

# Bericht von der 36. Jahrestagung der »Society of Gynecologic Oncologists«

R. Lellé

Im März 2005 fand die 36. Jahrestagung der »Society of Gynecologic Oncology« ([www.sgo.org](http://www.sgo.org)) in Miami, Florida statt. Das Tagungsmotto lautete »Dedicated to Compassionate Care ... Every Step of the Way«.

Hier traf sich die Gruppe der amerikanischen Gynäkologen, die in einem streng kontrollierten dreijährigen »Fellowship« zu onkologischen Spezialisten weitergebildet wurden und die sich ausschließlich auf die Behandlung maligner Erkrankungen im Bereich des Beckens konzentrieren. Die Ausbildung des gynäkologischen Onkologen umfasst nicht nur die in Deutschland übliche gynäkologische Chirurgie, sondern alle Aspekte der Krebsbehandlung im Beckenbereich, einschließlich abdominalchirurgischer und urologischer Eingriffe sowie die chemotherapeutische Behandlung.

Earle et al. (Abstract 1) zeigten, dass ältere Frauen mit Ovarialkarzinom, die von einem gynäkologischen Onkologen behandelt wurden, eine signifikant bessere Prognose hatten. In den Niederlanden, wo ebenso wie in den USA das Berufsbild des gynäkologischen Onkologen existiert, erwies sich das Hinzuziehen des Spezialisten bei Ovarialkarzinomoperationen als prognostischer Faktor (Engelen et al., Abstract 76). Der Tumor wurde häufiger vollständig entfernt bei verbesserten Überlebensraten.

## Präneoplasien

### CIN-Diagnose

Bei Patientinnen mit unklaren Abstrichen, also der Gruppe »ASCUS« nach

der amerikanischen Bethesda-Klassifikation – findet sich ein Anteil von 41% HPV-High-risk-positiver Abstriche im Hybrid-Capture-II-Test (Stany et al., Abstract 71). Hierzu waren 40.524 unklare Abstriche ausgewertet worden, entsprechend einem ASCUS-Anteil von 7%. Es erweist sich als kostengünstige Vorgehensweise, nur diejenigen Patientinnen mit positivem Testergebnis durch Kolposkopie und Gewebeentnahme eingehender zu untersuchen.

Wright et al. (Abstract 5) untersuchten Patientinnen im Alter von 18 Jahren und jünger, bei denen zytologisch leichtgradige (LSIL) oder höhergradige (HSIL) Dysplasien vermutet wurden. Bei den Nachuntersuchungen nach 24 Monaten hatten immerhin 22,2% der LSIL-Gruppe und 57,9 % der HSIL-Gruppe höhergradige Zervixläsionen (CIN2 oder höher bzw. AIS).

Selbst die histologische Diagnose kann keinen Goldstandard darstellen. So sind sich unterschiedliche Pathologen bei CIN1-Befunden in 52% uneinig. Deshalb werden neue Marker für die CIN-Diagnose gebraucht.

Die HPV-Testung ist hierfür nur dann brauchbar, wenn sie negativ ausfällt, da dann eine Dysplasie sehr unwahrscheinlich ist. Bei der hohen Rate HPV-High-risk-positiver Frauen – in Screeningkollektiven von bis zu 40% – ist ein positives Testresultat nicht hilfreich.

### HPV-Impfung

Kevin A. Ault aus Iowa berichtete über den neuesten Stand der Entwicklung der HPV-Impfung. Eine flächendeckende Impfung junger Frauen – möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr – hätte dramatische Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit. Man geht

weltweit von 500.000 Patientinnen aus, die jährlich an einem Zervixkarzinom erkranken. 250.000 sterben an der Erkrankung. 70% der Erkrankungen sind mit HPV 16 und 18 assoziiert.

Im Jahre 2002 war im New England Journal of Medicine über die Impferfolge mit virusähnlichen Partikeln (VLP = »virus like particles«) berichtet worden. Diese sind vom L1-Hüllprotein des HPV abgeleitet. Die Vierjahresergebnisse dieser Studie zeigen 24 CIN-Fälle (davon 12 als CIN2 bzw. CIN3) gegenüber keinen Erkrankungen im Impfkollektiv.

Demnächst werden die ersten Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit einem quadrivalenten Impferum in Lancet Oncology veröffentlicht werden. Das Impferum ist gegen die HPV-High-risk-Typen 16 und 18 gerichtet, aber auch gegen die Low-risk-Typen 6 und 11, die für die Entstehung von Condylomata acuminata verantwortlich gemacht werden.

