyperthermia for primary carcinoma of the vagina: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133: 100–4
- 14 Samant R, Lau B, Choan E et al (2007) Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 746–50
- 15 Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M et al (2008) Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 13: 335–9
- 16 Samant R, Tam T, Dahrouge S et al (2005) Radiotherapy for the treatment of primary vaginal cancer. *Radiother Oncol* 77: 133–6
- 17 Sinha B, Stehman F, Schilder J et al (2009) Indiana University experience in the management of vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19: 686–93
- 18 Ghia A, Gonzalez V, Tward J et al (2011) Primary vaginal cancer and chemoradiotherapy – a patterns-of-care analysis. *Int J Gynecol Cancer* 21: 378–84
- 19 Dalrymple J, Russell A, Lee S et al (2004) Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 14: 110–7
- 20 Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M et al (2008) Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 13: 335–9
- 21 Weikel W (2009) Therapie des Rezidivs beim Vulva- und Vaginalkarzinom. *Onkologie* 15: 76–81
- 22 Beriwal S, Heron DE, Mogus R et al (2008) High-dose rate brachytherapy (HDRB) for primary or recurrent cancer in the vagina. *Radiat Oncol* 13: 3–7
- 23 Lamoreaux W, Grigsby P, Dehdashti F et al (2005) FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 62: 733–7
- 24 Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H et al (2020) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group - ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol* 145: 36–44
- 25 Dimopoulos J, Fidarova E, Pötter R (2009) Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie der Vulva und Vagina. *Onkologie* 15: 54–63

Chemotherapie und Immuntherapie beim metastasierten oder rezidierten inoperablen Vulva- und Vaginalkarzinom

M. Pölcher, F. Trillsch, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl

Schlagwörter

Metastasierung • Chemotherapie • platinhaltige Therapie • Bevacizumab • Immuntherapie • Checkpointinhibitor • Pembrolizumab • EGFR-Inhibitor Erlotinib

Bei den ohnehin seltenen Entitäten Vulva- und Vaginalkarzinom sind Regime zur palliativen medikamentösen Therapie nur ansatzweise untersucht. Trotz der multimodalen Behandlung einer fortgeschrittenen Ersterkrankung mit Operation und (Chemo-)Radiotherapie sind Lokalrezidive im Strahlenfeld eine häufige Manifestation, bei der das Ansprechen auf eine Chemotherapie durch die Vorbestrahlung möglicherweise erschwert ist. Auch bei Patientinnen mit einer primär metastasierten Erkrankung oder mit späterer Fernmetastasierung stellt eine Chemotherapie aufgrund des nur mäßigen dauerhaften Therapieerfolges eine besondere Herausforderung dar.

Eine Reihe von Medikamenten aus der Zeit der alleinigen Zytostatika-Therapie sind für das metastasierte Vulvakarzinom beschrieben: 5-FU, Bleomycin, Methotrexat, Bleomycin/Methotrexat/CCNU, Mitomycin C, Capecitabine/Mitomycin C, Gemcitabine, Paclitaxel (mono), Carboplatin und Cisplatin, Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Vinorelbine [1, 2]. In den prospektiven Phase-II-Studien beim Vulvakarzinom bewegt sich die Anzahl der behandelten Patientinnen überwiegend im unteren zweistelligen Bereich. Einschlusskriterien und Histologien variieren, sodass sich aus den unterschiedlichen Ansprechraten keine Schlüsse für eine bevorzugte Anwendung einzelner Substanzen oder Regime ableiten lassen. Als Erstlinientherapie wird üblicherweise eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Betracht gezogen (Cisplatin oder Carboplatin mit Paclitaxel).

Mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien richtete sich der Blick von der Tumorentität auf tumorspezifische Marker und beim Vulvakarzinom insbesondere auf die Analogie zu Plattenepithelkarzinom der Zervix oder der Haut. Für diese Karzinome gibt es Ergebnisse aus Phase-III-Studien wie beispielsweise beim Zervixkarzinom zur Frage der Hinzunahme von Bevacizumab zur Standardchemotherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Topotecan oder Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren entweder alleine oder in Kombination mit Chemotherapie [3, 4] (siehe auch Kapitel Zervixkarzinom).

Im Rahmen der KEYNOTE-158-Studie wurden 101 rezidierte oder metastasierte Vulvakarzinom-Patientinnen mit Pembrolizumab (mono) behandelt. Die *Overall Response Rate* betrug 10,9 % (8 von 84 Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren

*Bleomycin,
Methotrexat,
Bleomycin/
Methotrexat/CCNU,
Mitomycin C,
Capecitabine/
Mitomycin C,
Gemcitabine, Paclitaxel
(mono), Carboplatin
und Cisplatin, Cisplatin/
Paclitaxel oder
Cisplatin/Vinorelbine*

*KEYNOTE-158-Studie
Pembrolizumab*

und 2 von 7 Patientinnen mit PD-L1-negativen Tumoren) mit einer mittleren Dauer des Ansprechens von 20,4 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben betrug 2,1 und 6,2 Monate [5].

Als potenzielle spezifische Targets gelten bei HPV-assoziierten Tumoren der Vulva und Vagina die E6- und E7-HPV-Onkogene mit Ansätzen der therapeutischen Vakzinierung oder der Immuntherapie. Bei nicht-HPV-assoziierten Tumoren gelten *Erlotinib* PI3K, CDKN2A und PTEN als mögliche Angriffspunkte [6]. Der EGFR-Inhibitor *Erlotinib* zeigte in einer Phase-II-Studie eine klinische Benefitrate von 67,5 %, (Teilansprechrate 27,5 % und stabile Erkrankung 40 %) bei Patienten mit metastasiertem Vulvakarzinom [7].

Im klinischen Alltag ist eine sorgfältige Beachtung der Zulassungen notwendig, um gegebenenfalls eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen zu beantragen. *Erlotinib* ist beispielsweise nicht explizit für das Vulva- oder Vaginalkarzinom zugelassen. Durch die Zulassung des PD-1-Inhibitors *Cemiplimab* für das „kutane Plattenepithelkarzinom“ bietet sich aber seit Kurzem eine Therapieoption, die beim Vulvakarzinom Anwendung finden kann. Angesichts der limitierten Therapieoptionen sollte in der metastasierten Situation frühzeitig an Studienoptionen gedacht werden oder eine Evaluation in einem molekularen Tumorboard geplant werden, um mögliche Therapieziele jenseits der klassischen Zytostatika in Erwägung ziehen zu können. Für das Melanom der Vulva sollte in Analogie zu anderen dermatologischen Melanomerkkrankungen an eine c-kit- und BRAF-Mutationsanalyse gedacht werden (für einen möglichen Einsatz von Imatinib oder Checkpoint-Inhibitoren/BRAF-MEK Inhibitoren) und gegebenenfalls auch eine Untersuchung auf NTRK-Fusionsgene erfolgen (für einen möglichen Einsatz von Larotrectinib oder Entrectinib). Mit der einarmigen AGO-VULVA 1 (PIERCE)-Studie befindet sich aktuell eine prospektive Phase-II-Studie zur Systemtherapie für das metastasierte Vulvakarzinom in Vorbereitung, die eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib untersuchen wird.

Erklärung zu Interessenkonflikten

F. Trillsch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Eisai, MSD, Tesaro/GSK und Imogen, hat in den vergangenen drei Jahren persönliche Forschungsunterstützung von SAGA diagnostics erhalten und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Eisai, MSD und Tesaro/GSK erhalten. Seine Institution hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von AstraZeneca und Roche erhalten. M. Pölcher war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied der Bayerischen Ärztekammer und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von MSD, GSK und AstraZeneca erhalten. V. Aivazova-Fuchs hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Novartis erhalten. A. Scharl gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Cormio G, Loizzi V, Gissi F et al (2009) Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 77(5): 281–4
- 2 Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I et al (2009) Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 20(9): 1511–6
- 3 Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al (2017) Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 390(10103): 1654–63
- 4 Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al (2021) Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 385(20): 1856–67
- 5 Shapira-Frommer R, Mileskin L, Manzyuk L et al (2022) Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol* 166(2): 211–8
- 6 Clancy AA, Spaans JN, Weberpals JI (2016) The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy. *Ann Oncol* 27(9): 1696–1705
- 7 Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR et al (2012) Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 127(1): 141–6

Besondere Situationen des Vulva- und Vaginalkarzinoms

T. Blankenstein, T. Weißenbacher

Schlagwörter

Neuroendokrines Karzinom • Schwangerschaft • Sentinel-Lymphknoten • Kinderwunsch • Geburtsmodus • Strahlenschäden

Neuroendokrines Karzinom

Primäre gynäkologische neuroendokrine Karzinome machen weniger als 2 % der Karzinome des weiblichen Genitaltrakts aus [1]. Diese verteilen sich zu 54 % auf die Zervix, zu 24 % auf den Corpus uteri, zu 16 % auf Ovar und Tube, zu 5 % auf die Vagina sowie zu 1 % auf die Vulva [2]. Das primäre kleinzellige neuroendokrine Karzinom der Vulva ähnelt histologisch dem Merkelzellkarzinom, unterscheidet sich jedoch in der Immunhistochemie [3]. Zur Diagnose gehört zunächst der Ausschluss einer Metastasierung anderer, häufigerer Primärtumorklassifikationen wie Magen-Darm-Trakt, Lunge oder Zervix [4]. In Analogie zum neuroendokrinen Zervixkarzinom fehlen auch – und hier im Besonderen – aufgrund der Seltenheit der Tumorentität klare therapeutische Strategien. Virarkar et al. empfehlen beim neuroendokrinen Karzinom der Vagina eine Radiochemotherapie allein oder in Kombination mit einer chirurgischen Exzision. Beim neuroendokrinen Karzinom der Vulva wird die Exzision mit oder ohne Lymphadenektomie und eine adjuvante Radiochemotherapie für Patienten in frühen Krankheitsstadien und eine Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien empfohlen [5]. Des Weiteren verweisen wir auf die im Kapitel „Zervixkarzinom – Besondere Situationen“ ausgeführten Systemtherapien und empfehlen auch hier eine Betreuung in einem multidisziplinären Team.

