



# Manual

der Gynäkologischen  
Onkologie      **Stand: 2023**



# Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In gewohnter Weise möchten wir Ihnen mit dieser aktualisierten Ausgabe wieder den bestmöglichen klinisch relevanten Leitfaden für Ihren beruflichen Alltag an die Hand geben.

Aufgrund einer Vielzahl an klinisch relevanten Studien zu den einzelnen Tumorentitäten wurden alle Kapitel grundlegend überarbeitet. Die größten Änderungen finden Sie beim Endometriumkarzinom, wo mit der molekularpathologischen Risikoklassifikation de facto eine ganz neue therapeutische Einteilung erfolgte. Aber auch der immer breitere Einsatz der Immuntherapeutika – allen voran die Checkpoint-Inhibitoren – bei den unterschiedlichsten Tumorentitäten stellt eine wichtige Neuerung dar. Darüber hinaus finden vollkommen neue Substanzklassen – wie die „Antibody-Drug-Conjugates“, die sich insbesondere beim Mammakarzinom sehr schnell etablieren konnten – erstmals Erwähnung. Damit Sie sich bei Bedarf jederzeit tiefer in diese Änderungen einlesen können, finden Sie immer eine direkte Zitierung der Schlüsselstudien als „Quick-Link“ zu weiterführenden Literaturstellen.

Besonderer Dank gebührt an dieser Stelle einerseits allen Autor:innen für die rasche und kompetente Überarbeitung der Kapitel und Integration der neuesten Literatur und wichtigsten Daten und andererseits natürlich der Pharmaindustrie, ohne deren Unterstützung die Umsetzung dieses Projekt nicht möglich wäre.

In diesem Sinne wünschen wir Ihnen viel Spaß beim Lesen der wichtigsten Aktualisierungen und viel Erfolg bei der Behandlung Ihrer Patientinnen!

Für die AGO:

*Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm*

Präsident der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG

*OA Dr. Christian Schauer*

Past Präsident der AGO

Februar 2023

Sie finden dieses Manual auch auf unserer neuen Homepage:  
[www.ago-austria.at](http://www.ago-austria.at)

Zugang zu den Sponsoreninformationen mit Passwort: AGO\_Manual

**Anzeige**

## Autorinnen und Autoren

- Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Stefanie **Aust**,  
Medizinische Universität Wien
- Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup>  
Dr.<sup>in</sup> Vesna **Bjelic-Radasic**,  
Medizinische Universität Graz
- OA Priv.-Doz. Dr. Gerhard **Bogner**, MSc,  
Salzburger Landeskliniken, PMU Salzburg
- Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Nicole **Concin**,  
Medizinische Universität Innsbruck
- OA Dr. Daniel **Egle**,  
Medizinische Universität Innsbruck
- Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph **Grimm**,  
Medizinische Universität Wien
- Prim. Univ.-Prof. Dr. Lukas **Hefler**,  
Ordensklinikum Linz und Konventhospital  
der Barmherzigen Brüder Linz
- Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Samir **Helmy-Bader**,  
Medizinische Universität Wien
- Univ.-Prof. Dr. Elmar **Joura**,  
Medizinische Universität Wien
- Harald **Mori**, MSc (Pth) – ECP,  
Psychotherapeut und Dipl. Psychoonkologe, Wien
- Univ.-Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Florentia **Peintinger**,  
Medizinische Universität Graz
- Univ.-Prof. Dr. Edgar **Petru**,  
Medizinische Universität Graz
- Ap. Prof. Dr. Dr. Maximilian **Schmid**,  
Medizinische Universität Wien
- Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Stephan **Polterauer**,  
Medizinische Universität Wien
- Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Gunda **Pristauz-Telsnigg**,  
Medizinische Universität Graz
- Univ.-Prof. Dr. Alexander **Reinhaller**,  
Medizinische Universität Wien
- OA Dr. Christian **Schauer**,  
KH der Barmherzigen Brüder Graz
- Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dr. Richard **Schwameis**,  
Medizinische Universität Wien
- Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup>  
Dr.<sup>in</sup> Veronika **Seebacher-Shariat**,  
Medizinische Universität Wien
- Univ.-Prof. Dr. Christian **Singer**,  
Medizinische Universität Wien
- Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Heidi **Stranzl-Lawatsch**,  
Medizinische Universität Graz
- OÄ Dr.<sup>in</sup> Alina **Sturdza**,  
Medizinische Universität Wien
- Univ.-Prof. Dr. Karl **Tamussino**,  
Medizinische Universität Graz
- Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Gerda **Trutnovsky**,  
Medizinische Universität Graz
- OÄ Dr.<sup>in</sup> Irina **Tsibulak**,  
Medizinische Universität Innsbruck
- Prim.<sup>a</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Birgit **Volgger**,  
Bezirkskrankenhaus Lienz
- Univ.-Prof. Dr. Alain G. **Zeimet**,  
Medizinische Universität Innsbruck