### CIN-Behandlung

Denny et al. (Abstract 109) integrierten eine Untersuchung auf HPV-High-risk-DNS mit Hilfe des Hybrid-Capture-II-Tests erfolgreich in ein Krebsvorsorgeprogramm in Cape Town in Südafrika, nahmen dazu allerdings eine erhebliche Überbehandlung in Kauf. Untersucht wurde ein Kollektiv zwischen 35 und 65 Jahren. Alle HPV-High-risk-Patientinnen wurden durch Kryotherapie behandelt ebenso wie alle Patientinnen mit Dysplasieverdacht nach Anwendung von Essigsäure – ohne kolposkopische Zusatzuntersuchung. Im Vergleich zu einem Beobachtungsarm wurde der Anteil von CIN2/CIN3-Fällen nach sechs Monaten bei Behandlung nach HPV-Testung um 78% redu-

ziert und nach Inspektion der Zervix um 39%.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung zeigte sich, dass eine »Loop Electrical Excision Procedure« (LEEP)-Konisation analog zur Messerkonisation häufig nicht sinnvoll ist und zu einer unnötigen Resektion gesunden Gewebes führt (Engle et al., Abstract 205). Demnach sollte eine LEEP-Konisation bei Frauen unter 22 Jahren auf jeden Fall vermieden werden. Erst bei Frauen über 35 Jahren ergab sich eine klarere Indikation, sofern kein Kinderwunsch mehr besteht. Ansonsten sollte die Entfernung eines Konus nur bei positiver endozervikaler Kürettage beziehungsweise bei nicht vollständig einsehbarer Übergangzone in Betracht gezogen werden.

Brockmeyer et al. (Abstract 122) untersuchten die Langzeitergebnisse bei 351 Patientinnen, bei denen eine Zervixdysplasie mittels LEEP-Schlinge behandelt worden war, 60% davon wegen höhergradiger Läsionen (CIN2 oder 3). Hierbei fand sich eine überraschend hohe Rezidivrate von 48,1%. 64% der Rezidive ereigneten sich innerhalb der ersten acht Monate und 75% innerhalb des ersten Jahres. In der multivariaten Analyse wurden folgende Risikofaktoren identifiziert: Alter (je älter die Patientin, desto höher das Rezidivrisiko), Immunsuppression und positive endozervikale Ränder.

## Zervixkarzinom

### Villoglanduläres Karzinom

Wright et al. (Abstract 178) stellten eine Serie von 24 Patientinnen mit villoglandulärem Zervixkarzinom zusammen. Bei der initialen Evaluation hatten acht Patientinnen gleichzeitig ein Adenocarcinoma in situ, drei eine CIN und eine Patientin ein adenosquamöses Karzinom. Bei der Untersuchung des Hysterektomiepräparats war bei vier Patientinnen (17%) ein Adenokarzinom vorhanden. Eine weitere Patientin hatte gleichzeitig ein Endometrium-

karzinom. Bei einer dieser Patientinnen mit gleichzeitigem Adenokarzinom bestand eine pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung. Alle 24 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erhebung rezidivfrei. Die Autoren folgern, dass eine Konisation ausnahmsweise zur Behandlung eines villoglandulären Zervixkarzinoms ausreicht, dass jedoch aufgrund gleichzeitig auftretender Adenokarzinome jede konservative Behandlung sorgfältig überlegt werden muss.

### Trachelektomie

Plante et al. (Abstract 48) führten eine retrospektive Untersuchung bei 72 Patientinnen nach radikaler Zervixresektion (Trachelektomie) sowie laparoskopischer Lymphonodektomie durch. Bei 31 Frauen war es zu 50 Schwangerschaften gekommen, die überwiegend komplikationslos verliefen.

### Radikale Hysterektomie

Ueland et al. (Abstract 119) analysierten 290 Patientinnen, bei denen eine radikale Hysterektomie in einem Zeitraum zwischen 1965 und 2002 durchgeführt wurde. Der Anteil von Adenokarzinomen nahm nach 1995 im Vergleich zu vor 1975 von 3,1 auf 34% zu. Dies hatte jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Überlebensraten. Die Häufigkeit von intraoperativen Ureterläsionen (< 2%), intraoperativen Blasenverletzungen (< 1%) und postoperativen Harnfisteln (< 1%) nahm im Vergleich zur Zeit vor 1985 signifikant ab und blieb auf dem oben angegebenen niedrigen Niveau.