Radiochemotherapie

Karzinom in der Schwangerschaft

Vulvakarzinom

Schätzungsweise in einer von 1000 Schwangerschaften wird ein Vulvakarzinom diagnostiziert. Die Geburtenrate von Frauen im Alter von über 30 Jahren steigt, gleichzeitig verschiebt sich die Inzidenz des Vulvakarzinoms tendenziell in jüngere Lebensalter, sodass anzunehmen ist, dass das Auftreten eines Vulvakarzinoms im reproduktiven Lebenszyklus zunehmen sollte [6, 7]. Gleichzeitig ist dies aber immer noch sehr selten: So hat ein Review aus dem Jahr 2021 weniger als 40 Vulvakarzinome in der Schwangerschaft in der Literatur beschrieben [8].

Generell sollte die Therapie des Vulvakarzinoms in der Schwangerschaft analog zu den Empfehlungen für nicht schwangere Patientinnen erfolgen. In Abhängigkeit

Sentinel-Lymphonodektomie

vom Stadium der Erkrankung, vom Schwangerschaftsalter und dem Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft sollte der optimale Zeitpunkt der definitiven Therapie mit der Patientin in einem multidisziplinären Team (gynäkologische Onkologie, Neonatologie, Geburtshilfe, Pathologie, Anästhesie, Strahlentherapie, Hämatonkologie, Psychoonkologie) abgewogen werden: Bei Diagnosestellung im dritten Trimester kann die Operation bis nach der Entbindung verschoben werden [8]. Bei in früheren Trimestern diagnostizierten Karzinomen im FIGO-Stadium I sollte eine radikale lokale Exzision mit Sentinellymphknoten-Mapping in Betracht gezogen werden, wobei bedacht werden muss, dass die schwangerschaftsbedingt erhöhte vulväre Durchblutung ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt.

Die Strahlenexposition des Uterus bei Sentinelmarkierung mit ^{99m}Tc -Technetium markiertem Nanokolloid liegt laut S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [9] bei einer applizierten Aktivität von 50 MBq lediglich im Bereich von 1 mSv und kann deswegen gerechtfertigt werden. Zur weiteren Reduktion einer Exposition des Fötus wird empfohlen, die niedrigstmögliche Dosis zu verwenden und den Eingriff zwei Stunden nach der Injektion durchzuführen. Da nach intrakutaner Injektion etwa 95 % der Aktivität am Injektionsort verbleibt und das Technetium im – in der Folge entfernten – Lymphknoten aufgefangen wird, ist die systemische Exposition minimal. Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Patentblau während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen und wird daher nicht empfohlen. Nach Anwendung von Indocyaningrün (ICG) konnte dieses nicht im Nabelschnurblut nachgewiesen werden, sodass die Anwendung als sicher angenommen wird [10].

Verzögerung der Strahlentherapie

Es sollte eine sichere R0-Resektion angestrebt werden, da eine Strahlentherapie während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Bei inguinalem Lymphknotenbefall wird je nach Schwangerschaftsalter zum Abbruch der Schwangerschaft oder zur Planung der Entbindung geraten und anschließend eine postpartale Bestrahlung empfohlen. Eine Verzögerung der Strahlentherapie um 6–8 Wochen erscheint, basierend auf Daten anderer epithelialer Krebsarten, als sicher [11].

Patientinnen mit frischen Vulvarnarben oder nach plastisch-rekonstruktiven Eingriffen wird ein Kaiserschnitt empfohlen, um eine Dehiscenz der Vulvawunde zu verhindern. Bei kleineren, gut verheilten Wunden ist eine vaginale Entbindung möglich. Eine neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung ist experimentell [8].

Vaginalkarzinom

Bisher wurden in der Literatur lediglich 12 primäre Vaginalkarzinome während der Schwangerschaft beschrieben [8]. Je nach Lage und Größe des Tumors kann eine chirurgische Resektion durchgeführt werden. Sollte eine Operation nicht infrage kommen, kann eine 6–8-wöchige Verzögerung der Radio(chemo)therapie oder ein Schwangerschaftsabbruch in Erwägung gezogen werden [8].

Karzinom bei Kinderwunsch

Aufgrund der ausgesprochenen Seltenheit von Vulva- und Vaginalkarzinomen im jüngeren Lebensalter fehlen auch hier klare Empfehlungen. Wie im vorherigen Abschnitt *Karzinom in der Schwangerschaft* dargestellt, muss je nach Ausmaß einer

Operation im Falle einer Schwangerschaft eine primäre Sectio caesarea als Geburtsmodus in Erwägung gezogen werden.

Das wesentliche Hindernis für das Zustandekommen einer Schwangerschaft liegt in einer erfolgten Strahlentherapie. Hierbei ist zwischen Strahlenschäden am Ovar sowie am Uterus zu unterscheiden.

Strahlenschäden am Ovar

Strahlenschäden am Ovar lassen sich mit einer hohen Effektivität von 80 % durch eine operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld erreichen [12]. Bereits ab einer Organdosis am Ovar von unter 2 Gy kommt es zu einem Verlust an Eizellen [13]. Ab einer Dosis von 4 Gy am Ovar kommt es zu einer Beeinträchtigung der Hormonbildung, oberhalb einer Dosis von 20 Gy wird diese irreversibel geschädigt.

*Beeinträchtigung der
Hormonbildung*

Strahlenschäden am Uterus

Eine Radiotherapie kann neben den Ovarien auch die Uterusfunktion beeinflussen. Auch hier sind die Effekte dosisabhängig. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist noch nicht eindeutig definiert, erscheint aber als wahrscheinlich. Es ist unklar, ob es einen oberen Schwellenwert gibt, ab dem eine Schwangerschaft unmöglich ist. Auch ein unterer Schwellenwert ist nicht definiert [12]. Für präpubertäre Mädchen sind bei einer Bestrahlung von weniger als 4 Gy am Uterus keine funktionellen Spätfolgen zu erwarten [14]. Nach Strahlenexposition des Uterus sind Schwangerschaften immer noch möglich, haben allerdings ein erhöhtes Risiko für Aborte, Frühgeburten oder verringertes Geburtsgewicht der Kinder. Bei bestehendem Kinderwunsch sind die Dosis am Uterus sowie das bestrahlte Volumen des Organs möglichst gering zu halten, was mit modernen Bestrahlungstechniken oft realisierbar ist. Inwieweit eine Streustrahlung bei einer vulvären oder inguinalen Bestrahlung einen Effekt auf die Uterusfunktion hat, lässt sich in der Literatur nicht belegen.

*Aborte, Frühgeburten,
verringertes Geburts-
gewicht*

Daten zu Schwangerschaftsraten nach Brachytherapie bei (diethylstilbestrol-assoziierten) klarzelligen Adenokarzinom der Vagina berichten von Schwangerschaftsraten von 10–15 % [15, 16]. Zudem existieren Fallberichte erfolgreicher Schwangerschaften von Vulvakarzinomen nach perkutaner Strahlentherapie [17–18].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Winer I, Kim C, Gehrig P (2021) Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract update. *Gynecol Oncol* 162: 210–9
- 2 Crane EK, Ramos P, Farley JH et al (2020) Molecular profiling in a large cohort of gynecologic neuroendocrine tumors. *Gynecol Oncol* 159: 262
- 3 Patibandla JR, Fehniger JE, Levine DA et al (2018) Small cell cancers of the female genital tract: Molecular and clinical aspects. *Gynecol Oncol* 149: 420–7
- 4 Kaminski JM, Anderson PR, Han AC et al (2003) Primary small cell carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 88: 451–5
- 5 Virarkar M, Vulasala SS, Morani AC et al (2022) Neuroendocrine Neoplasms of the Gynecologic tract. *Cancers (Basel)* 14(7): 1835
- 6 Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA et al (2008) New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 109(3): 340–5
- 7 Korenaga T-RK, Tewari KS (2020) Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 157: 799–809
- 8 Amant F, Berveiller P, Boere I et al (2019) Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 30: 1601–12
- 9 Verfahrensanweisung für die technische Durchführung der nuklearmedizinischen Wächter-Lymphknoten-Diagnostik, AWMF-Registernummer 031-033, 2014.
- 10 Xi Wang, Yan Zhang, Huixia Yang et al (2022) Maternal-fetal transfer of indocyanine green: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 35(25): 8181–5
- 11 van Maaren MC, Bretveld RW, Jobsen JJ et al (2017) The influence of timing of radiation therapy following breast-conserving surgery on 10-year disease-free survival. *Br J Cancer* 117(2): 179–88
- 12 S2k Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, Version 1.0, AWMF-Registernummer 015/082, 2017.
- 13 Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW (2003) The radiosensitivity of the human oocyte. *Human reproduction (Oxford, England)* 18: 117–21
- 14 Sudour H, Chastagner P, Claude L et al (2010) Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 867–73
- 15 Magné N, Chargari C, Levy A et al (2012) Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment. *Int J Gynecol Cancer* 22(8): 1378–82
- 16 Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D et al (1998) Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 13(3): 660–3
- 17 Toriyabe K, Taniguchi H, Senda T et al (2016) Pregnancy and cesarean delivery after multimodal therapy for vulvar carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 5(5): 583–6
- 18 Dicken CL, Lieman HJ, Dayal AK et al (2010) A multidisciplinary approach to fertility-sparing therapy for a rare vulvar tumor. *Fertil Steril* 93(1): 267.e5–7

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung des Vulva- und Vaginalkarzinoms

D.-M. Burgmann, C. Seifert, A. Scharl
(unter Vorarbeit durch P. Hantschmann, P. Schaffer,
H. Sommer, H. Lindner, A. Wuttge-Hannig)

Schlagwörter

Lokalrezidiv • Leistenrezidiv • Fernmetastasen • Staging • multimodales
Therapiekonzept • Radiochemotherapie

Rezidive nach Primärbehandlung können als Lokalrezidive im Bereich der Vulva, der unteren Vagina und den regionalen Lymphknotenstationen oder als Fernmetastasen auftreten. Bis zu über einem Drittel der Frauen entwickeln ein Rezidiv, am häufigsten innerhalb von 2 Jahren [1–6]. Selbst im Stadium IA werden Lokalrezidivraten bis über 5 % angegeben [7]. Mehr als die Hälfte der Rezidive treten isoliert an Vulva/Perineum auf, seltener sind inguinofemorale und pelvine Lymphknotenrezidive. Auch Kombinationen kommen vor. Patientinnen mit einem Lokalrezidiv haben ein erhebliches Risiko für ein späteres erneutes lokales und/oder lokoregionäres Rezidiv. Weniger als 10 % der Rezidive sind Fernmetastasen [4, 5, 8, 9]. Die Inzidenz von Rezidiven nimmt im Laufe der Zeit nach Primärbehandlung stetig zu. Leistenrezidive und Fernmetastasen treten dabei früh innerhalb der ersten 1–2 Jahre und danach selten auf, während die Häufigkeit von Rezidiven in der Vulva-Perinealregion kein Plateau erreicht [1, 3, 4, 10–12].

Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv sind Multifokalität, VIN in der Tumorumgebung, höheres Alter, Tumorgroße, Invasionstiefe > 2 mm, befallene oder unklare Resektionsränder, Lymphangiose, ein positiver oder unbekannter Nodalstatus und eine p53-Mutation der Tumoren [1, 2, 4–6, 8, 10, 11, 26].

Ein Lokalrezidiv verschlechtert die Prognose erheblich, dabei sind Leistenrezidive prognostisch wesentlich ungünstiger als Lokalrezidive der Vulva. Bei Letzteren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei bis zu 60 %. Je kürzer allerdings die krankheitsfreie Zeit, desto ungünstiger ist die Prognose eines Rezidivs. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei inguinofemoralen Lymphknotenrezidiven liegt bei maximal 20 % und tendiert bei Nachweis von Fernmetastasen gegen 0 %. Bei späten Lokalrezidiven ist allerdings nicht klar, ob es sich nicht tatsächlich um ein Zweitkarzinom auf der Basis präexistierender Alterationen der Vulva wie Lichen Sklerosus oder VIN handelt [1, 3, 4, 6, 12, 13].

*Risikofaktoren für ein
Lokalrezidiv*

*Ein Lokalrezidiv
verschlechtert die
Prognose erheblich,
dabei sind Leisten-
rezidive prognostisch
wesentlich ungünstiger
als Lokalrezidive der
Vulva.*

Diagnostik und Therapieplanung

Bei unheilbaren Rezidivkrankungen sollte frühzeitig eine Palliativversorgung angeboten bzw. eingeleitet werden.

Bei Verdacht auf Rezidiv oder Metastasierung ist eine subtile lokale und systemische Diagnostik erforderlich zur Therapieplanung. Dazu gehören klinische Untersuchung von Vulva, Vagina und regionalen Lymphabflussgebieten und Biopsien aus allen verdächtigen Regionen. Außerdem sollte zur Abschätzung der Tumorausdehnung und zum Ausschluss einer Fernmetastasierung eine bildgebende Diagnostik von Thorax, Abdomen und Becken mit Ultraschall, MRT und/oder CT, ggfls. 18F-FDG-PET-CT durchgeführt werden. Suspekte Herde sollten, sofern möglich, zur histologischen Abklärung biopsiert werden. Alle Patientinnen mit einem Rezidiv oder Metastasierung sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen und in einem gynäko-onkologischen Zentrum behandelt werden. Bei unheilbaren Rezidivkrankungen sollte frühzeitig eine Palliativversorgung angeboten bzw. eingeleitet werden [2].

Vulvoperineales Rezidiv

Ein Lokalrezidiv an Vulva oder Perineum wird in der Regel mit kurativer Absicht behandelt. Therapie der Wahl ist die Operation. Dabei kann in Abhängigkeit von der Primärtherapie und der Ausdehnung des Rezidivs eine lokale Resektion in sano wie auch eine partielle oder komplette Vulvektomie durchgeführt werden. Bei größeren Rezidiven oder Z. n. ausgedehnter Resektion bei der Primärbehandlung können zur spannungsfreien Defektdeckung lokale und myokutane Lappenplastiken erforderlich sein. Eine vorangegangene Strahlentherapie erhöht dabei das Risiko für perioperative Komplikationen [14, 15].

Für die operative Behandlung von Lokalrezidiven gibt es keine Empfehlungen zum tumorfreien Resektionsrand. Hier sollten daher dieselben Empfehlungen wie bei der Primärtherapie angewandt werden. Es gibt allerdings Daten, die dafür sprechen, dass bei knappen Resektionsrändern eine Nachoperation die Prognose nicht verbessert. Bei auch nur mikroskopisch befallenen Rändern sollte allerdings eine Nachresektion erfolgen, ist dies nicht möglich, dann eine Radiotherapie [2, 16].

Bei fortgeschrittenen Lokalrezidiven, bei denen keine Resektion in sano zu erwarten ist oder bei denen Nachbarorgane wie Urethra und Anus betroffen sind, wird eine Radio(chemo)therapie empfohlen. Wurde diese Option bereits ausgeschöpft, ist eine Exenteration zu überlegen. Hier sind allerdings eine komplette Resektion in sano und negative Lymphknoten für eine akzeptable Prognose entscheidend [2, 17–20].

Bei Patienten mit isolierten Lokalrezidiven, bei denen im Rahmen der Primärbehandlung keine inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, wird diese auch bei klinisch unauffälligem Nodalstatus empfohlen. Auch wenn es keine Daten für den Nutzen gibt, kann in Analogie zur Primäroperation das Erkennen okkulter Lymphknotenmetastasen evtl. die Prognose verbessern. Dies gilt umso mehr, als viele Vulvarezidive als Zweitkarzinome auf der Basis einer zugrunde liegenden prämaligen Erkrankung der Vulva eingestuft werden können. Erfolgte bei der Primäroperation keine inguinale Lymphknotenevaluation, kann eine Sentinellymphknotenexzision (SNLE) durchgeführt werden. Andernfalls ist die Zuverlässigkeit einer erneuten SNLE unklar. Bei Zustand nach inguinofemoraler Lym-

phonodektomie mit oder ohne Strahlentherapie wird bei klinisch unauffälligen Leisten keine erneute Lymphonodektomie empfohlen [2, 21].

Werden beim Nodalstaging okkulte Lymphknotenmetastasen festgestellt, wird analog zur Primärsituation eine postoperative Radiotherapie befürwortet. War bereits im Rahmen der Primärtherapie eine inguinofemorale Bestrahlung erfolgt, wird bei vollständiger Resektion der befallenen Lymphknoten keine adjuvante Radiotherapie empfohlen. Bleiben Tumorrreste zurück, kann eine dosisreduzierte Radio(chemo)therapie erwogen werden [2]. Bei fehlenden Kontraindikationen sollte der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie der Vorzug gegeben werden.

Inguinofemorales Lymphknotenrezidiv

Die Prognose von Patientinnen mit Lymphknotenrezidiven inguinal und pelvin ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0–20 % schlecht und abhängig von der vorangegangenen Therapie. Ein Rezidiv nach Sentinellymphknotenexzision scheint eine etwas günstigere Prognose zu haben als nach Lymphonodektomie. Relevant für eine bessere Prognose scheint die multimodale Behandlung mit Operation nach Aufklärung über die hohe Komplikationsrate und nachfolgender Radio(chemo)therapie. Auch wenn die Evidenz für diese Behandlungsempfehlung gering ist, wird die inguinofemorale Lymphonodektomie oder Debulking mit anschließender Radio(chemo)therapie empfohlen, sofern keine Radiotherapie vorausging. Der Einsatz von Chemotherapeutika als Radiosensitizer basiert auf den Erfahrungen bei anderen Tumorentitäten wie Zervix- oder Analkarzinomen [2, 12, 22].

Bei einem Rezidiv in den pelvinen Lymphknoten ohne inguinofemorale Befall wird ein Radio(chemo)therapie vorgeschlagen, ggfs. nach vorausgegangenem Debulking vergrößerter Lymphknoten. Bei Zustand nach Vorbestrahlung und isoliertem Befall der inguinofemorale und /oder pelvinen Lymphknoten ist die komplette operative Entfernung, gegebenenfalls auch eine stereotaktische Radiotherapie oder die Kombination eine Option. Sind lokale Maßnahmen unmöglich, bleibt die systemische Therapie mit allerdings begrenzten Erfolgsaussichten (siehe auch das Kapitel „Systemtherapie“)[2, 23]. Hierbei sollte eine individuell adaptierte palliative Therapie, ggfs. mit Harn- oder Stuhableitung je nach Befund, modifizierter Radiatio zur Blutungsstillung oder Schmerztherapie bzw. best supportive care eingeleitet werden.

Relevant für eine bessere Prognose scheint die multimodale Behandlung mit Operation nach Aufklärung über die hohe Komplikationsrate und nachfolgender Radio(chemo)therapie.

Fernmetastasen

Eine Fernmetastasierung tritt üblicherweise innerhalb von 2 Jahren nach Primärtherapie auf und meist in Zusammenhang mit einem lokalen Rezidiv, selten alleine [24]. Die Therapieoptionen sind limitiert und die Prognose ist schlecht. Der Einsatz systemischer Therapie sollte daher stets gründlich abgewogen werden [1, 2, 8, 23–25]. Bei Oligometastasierung kann eine lokale Exzision oder stereotaktische Bestrahlung infrage kommen [2].