# Mammakarzinom

<b>1. Epidemiologie</b>	12
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	12
2.1. Exkurs: Hereditäres Mammakarzinom	13
<b>3. Diagnostik</b>	15
3.1. Klinische Symptomatik	15
3.2. Bildgebende Diagnostik	15
3.3. Biopsie	18
<b>4. Histologie</b>	19
4.1. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	19
4.2. Paget's Disease	20
4.3. Invasives Mammakarzinom	20
4.4. Inflammatorisches Mammakarzinom	20
<b>5. Stadieneinteilung</b>	22
<b>6. Therapie</b>	23
6.1. Chirurgische Therapie	23
6.2. Radiotherapie (RTX)	29
6.3. Systemische Therapie	35
6.4. Therapiemanagement in unterschiedlichen Erkrankungssituationen	50
<b>7. Prognose</b>	54
7.1. Klinisch prognostische Faktoren (nicht-metastasiertes Mammakarzinom)	54
7.2. Molekulare Subtypen und Prognose	55
7.3. Genexpressionsprofile und Prognose	55
<b>8. Nachsorge</b>	56
<b>9. Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom</b>	57
9.1. Patient-reported Outcomes (PROs) – LQ-Beurteilung aus Patientensicht	57
9.2. LQ als primärer oder sekundärer Endpunkt in klinischen Studien	58
9.3. Implikationen für die klinische Praxis	60

# Epitheliales Ovarialkarzinom (EOC)

<b>1. Epidemiologie</b>	64
<b>2. Ätiologie</b>	64
2.1. Allgemeine Aspekte	64
2.2. Hereditäre Aspekte	65
2.3. Endokrine Aspekte	65
<b>3. Diagnostik</b>	66
3.1. Früherkennung	66
3.2. Symptomatik	66
3.3. Untersuchungen	66
3.4. Ultraschall	66
3.5. Tumormarker	70
3.6. Rezidivdiagnostik	71
<b>4. Histologie</b>	71
<b>5. Stadieneinteilung</b>	72
<b>6. Therapie</b>	73

6.1. Chirurgische Therapie	73
6.2. Adjuvante/primäre systemische Therapie	76
6.3. Rezidivtherapie	79
<b>7. Prognose</b>	<b>82</b>
7.1. Allgemeine Aspekte	82
7.2. Prognosefaktoren	82

## Borderline-Tumoren des Ovars (BOT)

<b>1. Epidemiologie</b>	<b>86</b>
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	<b>86</b>
<b>3. Diagnostik</b>	<b>86</b>
<b>4. Histologie</b>	<b>87</b>
<b>5. Stadieneinteilung</b>	<b>87</b>
<b>6. Therapie</b>	<b>88</b>
6.1. Chirurgische Therapie	88
6.2. Adjuvante Therapie	89
6.3. Rezidivtherapie	89
<b>7. Prognose</b>	<b>89</b>

## Maligne Keimzelltumoren des Ovars (mOGCT)

<b>1. Epidemiologie</b>	<b>91</b>
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	<b>91</b>
<b>3. Diagnostik</b>	<b>92</b>
<b>4. Histologie</b>	<b>93</b>
<b>5. Stadieneinteilung</b>	<b>93</b>
<b>6. Therapie</b>	<b>93</b>
6.1. Chirurgische Therapie	93
6.2. Chemotherapie	94
6.3. Radiotherapie	94
6.4. Rezidivtherapie	94
<b>7. Prognose</b>	<b>95</b>

## Maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

<b>1. Epidemiologie</b>	<b>96</b>
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	<b>96</b>
<b>3. Diagnostik</b>	<b>97</b>
3.1. Klinische Symptomatik	97
3.2. Tumormarker	97
3.3. Diagnosesicherung	97
3.4. Rezidivdiagnostik	97
<b>4. Histologie</b>	<b>98</b>
<b>5. Stadieneinteilung</b>	<b>98</b>

<b>6. Therapie</b>	98
6.1. Chirurgische Therapie	98
6.2. Adjuvante Therapie	99
6.3. Endokrine Therapie	99
6.4. Radiotherapie	99
6.5. Rezidivtherapie	99
<b>7. Prognose</b>	99

## Endometriumkarzinom

<b>1. Epidemiologie</b>	101
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	101
<b>3. Diagnostik</b>	102
3.1. Klinische Symptomatik	102
3.2. Vorsorgeuntersuchungen und Screening	102
3.3. Histologische Abklärung	102
3.4. Zur prätherapeutischen Abklärung eines Endometriumkarzinoms notwendige Untersuchungen	104
<b>4. Histologie</b>	105
4.1. Endometriumhyperplasien	105
4.2. Typ-I- und Typ-II-Klassifikation von Endometriumkarzinomen	105
4.3. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms	105
4.4. Voraussetzungen für eine adäquate histologische Befundung	107
<b>5. Stadieneinteilung und Risikobeurteilung</b>	109
5.1. TNM- und FIGO-Klassifikation	109
5.2. Risikobeurteilung des Tumors in Bezug auf Lymphknotenbefall und Rezidivwahrscheinlichkeit	109
5.3. Risikogruppen und Ausbreitungssituationen	110
5.4. Molekulare Marker und Rezeptoren zur Risikobeurteilung	110
5.5. Screening auf Lynch-Syndrom	112
<b>6. Therapie</b>	112
6.1. Vorgehen bei Kinderwunsch	112
6.2. Primäre chirurgische Therapie	112
6.3. Primäre Radiotherapie	115
6.4. Primäre Chemotherapie	115
6.5. Adjuvante Therapie	115
6.6. Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Endometriumkarzinoms	119
6.7. Rezidivtherapie	119
6.8. Palliative Systemtherapie	120
<b>7. Prognose</b>	122

## Uterussarkome

<b>1. Epidemiologie</b>	125
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	125
<b>3. Diagnostik</b>	125
<b>4. Histologie</b>	126
<b>5. Stadieneinteilung</b>	127
<b>6. Therapie</b>	128
6.1. Chirurgische Therapie	128
6.2. Adjuvante Radiotherapie	129
6.3. Endokrine Therapie	129
6.4. Chemotherapie	129
<b>7. Prognose</b>	131

## Zervixkarzinom

<b>1. Epidemiologie</b>	134
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	134
2.1. Allgemein	134
2.2. Primärprävention	134
2.3. Sekundärprävention	135
<b>3. Diagnostik</b>	135
3.1. Klinische Hinweise	135
3.2. Abklärung	137
3.3. Rezidiv-/Metastasendiagnostik	137
<b>4. Histologie</b>	138
<b>5. Stadieneinteilung</b>	139
<b>6. Therapie</b>	140
6.1. Chirurgische Primärtherapie	140
6.2. Primäre Radiochemotherapie	142
6.3. Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)	143
6.4. Adjuvante Radiochemotherapie	143
6.5. Rezidivtherapie	145
6.6. Palliativtherapie	147
6.7. Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	148
<b>7. Prognose</b>	148

## Vaginalkarzinom

<b>1. Epidemiologie</b>	150
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	150
<b>3. Diagnostik</b>	150
<b>4. Histologie</b>	150
<b>5. Stadieneinteilung</b>	151
<b>6. Therapie</b>	151
<b>7. Prognose</b>	152