Wenn paraaortale Lymphknotenmetastasen vorliegen, hat eine radikale Hysterektomie keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen (Lim et al., Abstract 120). Dagegen traten im hysterektomierten Kollektiv häufiger Komplikationen auf.

### Chemotherapie

Eine Phase-II-Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivie-

rendem Zervix- oder Endometriumkarzinom (Secord et al., Abstract 10) zeigte eine akzeptable Toxizität bei wöchentlicher Gabe von Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) mit einer Ansprechrate von 33% (2x komplette Remission, 7x partielle Remission). Die Ansprechraten waren beim Endometriumkarzinom besser (54%) als beim Zervixkarzinom (14%).

## Endometriumkarzinom

### Konservative Behandlung

Fino et al. (Abstract 47) berichteten über 18 Patientinnen, die uteruserhaltend behandelt worden waren. Zuvor wurde versucht, durch Kernspintomografie eine Myometriuminfiltration beziehungsweise eine über den Uterus hinausgehende Ausbreitung auszuschließen. Die Patientinnen erhielten 160 mg Megestrolazetat pro Tag per os. Nach vier und nach sechs Monaten wurde jeweils eine Kontrollabrasio durchgeführt. Bei sieben Patientinnen erfolgte schließlich eine Hysterektomie. Alle 18 Patientinnen waren krankheitsfrei. In ausgewählten Fällen scheint ein solches fertilitätserhaltendes Vorgehen vertretbar.

### Tumorzellverschleppung

Eine Verschleppung von Tumorzellen in die Bauchhöhle (Stadium nach FIGO IIIA) findet durch die Tuben statt (Gold et al., Abstract 102). Dies zeigt eine Untersuchung an Patientinnen nach Tubensterilisation im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv. Dagegen scheint die Adnexmetastasierung über einen lymphogenen oder hämatogenen Weg zu erfolgen.

### Lymphknoten

Lutman et al. (Abstract 20) zeigten eine Korrelation zwischen der Zahl der entfernten pelvinalen Lymphknoten und der Überlebensrate. Dieser Effekt hängt einerseits mit einer exakteren Stadieneinteilung zusammen, möglicherweise aber auch mit der Resektion okkult

Metastasen. Es wird empfohlen, dass mindestens 12 pelvine Lymphknoten entfernt beziehungsweise untersucht werden.

Bei makroskopischem Befall der Lymphknoten, also im Stadium FIGO IIIC, sollte der Versuch gemacht werden, diese Tumoren vollständig zu entfernen, da dies vermutlich einen günstigen therapeutischen Effekt hat (*Havrilesky et al.*, Abstract 21). In 78% der Fälle war eine vollständige Tumorsektion möglich.

#### Nachbestrahlung

Eine sehr große retrospektive Studie zeigt, dass Patientinnen im Stadium nach FIGO IC und II eindeutig nicht von einer Bestrahlung profitieren (*Straughn et al.*, Abstract 40). Hierbei waren 10.726 Patientinnen untersucht worden. 26,3% hatten eine Bestrahlung erhalten. Bei 39,6% war eine Lymphknotenentfernung erfolgt.

#### Rezidive

In ausgewählten Fällen kann bei Patientinnen mit einem Beckenrezidiv eines Endometriumkarzinoms an eine lokale – nicht exenterative – Resektion des Rezidivs gedacht werden (*Awtrey et al.*, Abstract 22). Die Prognose nach der Operation ist hierbei allein von der Größe des Resttumors abhängig.

Eine routinemäßige zytologische Untersuchung der Vagina im Rahmen der Nachsorge erscheint nicht kosteneffektiv zu sein (*Cooper et al.*, Abstract 72). 84% der Rezidive wurden nicht zytologisch identifiziert. Rechnerisch müssten 2.803 Abstriche untersucht werden, um fünf Patientinnen mit asymptomatischem Vaginalrezidiv zu entdecken.