Literatur

- 1 Nooij LS, Brand FAM, Gaarenstroom KN et al (2016) Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 106: 1–13
- 2 Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P et al (2023) European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33: 1023–43
- 3 te Grootenhuis N, van der Zee A, van Doorn H et al (2016) Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the GROINSS-V I. *Gynecol Oncol* 140: 8–14
- 4 Zach D, Ávall-Lundqvist E, Falconer H et al (2021) Patterns of recurrence and survival in vulvar cancer: A nationwide population-based study. *Gynecol Oncol* 161: 748–54
- 5 Woelber L, Mahner S, Voelker K et al (2009) Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 29: 545–52
- 6 Woelber L, Eulenburger C, Kosse J et al (2019) Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer – A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol* 154: 571–6
- 7 Schleiss-Andreassen JL, Kristensen E, Frøding LP et al (2022) Assessment of recurrence rate and risk factors of relapse in stage in IA vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 164: 543–9
- 8 Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA et al (2006) Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 103: 293–9
- 9 Pleunis N, Pouwer AW, Oonk MHM et al (2023) Incidence of inguinofemoral lymph node metastases at the first local recurrence of vulvar cancer: a Dutch nationwide study. *Br J Cancer* 129: 956–64
- 10 Röhrmoser K, Ignatov A, Gerken M et al (2023) Risk factors and temporal patterns of recurrences in patients with vulvar cancer: implications for follow-up intervals and duration. *J Cancer Res Clin Oncol* 149: 803–10
- 11 te Grootenhuis NC, Pouwer A-F, de Bock GH et al (2018) Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 148: 622–31
- 12 Cormio G, Loizzi V, Carriero C et al (2010) Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care* 19: 302–7
- 13 Pirot F, Chaltiel D, Ouldamer L et al (2020) Patterns of first recurrence and outcomes in surgically treated women with vulvar cancer: results from FRANCOGYN study group. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 49: 101775
- 14 Di Donato V, Bracchi C, Cigna E et al (2017) Vulvo-vaginal reconstruction after radical excision for treatment of vulvar cancer: evaluation of feasibility and morbidity of different surgical techniques. *Surg Oncol* 26: 511–21
- 15 Zhang W, Zeng A, Yang J et al (2015) Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies. *BMC Cancer* 15: 851
- 16 Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM et al (2016) Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: does distance really matter. *Eur J Cancer* 65: 139–49
- 17 Hannes S, Nijboer JM, Reinisch A et al (2015) Abdominoperineal excisions in the treatment regimen for advanced and recurrent vulvar cancers-analysis of a single-centre experience. *Indian J Surg* 77: 1270–4
- 18 Forner DM, Lampe B (2012) Exenteration in the treatment of stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 124: 87–91
- 19 Ter Glane L, Hegele A, Wagner U et al (2021) Pelvic exenteration for recurrent or advanced gynecologic malignancies – Analysis of outcome and complications *Gynecol Oncol Rep* 36: 100757
- 20 Straubhar AM, Chi AJ, Zhou QC et al (2021) Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival in a modern cohort. *Gynecol Oncol* 163: 294–8
- 21 van Doorn HC, Oonk MHM, Fons G et al (2022) Sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma: a proposed protocol for a multicentre observational study. *BMC Cancer* 22: 445
- 22 Frey JN, Hampl M, Mueller MD et al (2016) Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients?: a brief report. *Int J Gynecol Cancer* 26: 575–9
- 23 Witteveen PJ, van der Velden PJ, Vergote I et al (2009) Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 20: 1511–6
- 24 Prieske K, Haeringer N, Grimm D et al (2016) Patterns of distant metastases in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 142: 427–34
- 25 Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR et al (2012) Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 127: 141–6
- 26 Hyde et al. 2007

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Komplementäre und alternative Medizin

A. Scharl

Schlagwörter

Komplementärmedizin • Schulmedizin • Lebensstil • Ordnungstherapie • Psychoonkologie • psychosoziale Beratung • Akupunktur • Substitutionsmaßnahmen

Die Begriffe „Komplementäre Medizin“ und „Alternative Medizin“ werden aktuell häufig unter „Integrative Medizin“ subsumiert. Diese meint das Zusammenspiel von wissenschaftlicher evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer erfahrungsbezogener Medizin („Komplementärmedizin“). In der Onkologie versteht man darunter ein patientenzentriertes, evidenzinformiertes Gebiet der Krebstherapie, das als multimodales Konzept eine Vielzahl von Verfahren integriert, die zusätzlich und ergänzend, aber auf keinen Fall alternativ zur „Schulmedizin“ angewendet werden. Leistungen der Integrativen Onkologie umfassen ärztliche, pflegerische, medikamentöse, ernährungsmedizinische, physikalisch- und sporttherapeutische, edukative, psychoonkologische und psychosoziale Maßnahmen in der Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen.

multimodales Konzept

Dazu gehören Verfahren, ...

... die auf eine Beeinflussung des Lebensstils abzielen:

- Ernährungstherapie oder -beratung
- Bewegungstherapie mit gezieltem Aufbau- und Ausdauertraining
- Raucherentwöhnung,

... eine psychovegetative Umstellung intendieren:

- Ordnungstherapie i. e. Mind-Body-Medizin oder Entspannungsverfahren wie Yoga, Qi-gong, Mindfulness-Based Interventionen, Meditation
- Balneotherapie z. B. Wechselgüsse nach Kneipp
- Aromatherapie
- Auflagen bzw. Wickel, z. B. Ölkompresse, Quarkauflagen, Einreibungen

... eine psychosoziale Stabilisierung intendieren wie:

- Psychoonkologie
- Psychosoziale Beratung und Intervention

Außerdem Maßnahmen der Traditionellen Chinesischen Medizin, insbesondere

- Akupunktur und Akupressur

und Substitutionsmaßnahmen wie:

- Vitaminsubstitution
- Mikronährstoffe (Selen, Zink, etc.)

- Nahrungsergänzungen, Tees etc.
- Darmfloraaufbau

Komplementäre und alternative Methoden werden durch sehr viele Patienten mit Krebserkrankung genutzt, oft ohne dass die behandelnden Ärzte davon in Kenntnis gesetzt sind. Daher sollen alle Patienten frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zum Interesse an Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen befragt und bei Interesse auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden [5].

wenig wissenschaftliche Daten

Problematisch ist, dass für die meisten Methoden der komplementären und alternativen Medizin nur wenig wissenschaftliche Daten vorliegen. Während einige Studien einen Benefit in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen der onkologischen Therapie oder für die Lebensqualität zeigen, gibt es nur in wenigen Studien systematisch erfasste Daten zu potenziellen Schäden in Form von Nebenwirkungen und Interaktionen. Hier besteht großer Forschungsbedarf.

Psychoonkologie und Unterstützung durch Sozialdienste sind ein Bestandteil der Integrativen Onkologie. Aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage und der Versorgungsstrukturen sind sie aber bereits derart in die Krebsbehandlung integriert, dass sie gar nicht mehr als „komplementär“, sondern vielmehr als obligat wahrgenommen werden und zu den Minimalanforderungen der Versorgung krebskranker Menschen in den zertifizierten Behandlungsstrukturen in Deutschland zählen [6].

Förderung der Lebensqualität

Recht gute Evidenz gibt es dafür, dass Sport und Bewegung einen positiven Einfluss auf die Verminderung von Nebenwirkungen, insbesondere der Fatigue, die Verbesserung der Verträglichkeit onkologischer Therapien, die Förderung der Lebensqualität und sogar die Verbesserung der Überlebensraten haben [3]. Daher wird onkologischen Patienten körperliche Aktivität unter und nach Abschluss der Krebstherapie empfohlen. Insbesondere sollen sie körperliche Inaktivität vermeiden und so früh wie möglich nach der Diagnose mindestens 150 Minuten moderater oder 75 Minuten anstrengender körperlicher Aktivität pro Woche wieder erreichen oder aufrechterhalten. Zum Erhalt der motorischen Hauptfähigkeiten sollen sie eine Trainingsanleitung erhalten, welche Ausdauer-, Kraft-, Koordinations- und Beweglichkeitstraining beinhaltet [5].

Auf solider wissenschaftlicher Basis stehen auch die Empfehlungen, Rauchen zu vermeiden und Alkohol allenfalls in geringen Mengen zu konsumieren [2, 8]. Gute Evidenz gibt es auch dafür, einen normalen BMI anzustreben und sich ausgewogen, abwechslungs- und ballaststoffreich zu ernähren mit eher geringem Fleisch- und Fettanteil („mediterrane Diät“) sowie generelle Ernährungsempfehlungen z. B. der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zu beachten und Diät-Extreme unbedingt zu vermeiden [1, 4, 7].

Für Maßnahmen der Ordnungstherapie wie Mind-Body-Medizin oder Entspannungsverfahren (Yoga, Qi-gong, Mindfulness-Based Interventionen, Meditation) reicht die Evidenz zumindest dafür, ein Überwiegen der Vor- gegenüber den Nachteilen anzunehmen. Sie sind effektiv zur Verminderung von Symptomen wie Ängstlichkeit, Depressivität, Ein- und Durchschlafstörungen, Fatigue, kognitiver Beeinträchtigung und menopausaler Beschwerden und zur Verbesserung der Lebensqualität. Daher werden in der Leitlinie „Sollte“- oder „Kann“-Empfehlungen ausgesprochen [1, 5].

Bezüglich Akupunktur und Akupressur gibt es bei bestimmten Kollektiven ebenfalls Hinweise für eine positive Wirkung bei Fatigue, Schmerz, Übelkeit, Ängstlich-

keit, Depressivität, Ein- und Durchschlafstörungen, Lebensqualität und menopausalen Symptomen [1, 5].

Bei der Verwendung komplementärer Verfahren sind aber unbedingt potenzielle Nebenwirkungen und v. a. auch Interaktionen mit medikamentösen Tumorthapien zu beachten, z. B. durch Modifikationen der Enzymaktivität. Ein typisches Beispiel dafür ist die Erhöhung der Aktivität des Cytochrom-P450-Subtyps CYP3A4 durch Johanniskraut, wodurch die Wirkung von endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren vermindert werden kann [5]. Daher sollen bei der Anwendung komplementärer Maßnahmen immer aktuelle Leitlinien und Empfehlungen beachtet werden, die unter Wertung der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz erstellt wurden. Hier sind zu empfehlen:

Nebenwirkungen

*Leitlinien und
Empfehlungen*

- Das Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH):
 - S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/
 - Patientenleitlinie Komplementärmedizin: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/komplementaermedizin
 - Auch in manchen Leitlinien zu einzelnen Tumorerkrankungen finden sich Informationen über die Anwendung Komplementärer Verfahren: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien
- Regelmäßig aktualisierte Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften:
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO): www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines
 - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_23_Komplementaermedizin.pdf
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO): Lyman GH et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline Journal of Clinical Oncology 2018 36:25, 2647-2655 ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.2721?role=tab
 - Society of integrative Oncology (SIO): integrativeonc.org/practice-guidelines-2/
 - Norway's National Research Center in Complementary and Alternative Medicine (NAFKAM): cam-cancer.org/

Erklärung zu Interessenkonflikten

A. Scharl ist Leiter einer Klinik, welche Integrative Onkologie im Rahmen der onkologischen Akutbehandlung anbietet. Keine weiteren Interessenkonflikte.