## Vulvakarzinom

<b>1. Epidemiologie</b>	153
<b>2. Präkanzerosen/Risikofaktoren</b>	153
<b>3. Diagnostik</b>	154
<b>4. Histologie</b>	154
<b>5. Stadieneinteilung</b>	154
<b>6. Therapie</b>	154
6.1. Allgemeine Prinzipien	154
6.2. Stadienadaptierte Therapiemodalitäten	155
6.3. Adjuvante Radiotherapie	156
6.4. Rezidivtherapie	156
6.5. Palliativtherapie	156
<b>7. Prognose</b>	157

## Gestationsbedingte und nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

<b>1. Epidemiologie</b>	158
<b>2. Ätiologie/Risikofaktoren</b>	158
<b>3. Diagnostik</b>	158
<b>4. Stadieneinteilung</b>	159
<b>5. Klassifizierung und Management</b>	160
5.1. Allgemein	160
5.2. Villöse GTD	160
5.3. Nicht-villöse GTD	164

## Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen

<b>1. Einleitung</b>	169
<b>2. Empfehlungen</b>	170
<b>3. Anmerkungen</b>	171

## Psychoonkologie in der gynäkologischen Onkologie

<b>1. Psychoonkologie Allgemein</b>	172
1.1. Indikationen für eine psychoonkologische Betreuung <sup>5</sup>	172
1.2. Wirkung psychoonkologischer Interventionen	173
1.3. Ziele der psychoonkologischen Betreuung	173
<b>2. Spezielle Psychoonkologie in der Gynäkologie</b>	174
2.1. Gynäkologische Onkologie	174

2.2. Somatische Auswirkungen _____	174
2.3. Psychische Auswirkungen _____	174
2.4. Existenzielle (geistige) Auswirkungen _____	174
2.5. Auswirkungen einer Pandemie (z. B. COVID-19) _____	174
<b>3. Möglichkeiten der Intervention für Ärztinnen und Ärzte _____</b>	<b>175</b>
<b>4. Motivierende Gedanken für Ärztinnen und Ärzte _____</b>	<b>176</b>
<b>SACHWORTREGISTER _____</b>	<b>177</b>

## Produktprofile

Enhertu® (Trastuzumab-Deruxtecan)	180
Tukysa® (Tucatinib)	182
Keytruda® (Pembrolizumab)	183
Lenvima® (Lenvatinib)	184
Lynparza® (Olaparib)	185
Zejula® (Niraparib)	186

**Herausgeber:** Für die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG): Christoph Grimm ([christoph.grimm@meduniwien.ac.at](mailto:christoph.grimm@meduniwien.ac.at)), Christian Schauer ([christian.schauer@bbgraz.at](mailto:christian.schauer@bbgraz.at)).

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikrodatenverarbeitung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

**Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.

**Verlag:** © 2023 MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43/1/407 31 11-0, E-Mail: [office@medmedia.at](mailto:office@medmedia.at), [www.medmedia.at](http://www.medmedia.at). **Redaktion und Lektorat:** Peter Lex, **Layout:** Oliver Miller-Aichholz, **Druck:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien, **Coverfoto:** Giovanni Cancemi - stock.adobe.com

ISBN 978-3-9505304-0-7



# Mammakarzinom

**Kapitelverantwortlich:** Daniel Egle, Christian Singer

**Autor:innen:** Vesna Bjelic-Radicic, Daniel Egle, Florentia Peintinger, Edgar Petru, Gunda Pristauz-Telsnigg, Christian Singer, Heidi Stranzl-Lawatsch, Birgit Volgger

## 1. EPIDEMIOLOGIE *F. Peintinger*

- **Die häufigste Krebserkrankung der Frau**, welche bereits im jungen Alter und im Durchschnitt mit 61 Jahren auftritt.
- **Inzidenz/Mortalität in Österreich:** 5.632 Neuerkrankungen wurden im Jahr 2019 (*Statistik Austria*) erfasst (Erkrankungsrate: 117 von 100.000 Frauen und 1,7 für Männer, Sterblichkeitsrate: 32 von 100.000 Frauen und 0,5 für Männer).