*Huh et al.* (Abstract 41) stellten eine der größten retrospektiven Studien von Patientinnen mit isolierten Vaginalrezidiven vor. In einem Zeitraum von 1975 bis 2002 wurden an sieben Institutionen 69 Patientinnen behandelt. Die Ergebnisse der Strahlentherapie waren

ResttumorgroÙe (mm)	n	Mediane Überlebenszeit (Monate)
0	47	> 70
1–5	41	56
6–10	67	47
11–20	17	31
> 20	93	28

sehr gut: 81% der Patientinnen wurden geheilt. In diesem Zusammenhang muss man die Rolle einer primären adjuvanten Bestrahlung in Frage stellen.

## Ovarialkarzinom

### Überlebensraten

*Chan et al.* (Abstract 4) aus Stanford analysierten die Überlebensraten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom anhand der großen amerikanischen SEER-Datenbank. Drei Zeiträume wurden miteinander verglichen: 1988–1991, 1992–1996 und 1997–2001. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Fünfjahresüberlebensraten für Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom (33, 45 und 53%) sowie für Patientinnen mit Keimzelltumoren (89, 95 und 98%), nicht dagegen für Patientinnen mit klarzelligen Karzinomen (59, 61 und 64%), Sarkomen (16, 18 und 20%) sowie Keimstrangtumoren (85, 86 und 84%).

### Primäre Operation

Bei Ovarialkarzinomen im Stadium IIIC ist die optimale primäre Tumorsektion immer noch das vordringliche Ziel. *Aletti et al.* aus der Mayoklinik in Rochester (Abstract 89) demonstrieren an einem Kollektiv von 194 Patientinnen eindrucksvoll den Einfluss der radikalen Tumorreduktion auf die

Fünfjahresüberlebensrate bei der Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms. Je mehr Tumor entfernt wird, desto besser ist die Überlebensrate. *Chi et al.* (Abstract 56) dokumentierten bei 265 Patientinnen die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse.

Eine internationale prospektiv randomisierte Studie – auch unter Beteiligung deutscher Zentren – zeigte, dass nach optimaler Tumorsektion eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie günstiger ist als eine ausschließliche Resektion vergrößerter Lymphknoten (*Panici et al.*, Abstract 2). Durch die systematische Lymphknotenentfernung wurde das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Erwartungsgemäß waren die Operationszeiten signifikant länger und die Transfusionsraten höher.

Bei der primären Operation eines Ovarialkarzinoms mit rektosigmoidaler Resektion und primärer Reanastomose kann die Anlage eines schützenden Ileostomas auch nachteilig sein (*Mourton et al.*, Abstract 14). Während Patientinnen ohne Ileostoma eine akzeptable Morbidität hatten, litten 25% der Ileostoma-Patientinnen unter Komplikationen wie Kurzdarmsyndrom mit der Notwendigkeit einer frühzeitigeren Rückverlagerung oder Inkarzeration beziehungsweise Prolaps der Dünndarmschlinge.



Tabelle 2

Empfehlungen für die Entscheidung zur sekundären Operation bei rezidivierendem Ovarialkarzinom (nach Chi et al.)

Krankheitsfreies Überleben (Monate)	Singuläre Rezidivlokalisation	Multiple Rezidivlokalisationen	Peritonealkarzinose
6–12	ja	fraglich	nein
12–30	ja	ja	fraglich
> 30	ja	ja	ja

Winter et al. (Abstract 18) befassten sich mit der Rolle der Tumorreduktion bei 364 Patientinnen im Erkrankungsstadium IV. Es sollte versucht werden, zumindest einen Resttumor von unter vier Zentimetern zu erzielen. Ultraradikale Eingriffe sollten nur durchgeführt werden, wenn es dadurch möglich ist, den gesamten Tumor makroskopisch vollständig zu entfernen.

#### Sekundäre Tumorreduktion

Chi et al. (Abstract 3) vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York analysierten 156 sekundäre Tumorreduktionen bei rezidivierendem Ovarialkarzinom, die in einem Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt wurden. Es zeigte sich, dass solche Operationen nur sinnvoll sind, wenn ein Resttumor von maximal 0,5 cm zurückbleibt. Die in Tabelle 2 aufgeführten Empfehlungen für die Entscheidung zur sekundären Operation wurden abgeleitet.

Isolierte Lymphknotenrezidive lassen sich in der Regel entfernen. Bei 19 von 20 solcher Patientinnen erreichten Santillan et al. (Abstract 134) eine komplette Resektion mit einer Fünfjahresüberlebensrate ab Primärdiagnose von 64% und einem medianen Überleben von 35 Monaten (zwischen 22 und 49 Monaten) ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose.