Zusammenfassung

Integrative Medizin“ meint das Zusammenspiel von wissenschaftlicher evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer erfahrungsbezogener Medizin („Komplementärmedizin“). Sie integriert als multimodales Konzept eine Vielzahl von Verfahren, die ergänzend zur „Schulmedizin“ angewendet werden. Leistungen der Integrativen Onkologie umfassen ärztliche, pflegerische, medikamentöse, ernährungsmedizinische, physikalisch- und sport-therapeutische, edukative, psychoonkologische und psychosoziale Maßnahmen in der Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen.

Literatur

- 1 AGO Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Komplementäre Therapie „Survivorship“, www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_23_Komplementaermedizin.pdf [Zugriff 19.12.2023]
- 2 Choi YJ, Jyung SK, Lee JH (2018) Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Res Treat* 50: 474–87
- 3 Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY et al (2020). Physical activity and mortality in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 4(1): pkz080
- 4 Huebner J, Marienfeld S, Abbenhardt C et al (2014) Counseling Patients on Cancer Diets: A Review of the Literature and Recommendations for Clinical Practice. *Anticancer Res* 34(1): 39–48
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie: Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/055OL, www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/ [Zugriff 26.12.2023]
- 6 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/ [Zugriff 18.12.2023]
- 7 Schwingshackl L, Hoffmann G (2015) Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med* 4: 1933–47
- 8 Wang K, Li F, Zhang X (2016) Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases. *Oncotarget* 7(50): 83134–47, doi: 10.18632/oncotarget.13366.

Nachsorge

H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, A. Scharl

Schlagwörter

Psychosoziale Betreuung • Therapiefolgen • Sexualität • Nachsorgeprogramm • Rezidiv- und Metastasenausschluss • Rehabilitation • Nachsorgekalender

Die Begrenztheit therapeutischer Möglichkeiten bei Fernmetastasen oder weit fortgeschrittenen Rezidiven hat die Frage der Sinnhaftigkeit früher Erkennung derselben aufkommen lassen und zum Umdenken Anlass gegeben. Als Konsequenz hat sich eine Nachsorgekonzeption nach potenziell kurativer Primärtherapie herausgestellt, die gegenüber den früheren schematisierten Empfehlungen jetzt durch eine stärkere Betonung klinischer Inhalte, wie Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Aufklärungsgespräch, gekennzeichnet ist.

Stellvertretend für eine die innere Wirklichkeit der Patientin berücksichtigende sowie die psychosoziale Dimension erfassende Haltung des betreuenden Arztes steht der Begriff der „sprechenden Medizin“, die für die Patientin fundamentale Bedeutung hat. Dennoch klagen Tumorpatientinnen zunehmend, dass ihre persönlichen Probleme im Gespräch mit ihrem Arzt nicht immer thematisiert werden. Es ist zu befürchten, dass sich die bestehenden Defizite im Rahmen der Umstrukturierung des Gesundheitssystems weiter vergrößern.

Diese im Begriff „sprechende Medizin“ implizierte „Gefühlsarbeit“ setzt voraus, dass sie als Bestandteil der professionellen Tätigkeit anerkannt und auch honoriert wird. Sie ermöglicht das Verstehen auf der Basis eines tragenden Beziehungsaspekts, der das Nachsorgegespräch kennzeichnen sollte [1]. Die Patientin erwartet nach Primärbehandlung außer der tumorspezifischen Nachsorge, dass sie bei der Adaptation an die neue Realität sowie bei der Krankheitsbewältigung unterstützt wird [2]. Sie möchte sich „aufgehoben fühlen“ [3] und der Arzt sollte ihr Geborgenheit vermitteln [4].

Im weiteren Verlauf der posttherapeutischen Phase stellen sich existenzielle Fragen wie nach dem Sinn des Lebens und damit auch des Leidens. Hilfe für die Patientin in dieser Auseinandersetzung mit dem existenziellen Anforderungscharakter des Lebens bietet eine Orientierung in Richtung „heilende Partnerschaft“ und eine Orientierung an der Logotherapie (sinnzentrierte Psychotherapie) Frankls [5]. Während nach frühzeitiger Erkennung eines Rezidivs im kleinen Becken und im äußeren Genitalbereich noch ein kurativer Ansatz besteht, bedeutet der Nachweis von Fernmetastasen in der Regel nur noch sehr eingeschränkte Heilungschancen. Somit kann der Nachsorgearzt vom Handlungsdruck möglichst frühzeitiger Metastasenerkennung wegkommen und der „sprechenden Medizin“ mehr Raum geben, sodass der Arzt als Begleiter seiner diesbezüglichen Aufgabe eher gerecht werden kann, die gekennzeichnet ist durch Kontinuität und Beziehungstiefe in der Betreuung. Obwohl bislang der Vorteil einer strukturierten intensiven Nachsorge bezüglich eines verlängerten Überlebens weder beim Zervixkarzinom noch beim Vulva- oder Vaginalkarzinom bewiesen ist, bleibt sie dennoch unerlässlich, da sie

mit Patientin sprechen

*Langzeitfolgen
gewinnen größere
Bedeutung*

menschliche und fachlich-medizinische Betreuung beinhaltet, wobei dann Aspekte wie Lebensqualität oder Rehabilitation hohen Stellenwert haben und die Reduktion von Morbidität gegenüber der Reduktion von Mortalität an Bedeutung gewinnt [6]. Eine echte individuelle Krankheitsprognose gibt es nicht, nur statistische Erfahrungen – das ist für viele Frauen schwer zu ertragen.

Nach Abschluss der Primärtherapie verlagert sich demnach das therapeutische Ziel ärztlicher Tätigkeit vom kurativen zum rehabilitativen Ansatz und hat vorrangig die Behandlungserfolge und psychosoziale und partnerschaftlich/sexuelle Situation im Blick, ohne jedoch die klinisch symptomatische Untersuchung und symptomorientierte apparative Diagnostik zu vernachlässigen. Bei der immer besseren Prognose gewinnen die körperlichen Langzeitfolgen wachsende Bedeutung [7].

In einer Studie über Zielvorstellungen von Tumorpatientinnen an die stationäre Heilbehandlung wurde diagnoseunabhängig in 97 % der Fälle angegeben, dass das oberste Ziel die körperliche und seelische Erholung sei. Bei 80 % der Patientinnen sind spezifische Nachsorgeziele wie Hilfe zur Lebensveränderung, Auseinandersetzung mit der Krankheit und Aufklärung sowie Informationen über die Krankheit von Bedeutung [8].

Nicht zuletzt ist eine Aufgabe der Nachsorge auch die Prävention bzw. Früherkennung anderer Karzinome. Die Patientinnen sollten motiviert werden zu Maßnahmen wie z. B. Mammografiescreening, Koloskopie oder Hautkrebscreening entsprechend den geltenden Leitlinien und Empfehlungen.

Medizinische Nachsorge

Die Nachsorge beim Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinom soll nach Abschluss der Primärbehandlung begonnen werden. Sie beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung, ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung. Um die Erkennung eines lokoregionären oder distalen Rezidivs rechtzeitig zu ermöglichen, soll beim Auftreten eines auffälligen Befunds in der Nachsorge sowie bei klinischem Verdacht die bildgebende Diagnostik angestrebt werden (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2022, S2k-Leitlinie Vaginalkarzinom 2018, S2k-Leitlinie Vulvakarzinom 2015).

Die tumorspezifische Nachsorge sieht zur Rezidivfrüherkennung und Rezidivtherapie regelmäßige Untersuchungen wegen bestehender Behandlungsoptionen insbesondere beim Vaginalrezidiv und zentralen Rezidiv vor.

Nach Abschluss der operativen, radio- und chemotherapeutischen Maßnahmen sind mit der betroffenen Patientin Inhalt, Intervalle und Bedeutung rezidivdiagnostischer sowie weiterer Maßnahmen zur Kontrolle und Behandlung eventuell aufgetretener therapiebedingter Folgestörungen zu besprechen. Die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen richten sich nach dem statistischen Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven. Diese treten in 75 % der Fälle innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Primärtherapie auf, in 37 % bereits in dem ersten Beobachtungsjahr, nach sechs Jahren nur noch sehr selten.

Elit et al. zeigten in einer Literaturübersicht mit 17 eingeschlossenen retrospektiven Studien, dass ein Nachsorgeintervall von drei bis vier Monaten für die ersten zwei bis drei Jahre gefolgt von einem sechsmonatlichen Intervall für weitere zwei Jahre als internationaler Standard angesehen werden kann [9]. Ab dann erfolgten jährliche Kontrollen, wie sie auch die Projektgruppe Zervixkarzinom des Tumorzentrums München empfiehlt.

In einer retrospektiven Langzeitüberlebensstudie mit 330 Patientinnen traten die meisten Rezidive in den zwei Jahren nach der ersten chirurgischen Behandlung auf. Bei 35 % der Patienten trat die Erkrankung jedoch 5 Jahre oder länger nach der Diagnose erneut auf, was die Notwendigkeit einer langfristigen Nachsorge zeigt [10].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Häufigkeit und Art der Nachsorgeuntersuchungen für tumor- und beschwerdefreie Patientinnen. Für palliativ zu behandelnde Patientinnen sind die Art und die Intervalle der Untersuchungen den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Richtlinie aller Untersuchungen sollte dabei die Frage sein, ob aus dem Ergebnis der Untersuchung Konsequenzen für weitere Maßnahmen oder Therapien folgen können.

Zwischenanamnese

Durch gezielte Fragen lässt sich der Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und auch eine Funktionsstörung an den Nachbarorganen (Darm, Harnblase) stellen:

gezielte Fragen sind unabdingbar

- Vaginalblutungen, Dyspareunie, Postkoitalblutungen, Fluor vaginalis, Trockenheit der Scheide? Sensibilitätsstörungen?
- Miktions- und Defäkationsbeschwerden mit/ohne Blutungen?
- Knochenschmerzen, insbesondere im Beckenbereich?
- Rückenschmerzen, „Ischiasbeschwerden“?
- Einseitiges bzw. beidseitiges Beinödem? Lymphödem? Zunahme des Leibesumfangs?
- Beschwerden beim Atmen? Husten?
- Körperliche Leistungseinbuße?
- Gewichtsverlust?

Tabelle 1 Nachsorgeprogramm tumor- und beschwerdefreier Patientinnen nach Primärtherapie eines Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinoms [11, 12]

Jahr nach Primärtherapie	1. bis 3.	4. bis 5.	ab 5.
Zwischenanamnese Beratung, Allgemeinzustand, gynäkologische, inkl. bimanuelle rektovaginale Untersuchung, SpekulumEinstellung, Zytologie, fakultativ bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) Kolposkopie möglich	drei-monatlich	sechs-monatlich	12-monatlich
Vaginalsonografie (Nieren-sonografie)	großzügiger Einsatz empfehlenswert		
Tumormarker, Röntgenuntersuchung des Thorax, sonstige bildgebende Verfahren	nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen		

Körperliche Untersuchung

Gewichtskontrolle, gegebenenfalls Palpation und Perkussion des gesamten Abdomens, Perkussion und Auskultation der Lungen. **Palpation der inguinalen und der zervikalen Lymphknoten (inklusive Skalenus) beidseits.**

Genitalbereich

gynäkologische Untersuchung nach Programm

Gynäkologische, einschließlich **bimanuelle rektovaginale Untersuchung**, eventuell Zytologie (wobei die Deutung der Zellbilder nach **Bestrahlung** aufgrund von ausgeprägten atrophischen und radiogenen Veränderungen erschwert und nur bedingt aussagekräftig ist) und fakultativ Kolposkopie. Für die Zytologie und Kolposkopie ist zu bedenken, dass ein Nutzen beim Zervixkarzinomrezidiv nur zu erwarten ist, wenn das Rezidiv als zentrales Rezidiv auftritt und die Vaginalhaut infiltriert ist oder bei Residualtumor nach primärer Radio(chemo)therapie (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2021).

Rimel et al. zeigten in einer retrospektiven Multicenterstudie mit 929 Patientinnen und 4167 Zytologien, dass es bei einem Drittel der Patientinnen nach Zervixkarzinomerkrankung in der Nachsorge zu einem auffälligen Pap-Befund kommt (vor allem nach Strahlentherapie) [13].

Sexualität

Als Ursache postoperativer sexueller Störungen mit herabgesetzter Libido, sinkender Koitusfrequenz, Dyspareunie und Anorgasmie finden sich anatomische Korrelate: Verkürzung der Vagina, Verklebungen nach Radiatio mit der Folge einer mangelnden Lubrikation, Neigung zu Rhagaden, Atrophie und einer Vulnerabilität der Scheidenhaut.

Geschlechtsverkehr kann wiederaufgenommen werden, wenn es der Lokalbefund zulässt, was im Allgemeinen im Rahmen der ersten Untersuchung nach Abschluss der Primärtherapie (Operation und/oder Bestrahlung) zu beurteilen ist. Eine Verzögerung begünstigt eine Vaginalverklebung nach gynäkologischer Radiotherapie mit Schrumpfung, Elastizitätsverlust und späterer verstärkter Dyspareunie. Zur Reduzierung von Bestrahlungsfolgen hat sich der Einsatz von Vaginaldilatoren (z. B. Amielle®) als vorteilhaft erwiesen. Entsprechende Hilfen, unter anderem Gleitmittel, sind therapeutisch anzubieten. Die lokale Therapie einer Strahlenreaktion der Vagina besteht in der Applikation von östrogenhaltigen Salben oder Suppositorien, gegebenenfalls von antimikrobiellen Substanzen, Lokalanästhetika und Glukokortikoiden.

Bei fehlender Beratung und Therapie könnte eine erhöhte Erwartungsangst entstehen, sodass eventuell gar keine Kohabitation mehr erfolgt. Zum anderen ist die psychosexuelle Hemmung als partielles Symptom einer allgemeinen Lähmung der Persönlichkeit und Vitalität anzusehen, wie es häufiger bei scheinbarer und realer Lebensbedrohung festzustellen ist.

Lymphödem

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)-

therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen.

Lymphödeme der Beine mit einer Umfangszunahme von über 3 cm treten nach operativer Therapie in etwa 3 %, bei zusätzlicher Nachbestrahlung in 5–15 % der Fälle auf, zum Teil mit Lymphzysten [14]. Bei einem plötzlichen Auftreten eines Lymphödems sollte ein Rezidiv durch Schnittbildverfahren ausgeschlossen werden. Eine konsequent durchgeführte komplexe Entstauungstherapie mit Hochlagerung der Extremität, manueller Lymphdrainage, Kompressionsbehandlung (z. B. Kompressionsstrumpf/-strumpfhose nach Maß Kompressionsklasse 2) und Hautpflege soll eine Zunahme verhindern [15, 16]. Wärmeeinwirkung und Hautverletzungen sollen vermieden werden. Kühlung wird meist als wohltuend empfunden. Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch zehn Jahre nach Therapie [17]. Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche Therapiefrequenz und im chronischen Stadium von einmal wöchentlich empfohlen. Mobilität und Lebensqualität werden durch das Bewegungsprogramm positiv beeinflusst. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem sowohl die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) als auch die Lasertherapie, die allerdings bei fehlender Erfahrung in Deutschland kaum eingesetzt wird. Als Alternative zu den konventionellen Bandagen kann das Kinesio-Tape verwendet werden, dabei sollten die erhöhten Kosten mitberücksichtigt werden.

Neue Möglichkeiten der Mikrochirurgie eröffnen operative Behandlungsoptionen von Lymphödemen. Die heute etablierte Lymph-Chirurgie umfasst rekonstruierende Maßnahmen, wie die autologe Transplantation bzw. Transposition von Lymphgefäßen oder von Lymphknoten. Dazu kommen ableitende Maßnahmen, bei denen lympho-venöse Anastomose eine Verbindung zwischen Lymphkollektoren und dem venösen Blutkreislauf herstellen. Ist das ödematöse Gewebe so stark vermehrt und verhärtet, dass die Beweglichkeit der betroffenen Gliedmaße beeinträchtigt wird, kann eine Reduktion des Volumens lymphödematöser Gliedmaßen in Betracht gezogen werden u. a. durch Liposuktion, Lipo-Lymphosuktion und Dermolipektomie [18]. Der alte Grundsatz, dass im Bereich des chronischen Lymphödems keinesfalls operiert werden darf, gilt heute nur noch mit Einschränkungen.

Harntrakt

Etwa 3–5 % intraoperative Blasen- und 1–2 % Ureterverletzungen werden nach Wertheim-Meigs-Operation beobachtet. Als postoperativ häufigste Komplikation ist die Blasenfunktionsstörung zu beobachten. Eine Ureterstriktur mit konsekutiver Harnstauung kann sonografisch ausgeschlossen werden.

Strahlenreaktionen der Harnblase werden durch Anwendung von Lokalanästhetika, Spasmolytika, Anticholinergika, α -Adrenergika, B3-Sympathikomimetika wie Mirobegron (Betmiga®), Glukokortikoiden und Östrogene, gegebenenfalls auch durch eine antibakterielle Therapie, gelindert [19].

Darmtrakt

Zusätzlich zur Stuhlregulierung und zur entblähenden Medikation können bei postaktinischen Darmbeschwerden Sulfasalazin-, Mesalazin- und Sucralfatpräparate sowie glukokortikoidhaltige Einläufe oder Lebertranszubereitungen angewendet werden. Bedeutsam ist eine diätetische Führung und Beratung. Bei Akutreak-

tionen sollte die erforderliche Diät ballaststoffarm und leicht verdaulich sein. Bei Adhäsionsbeschwerden sind mehrere kleine Mahlzeiten mit schlackenarmer, leicht verdaulicher, eiweiß- und vitaminreicher Kost für das Wohlbefinden förderlich. Weitere Informationen finden sich im Kapitel Strahlentherapie.

Hormonausfallerscheinungen

Bei prämenopausalen Patientinnen muss häufig der Verlust der Ovarialfunktion in Kauf genommen werden. Eine Hormonersatztherapie ist besonders bei jungen Patientinnen angezeigt [20]. Sie ist ohne Einschränkung bei **Plattenepithelkarzinom** als Östrogensubstitution möglich. Bei den seltenen Adenokarzinomen sollte vor der Substitution ein negativer Rezeptorstatus vorliegen. Nach ausschließlich strahlentherapeutischer Behandlung mit Belassung des Uterus sollte die Hormonersatztherapie (HRT) wegen der möglichen Induktion eines Endometriumkarzinoms in Form einer Östrogen-Gestagen-Therapie erfolgen. Die HRT dient zusätzlich der Knochengesundheit, die aber in Abhängigkeit von der Knochendichte im DXA-Scan zusätzlich durch Bisphosphonate oder RANKL-Antikörper (z. B. Prolia®) bei nachgewiesener Osteoporose unterstützt werden kann.

*Substitutionstherapie
kann Lebensqualität
verbessern*

Zur topischen Therapie im vaginalen Bereich lassen sich östrogenhaltige Salben und Suppositorien ohne Einwände verordnen. Neben den bisher genannten Maßnahmen, die im Sinne der supportiven Therapie der Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomlinderung dienen, ist bei zusätzlich zu erwartenden oder aufgetretenen Folgestörungen auf diese adaptierte Möglichkeit der Supportivtherapie in einem speziellen Manual des Tumorzentrums München [21] zu verweisen. Ebenso im supportiven Sinne zu verstehen und unverzichtbar ist die Analyse der psychosozialen Situation der Patientin, aus der dann bei Bedarf sozialmedizinische, berufsspezifische, sozialrechtliche und psychoonkologische Interventionen ableitbar sind und durchgeführt werden müssen. Bezüglich einer qualifizierten psychoonkologischen Betreuung wird auf das Manual „Psychoonkologie“ [22] hingewiesen, in dem unterschiedliche Ansätze des therapeutischen Vorgehens differenziert beschrieben sind.

Apparative/laborchemische Nachsorgemaßnahmen

Die Vaginalsonografie ergänzt die klinische Untersuchung des kleinen Beckens zum einen zur Rezidiverkennung, zum anderen zur Beurteilung von Lymphozelen. Bei Feststellung größerer Lymphozelen ist auch eine Nierensonografie zu empfehlen. Auch neu aufgetretene freie Flüssigkeit im Douglas-Raum kann dadurch diagnostiziert werden. Weitere, teils aufwendige bildgebende Untersuchungsverfahren sowie Tumormarkerbestimmungen sollen nur eingesetzt werden, wenn abklärungsbedürftige Hinweise bestehen und klinische Konsequenzen daraus abzuleiten sind.