#### Interventionslaparotomie

French et al. von der Universität Virginia (Abstract 188) analysierten ein Kol-

lektiv von 98 Patientinnen, die primär chemotherapeutisch behandelt wurden. Bei der anschließenden Operation konnte bei 84 Patientinnen eine optimale Tumorreduktion erzielt werden. In einem Vergleichskollektiv von Patientinnen, die entsprechend der üblichen Standardtherapie primär operiert wurden, war lediglich in 54% eine optimale Tumorreduktion möglich.

#### Systemische Therapie

Wenn man die Zahl der Zyklen der üblichen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel von sechs auf acht Zyklen erhöht, so bewirkt dies keinen Therapievorteil (Dizon et al., Abstract 101).

Patientinnen mit muzinösem Ovarialkarzinom scheinen schlechter auf eine platinhaltige Chemotherapie anzusprechen als Patientinnen mit anderen epithelialen Typen (Villega et al., Abstract 247). Eine Behandlung mit 5-Fluorouracil bietet jedoch keine Alternative und führt zu noch schlechteren Behandlungsergebnissen als die Platinbehandlung.

Topotecan in einer einmaligen wöchentlichen Dosierung von 4 mg/m<sup>2</sup> zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms hat sich bewährt (Safra et al., Abstract 249). In einem kleinen Kollektiv von 13 Patientinnen wurde viermal ein vollständiges Ansprechen erreicht und dreimal ein partielles Ansprechen bei jeweils vertretbarem Nebenwirkungsspektrum.

Gordinier et al. (Abstract 11) stellten fest, dass bei stark vorbehandelten Patientinnen die orale Gabe von Thalidomid (200 mg täglich) die gleiche Aktivität zeigt wie eine intravenöse Monotherapie. Bei 53% der mit Thalidomid behandelten Patientinnen kam es zu einem Abfall des Ca125-Wertes um mehr als 50% im Vergleich zu nur 13% der Patientinnen, die chemotherapeutisch behandelt wurden.

## Mammakarzinom

Bei Sentinellymphknotenbiopsien ist die Bedeutung einer Lernkurve für den einzelnen Chirurgen bestens dokumentiert. So sind mindestens 20 Sentinellymphknotenbiopsien erforderlich, bevor die angestrebte Rate von 5% falsch-negativen Befunden erreicht wird. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass sogar der monatlichen Operationsfrequenz eine wichtige Rolle zukommt.

#### Zusammenhänge mit gynäkologischen Malignomen

Manuel et al. (Abstract 63) untersuchten die Daten von 1.992 Patientinnen, die im Anschluss an die Diagnose eines Mammakarzinoms ein Korpuskarzinom entwickelten. Hier fanden sich signifikant häufiger papillär seröse Endometriumkarzinome und Sarkome, also Subtypen, die mit einer ungünstigeren Prognose einhergehen als endometrioides Endometriumkarzinome. Man vermutet, dass zwischen Mammakarzinomen und den genannten Subtypen eine genetische Verbindung besteht.

Eine weitere Arbeit befasste sich mit dem gemeinsamen Auftreten von Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen (Liou et al., Abstract 64). Die zweite Erkrankung trat im Mittel nach 56 beziehungsweise 58 Monaten auf. Offenbar spielt es für die Prognose der Patientinnen eine Rolle, in welcher Reihenfolge die beiden Erkrankungen auftreten. Bei der Abfolge Ovarialkarzinom gefolgt von einem Mammakarzinom finden sich häufiger die Sta-

dien I und II für das Ovarialkarzinom, und die Prognose ist insgesamt besser als bei Patientinnen, bei denen zuerst ein Mammakarzinom und später ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde.

## Sonstige Beiträge

### *Karzinome bei sehr jungen Frauen*

Bei Frauen bis 25 Jahre sind Zervixkarzinome und Ovarialkarzinome die häufigsten Krebserkrankungen im gynäkologischen Bereich (You et al., Abstract 239). Schließt man Borderline-Tumoren des Ovars aus, dann sind Plattenepithelkarzinome der Zervix die am häufigsten auftretende Krebserkrankung. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines zytologischen Screeningprogramms auch in dieser Altersgruppe.

### Literatur

Beim Verfasser

*Anschrift für die Verfasser:*

Univ.-Prof. Dr. Ralph J. Lellé, MIAC

Frauenklinik

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

48149 Münster

E-Mail [info@lellenet.de](mailto:info@lellenet.de)