Bildgebende Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen haben derzeit keinen Stellenwert. Bei symptomatischer Patientin sind die CT bzw. die MRT jeweils mit Kontrastmittelgabe die Standardverfahren. Zum Stellenwert und Nutzen der PET-CT im Rahmen der Nachsorge nach Zervixkarzinom liegen nur eingeschränkte Daten vor, daher kann dazu keine klare Aussage gemacht werden. Eine FDG-PET-Studie mit 42 Patientinnen ergab für das Lokalrezidiv des Zervixkarzinoms eine Sensitivität von 82 %, eine Spezifität von 97 % und eine Genauigkeit von 92 %. Für das distante Rezidiv lagen die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 90 % und

die Genauigkeit bei 94 % [23]. Eine PET-CT bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht erscheint durchaus sinnvoll und kann die Suche nach distalen Metastasen unterstützen [24]. Bei beherrschbarer Krankheitssituation im Becken oder den lokoregionären Lymphknoten erscheint die PET-CT hilfreich, wobei der klinische Nutzen der PET-CT in dieser Situation unklar bleibt.

Der SCC-Spiegel nach Primärtherapie zeigt eine starke Korrelation mit dem klinischen Krankheitsverlauf bei Frauen mit Plattenepithelkarzinom. Da es bisher keine Evidenz dafür gibt, dass eine frühere Rezidiv- bzw. Metastasendiagnose das Gesamtüberleben der Patientin verbessert, wird die regelmäßige SCC-Kontrolle im Rahmen der regulären Nachsorge nicht empfohlen [25]. Für die Marker CEA (carcinoembryonischer antigen) bzw. CA 125 (Cancer-Antigen 125) bei Adenokarzinomen und NSE (neuron-specific enolase) bei neuroendokrinen Karzinomen liegen keine Daten vor, die eine regelmäßige Kontrolle unterstützen würden.

Beim Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll neben dem Ausschluss von Fernmetastasen die histologische Sicherung angestrebt werden. Außerdem soll der bisherige Therapieverlauf erhoben werden, um die lokoregionäre Therapiereserven prüfen zu können.

Nachsorge nach Strahlentherapie

Eine besondere Situation ergibt sich für Patientinnen, die im Rahmen der Primärbehandlung bestrahlt worden sind. Aus Punkt 7.3.3 der aktualisierten und derzeit gültigen Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ (14.07.14) ergeben sich folgende Pflichten für Nachsorgeuntersuchungen und Dokumentation:

„Die Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden. Hierzu werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht. Daher muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren. Der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz kann Teile der Kontrolluntersuchungen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der diesem die Ergebnisse dann übermittelt.“

Er kann also diese Verpflichtung auch durch Informationsübermittlung und -verwertung der Untersuchungsbefunde anderer ausreichend erfahrener Nachsorgeärzte erfüllen, soweit von denen regelmäßige Berichte vorliegen. Ein Zeitfenster für die Nachsorge (Untersuchungsintervalle, Dauer der Nachsorge) durch den Strahlentherapeuten wird in der neuen Fassung der Richtlinie nicht mehr festgelegt.

Die ärztliche Stelle der BLÄK führt alle zwei Jahre ein Audit bei den Strahlentherapeuten durch. Hierbei wird insbesondere auch auf die dokumentierte Nachsorge nach Strahlentherapie Wert gelegt. Eine nicht ausreichend belegte Nachsorge kann einen Auditerfolg und dadurch eine Rezertifizierung des beteiligten Krebszentrums in Gefahr bringen, sodass auf eine zeitgerechte radioonkologische Verlaufsdokumentation zu achten ist.

In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu erwähnen, dass die strahlentherapeutische Nachsorge keine Konkurrenz zur gynäkologischen Nachsorge darstellt, sondern diese sinnvoll ergänzt.

Kooperation mit Strahlentherapie sinnvoll

HPV-Impfung nach Zervixkarzinom

Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist weiterhin unklar (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2022).

Es liegen mittlerweile positive Daten zum Nutzen der HPV-Impfung nach Konisation bei Dysplasie (CIN 2+) zur Absenkung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs vor [26].

Auswertungen von Studienpopulationen aus den Phase-III-Zulassungsstudien beider HPV-Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) zeigen einen Schutz vor Wiedererkrankung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion, aber vor der CIN-Erkrankung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) zeigte sich eine um 46 % geringere Wiedererkrankungsrate an Genitaldysplasien/Kondylomen bzw. eine um 64,9 % geringere Rate für CIN 2+ [27]. Als möglicher Grund könnte die fehlende Immunkompetenz der Patientinnen vermutet werden. Nach operativer Therapie der Dysplasie besteht ein Rezidivrisiko von ca. 5 %. Dieses Risiko lässt sich aber durch die impfduzierte Immunität um mehr als 50 % reduzieren [26].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn die HPV-Impfung eine Woche nach Konisation gegeben wurde, mit einer Verringerung des Rezidivrisikos von 7,2 % (Placebo) auf 2,5 % (Impfgruppe) [26]. Bei allen CIN-Rezidivpatientinnen wurde ein positiver HR-HPV-Befund nach Konisation nachgewiesen [27].

Eine Impfung nach Dysplasie bzw. nach Therapie einer Dysplasie wird vor diesem Hintergrund, wenn auch mit deutlich geringeren Erfolgsraten, als mögliche Option gesehen – eine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenkassen besteht nicht.

HPV-Problem
Patientin erklären

Informationsdefizite

Eine genitale Krebserkrankung, insbesondere der Verlust der Gebärmutter oder Vulva, kann das weibliche Selbstwertgefühl schwer beeinträchtigen. Gezielte Aufklärung und Information, insbesondere über Fragen der Sexualität, können negative psychische Folgen verhindern helfen. Insbesondere sollte auf die Möglichkeit leichtgradiger postkoitaler Blutungen hingewiesen werden, da bei fehlender Information mit diesen Symptomen die Angst vor einem Rezidiv verbunden wird. Folgestörungen nach operativer und/oder strahlentherapeutischer sowie zytostatischer Therapie sind zu erörtern.

Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender

Große Bedeutung haben die Selbsthilfegruppen erlangt, über deren Kontaktadressen die Patientinnen informiert werden sollten.

Das Tumorzentrum München hat bereits in den ersten Jahren seines Bestehens einen Nachsorgekalender eingeführt, der durch die primär behandelnde Klinik oder den primär behandelnden niedergelassenen Arzt ausgestellt werden soll, jedoch auch später noch jederzeit nachträglich angelegt werden kann. In den Nachsorgekalender werden die individuellen Tumordaten des Patienten und die im Verlauf der Nachsorge erfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingetragen. Ein so geführter Nachsorgekalender unterstützt die Kommuni-

kation zwischen den an der Betreuung des Patienten beteiligten Ärzten und stellt auch für die Patientin eine Dokumentation der durchgeführten Maßnahmen dar. Dem betreuenden Arzt bietet ein sorgfältig geführter Kalender eine unschätzbar wertvolle schnelle Transparenz und Kommunikation, ohne sich durch Stapel von Briefen und Befundberichten kämpfen zu müssen. Die Patientin kann in einem separaten Feld wichtige Fragen für das nächste Nachsorgetreffen vermerken.

Spätestens mit der Ausstellung des Kalenders ist die Patientin über die Inhalte der Krebsregistrierung in Bayern zu informieren, die im Anfangsteil des Kalenders erklärt wird. Grundlage hierfür ist nunmehr das im Jahr 2013 vom Bundestag verabschiedete Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG). Laut Bayerischem Krebsregistergesetz (BayKRegG) vom März 2017 bzw. der Verordnung über die Durchführung vom Juni 2018 werden die Primär- und Nachsorgedaten weiterhin an die zuständige Regionalstelle (bisherige Tumorregister) gemeldet, dort überprüft und an die Zentralstelle Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung (ZKFR) am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) weitergeleitet. Die Meldung der Erstdiagnose und Nachsorgedaten ist für medizinische Einrichtungen verpflichtend und wird von den Krankenkassen vergütet. Die Patientin sollte auf einer gewissenhaften, vollständigen und leserlichen Führung des Nachsorgekalenders durch den nachsorgenden Arzt bestehen. Falls im Rahmen einer langjährigen Erkrankung ein Folgekalender ausgestellt werden muss, sollte die Nummer des Erstkalenders übertragen und die Nummer des Folgekalenders gestrichen werden.

Bezugsquelle für den Nachsorgekalender:

Bayerische Landesärztekammer

Mühlbauerstraße 16

81677 München

Tel.: 089 4147-209

Rehabilitation

Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden. Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungieren in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden. Eine weitere Aufgabe von Rehabilitationsmaßnahmen ist die Beeinflussung des Lebensstils durch Beratung und Anleitung u. a. zu Sport und Bewegung und gesunder Ernährung. Dazu gehören auch psychosoziale Beratung und Intervention und Beratung zu Sinnhaftigkeit und Effektivität komplementärmedizinischer Maßnahmen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Aivazova-Fuchs hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenersatzungen von Novartis erhalten. H. Sommer und A. Scharl geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Wenderlein JM (1983) Das Rehabilitationsgespräch in der Gynäkologie. In: Prill HJ, Langen D (eds) Der psychosomatische Weg zur gynäkologischen Praxis. Schattauer, Stuttgart New York: 96–102
- 2 Schröck R, Böhm HM, Lerch J et al (1997) Praktischer Umgang mit häufigen Sinnfragen bei der Therapie und Nachsorge von Frauen mit Brustkrebs, Aktuelle adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. In: Siebert W (ed) Aktuelle adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. Marseille, München: 73–87
- 3 Verres R (1995) Vom Handlungsdruck zur Begleitung in die innere Ruhe. Dtsch Ärztebl 51/52: B2580–2583
- 4 Kleeberg UR (1994) Behandlung von Krebspatienten in der Praxis, Cancer Care 1: 10
- 5 Frankl VE (1998) Ärztliche Seelsorge, Grundlagen der Logotherapie und Existenzanalyse. 7. Auflage, Fischer, Frankfurt am Main
- 6 Beckmann MW, von Minkwitz G, Pfisterer J et al (2003) Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO): Nachsorge beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen – „To follow-up oder not to follow-up“. Geburtsh Frauenheilk 63: 725–30
- 7 Schilling G, Ernst L (2023) Körperliche Langzeitfolgen von Krebserkrankungen. Forum 2023 – 38: 194–200
- 8 Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P et al (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. Prax Klin Verhaltensmed Rehabil 45: 73–81
- 9 Elit L, Fyles AW, Devries MC et al (2009) Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 114(3): 528–35
- 10 Gonzales Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al (2005) Long-Term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 97: 828
- 11 Sommer H, Aivazova-Fuchs V, Anthuber C (2020) Nachsorge. in: Gallwas J, Kolben M (Hrsg) Manual Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag München: 92–9
- 12 Maaike HM, Planchamp F, Baldwin P et al (2023) European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. Int J Gynecol Cancer 33(7): 1023–43
- 13 Rimel BJ, Ferda A, Erwin J et al (2011) Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. Obstet Gynecol 118(3): 548–53
- 14 Roth SL (1993) Das Zervixkarzinom. In: Roth SL, Böttcher H (Hrsg) Gynäkologische Strahlentherapie, Enke, Stuttgart: 14–38
- 15 Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I et al (2011) Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomized controlled trial. BMJ 343: d5326
- 16 Baumeister R et al (2009) S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme Langfassung (AWMF)
- 17 Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS et al (2013) Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol 129(1): 222–8
- 18 Dayan JH, Ly CL, Kataru RP et al (2018) Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. Annu Rev Med 69: 263–76
- 19 Rauthe G (1997) Management of reactions and complications following radiotherapy. In: Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation oncology, In: Vahrson (ed.), Radiation oncology of gynecological cancers. Springer, Berlin New York: 433–54
- 20 Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA (2017) Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? Gynecol Oncol 147: 597–600
- 21 Rieger C (Hrsg) (2014) Manual Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie. Zuckschwerdt Verlag München
- 22 Heußner P, Bessler M, Dietzfelbinger H et al (Hrsg) (2002) Manual Psychoonkologie. Zuckschwerdt Verlag München
- 23 Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C et al (2011) Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev (12): CD009508
- 24 Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P et al (2013) The role of PET/CT in the management of cervical cancer. AJR Am J Roentgenol 201(2): 192–205
- 25 Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR et al (2010) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. Clin Chem 56(6): e1–48
- 26 Wang AC, Wang YY, Chen MC (2004) Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. Urology 63(1): 61–6
- 27 Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with highgrade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Gynecol Oncol 130(2): 264–8

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. V. Aivazova-Fuchs
Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. C. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. S. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. F. Bergauer
Dysplasie München
Nymphenburgerstraße 77, 80636 München

Dr. med. F.-F. Bitto
MIC-Zentrum München
Terminalstraße Mitte 18, München-Flughafen

Dr. med. T. Blankenstein
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80339 München

Dr. med. I. Bohlmann
Dysplasie München
Nymphenburgerstraße 77, 80636 München

PD Dr. med. K. Borm
RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. M. Brandlhuber
Klinik für Radiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. H. Bronger
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. A. Burges
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. D.-M. Burgmann
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. S. Corradini
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. B. Czogalla
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Dettmar
Pathologie München-Nord
Ernst-Platz-Straße 2, 80992 München

Dr. med. S. Dewes
Radioonkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. D. Dian
Gyn-munich GbR
Leopoldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. M. Eßer
Dysplasie München
Nymphenburgerstraße 77, 80636 München

Dr. med. S. Frangini
Frauenklinik
München Klinik Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. med. A. Frank
Pranner15
Prannerstraße 15, 80333 München

Dr. med. S. Fürst
Gynäkologie am Odeonsplatz
Theatinerstraße 29, 80333 München

Dr. med. A. Gaasch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. rer. biol. hum. K. Halfter
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Hantschmann
Kreisklinik Altötting
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Dr. med. I. Himsl
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. med. C. Höß
Maria-Theresia-Straße 3a, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Kolben
Praxis für Frauengesundheit
Bahnhofstraße 9, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. T. Kolben
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Kurz
Klinik MedNord
Heidemannstraße 5b, 80939 München

Dr. med. J. Lammert
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

O. Larionov
Gynäkologie und Geburtshilfe
Helios Amper-Klinikum Dachau
Krankenhausstraße 15, 85221 Dachau

Prof. Dr. med. H. Lindner
Klinikum Ingolstadt
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Dr. med. B. Löhrs
Frauenklinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84036 Landshut

Dr. med. E. Maier
Belgradstraße 61, 80796 München

Prof. Dr. med. D. Mayr
Pathologisches Institut
der Universität München
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. F. S. Oduncu
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München

Dr. med. M. Panzer
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Prof. Dr. med. M. Pölcher
Frauenklinik
Rotkreuzklinikum München
Taxisstraße 3, 80637 München

Dr. rer. biol. hum. M. Rottmann
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. P. Schaffer
Filialpraxis Oberaudorf
MVZ RoMed
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. A. Scharl
Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. A. Schlesinger-Raab
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. habil. E. Schmoeckel
Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. med. C. Scholz
Frauenklinik
München Klinik Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. rer. biol. hum. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. L. Schüttrumpf
Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. C. Seifert
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Sinz
Dysplasie München
Nymphenburger Straße 77, 80636 München

Prof. Dr. med. habil. H. Sommer
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80339 München

Dr. med. T. Starrach
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

A. Teoman
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. med. F. Trillsch
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Tzschaschel
Dysplasie München
Nymphenburger Straße 77, 80636 München

Prof. Dr. med. T. Weißenbacher
MIC-Zentrum München
Terminalstraße Mitte 18, 85356 München-Flughafen

Krebsberatungsstellen – eine Auswahl von Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE
Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE
Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
80336 München
Tel.: 089/4400-53344
Fax: 089/4400-53354
E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: <https://www.ccc-muenchen.de/patienten/ernaehrung/5371647c69115fca>

2. Der Blog des Tumorzentrums „Wissen gegen Krebs“ – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs“ informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sterneköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.

<http://news.tumorzentrum-muenchen.de/>

3. Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.
Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) und
Sarah Schuster, M. Sc., Psychologin
Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07
80336 München
Tel.: 089/4400-53351
Fax: 089/4400-53354
E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.ccc-muenchen.de/patienten/krebsberatungsstelle/3f9ac901e5314af9>
Auf der Homepage der Krebsberatungsstelle des Tumorzentrums München finden Sie zudem die Verlinkung zu einer individuellen Suche nach psycho-sozialen/psycho-onkologischen Beratungsangeboten im Raum München/Oberbayern.

4. Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisiko zu senken.

Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
Pettenkofersstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.31
80336 München
Tel.: 089/4400-57417
Fax: 089/4400-53354
E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.ccc-muenchen.de/patienten/komplementaermedizin/765f5d0ab9bb87ef>

5. AG „Komplementärmedizin“

Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
<https://www.ccc-muenchen.de/arzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin/8e41909aa52deada>

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. Komplementärmedizinische Sprechstunde

**an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München**

Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-4511
Fax: 089/4140-4882
E-Mail: radonk@mri.tum.de
Homepage: <http://radioonkologie.mri.tum.de/de/patienten/ambulanzen-sprechstunden>

2. Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)

**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München**

Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-9408
Fax: 089/4140-4912
E-Mail: zigg@mri.tum.de
Homepage: <http://www.frauenklinik.mri.tum.de/de/behandlungsschwerpunkte/naturheilverfahren>

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Standort Nordwest (O2 Tower München)

Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C), 3. Stock
80992 München
Tel.: 089 / 289-24441
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Zentrum (Klinikum rechts der Isar) Präventionszentrum

Ismaninger Straße 22, Bau 523, 1. Stock

81675 München

Tel.: 089/4140-6774

E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Südwest Zentrum für Kardiologie (am Klinikum Starnberg)

Oßwaldstraße 1, EG

82319 Starnberg

Tel.: 089 / 4140-6775

E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Homepage: <http://www.ccc-muenchen.de/patienten/beratungsangebote/bewegung/701eee88d60d3b37>

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. Psychoonkologische Beratung im CCCM:

Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)

Medizinische Klinik und Poliklinik III/

Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Leitung: Dr. med. Friederike Mumm

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 089/4400-74919

E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

Homepage: <https://www.lmu-klinikum.de/ccm/patientenportal/interdisziplinares-zentrum-fur-psycho-onkologie-izpo/451f3f428f14ab55>

2. Funktionsbereich Psychosoziale Onkologie

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Dinkel

Langerstraße 3

81675 München

Tel.: 089/4140-4341

E-Mail: psychosomatische-ambulanz@mri.tum.de

Homepage: <https://www.psychosomatik.mri.tum.de/de/behandlungsschwerpunkte/psychoonkologie>

Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“

- 1. Ernährungsberatung für onkologische Patienten**
Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
Klinikum der Universität München
in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel.: 01525-4847892
E-Mail: ernaehrungsmedizin@med.uni-muenchen.de
Tel.: 089/4400-75246
Homepage: www.lmu-klinikum.de/ccc/patientenportal/ernaehrungsberatung/8e9697039a2fb234
- 2. Ernährungsteam Klinikum rechts der Isar der TU München**
Prof. Dr. Marc Martignoni und Dr. Alexander v. Werder
Andrea Jaworek, M.Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin, Ernährungsberaterin/DGE
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-5021
E-Mail: ernaehrungsteam@mri.tum.de
Homepage: <https://www.mri.tum.de/ernaehrungsteam>
- 3. Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKfZ)**
Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
Weihenstephaner Berg 1
85354 Freising
Tel.: 08161/71-2001
E-Mail: ekfz@tum.de
Homepage: <https://www.ekfz.tum.de>

Beratungsstellen zum Thema „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“

- 1. Sprechstunde für familiären Brust- und Eierstockkrebs**
am Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 19, 1. OG
81675 München
Tel.: 089/4140-6751 oder 7406
E-Mail: turi@mri.tum.de
- 2. Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs am LMU Klinikum**
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München, Ebene 0, Würfel IK
Tel.: 089/4400-77572, Fax: 089/4400-77573
E-Mail: fr.genetik@med.uni-muenchen.de