## 2. ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN *F. Peintinger, C. Singer*

- **Höheres Alter** (*Siegel et al., 2016*):
  - Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom bis zum 49. Lj.: 1,9 (1 von 53 Frauen)
  - zwischen 50. und 69. Lj.: 2,3 (1 von 44 Frauen)
  - zwischen 60. und 69. Lj.: 3,5 (1 von 29 Frauen)
  - Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom zwischen 70 und älter: 6,7 (1 von 15 Frauen)
- **Mammakarzinom-Anamnese:**
  - Genmutationen (*siehe 2.1. Exkurs: Hereditäres Mammakarzinom*)
  - familiäre Mammakarzinomanamnese
  - persönliche Mammakarzinomanamnese (*Colditz et al., 1995*)
- **Pathologie:**
  - proliferative Läsionen +/- Atypien
  - erhöhte Brustdichte (*McCormack et al., 2006*)
- **Thoraxbestrahlung** (z. B. Mb. Hodgkin).
- **Chemische Stoffe**, während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung (DES – Diethylstilbestrol).
- **Hormonelle Risikofaktoren:**
  - frühe Menarche, späte Menopause
  - kurze Stillzeit
  - Hormonersatztherapie (Östrogen/Gestagen-Kombination) in der Postmenopause
  - Nulliparität (*Colditz et al., 2000*)
  - späte Primipara
  - Insulin-like Growth Factor 1 (*Wolf et al., 2005*)
- **Lebensstil-Faktoren:**
  - Übergewicht (*Alsaker et al., 2013; Emaus et al., 2014*)
  - Alkoholabusus
  - Bewegungsmangel
  - Nikotin (*Gram et al., 2015*)
  - Nacht-/Schichtarbeit (*Megdal et al., 2005*)

## 2.1. Exkurs: Hereditäres Mammakarzinom

- **Mutationen der Gene BRCA1 und -2** (BReast CAncer 1 und 2) sind für einen beträchtlichen Anteil des familiären Brust- und Eierstockkrebsyndroms verantwortlich. Eine Reihe von anderen Genen (TP53, Palb2, ATM, CHEK2, CDH1, RAD51c etc.) sind ebenfalls mit einem erhöhten Brust- und Eierstockkrebsrisiko assoziiert, jedoch ist das relative Risiko zum Teil nur gering oder mäßig erhöht („geringe“ bzw. „intermediäre Penetranz“). Häufig geht eine funktionelle Mutation in einem dieser Gene mit einer Erhöhung auch von anderen soliden Tumoren einher (z. B. CDH1 und Magenkarzinom; TP53 und solide Tumoren). BRCA-Mutationen können auch rein somatisch (3 %), also nur im Tumor vorliegen.
- **Brustkrebs-assoziierte Mutationen werden autosomal-dominant vererbt**, d. h. dass sowohl Frauen wie auch Männer Träger:innen der Keimbahnveränderung sein können. Keimbahnmutationen werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die nachfolgende Generation übertragen.
- **Durch die Identifikation einer monogenetischen Keimbahnmutation** als genetische Ursache eines erhöhten Risikos in einer Familie sind individuelle Erkrankungsprognosen zu einzelnen Familienmitgliedern möglich
- **In Österreich** gibt es schätzungsweise ca. 25.000 Mutationsträger:innen.

### 2.1.1. Frauen mit BRCA1-Mutation

- **Dramatische Erhöhung des Brustkrebs-Erkrankungsrisikos** von 70–85% bis zum 70. Lj., Risiko schon in jungen Jahren besonders hoch. Lebenszeit-Risiko für ein zweites Primum bis zu 60%.
- **Deutliche Erhöhung des Eierstockkrebs-Risikos:** Bis zum 70. Lj. erkranken 50%; Erkrankungsalter verglichen mit sporadischem Eierstockkrebs ebenfalls niedriger. Anstieg des Eierstockkrebsrisikos etwa ab dem 40. Lj.
- **Häufig charakteristischer histopathologischer und immunhistochemischer Phänotyp:** Bei Vorliegen einer BRCA1-Keimbahnmutation weisen ca. 80% der Tumoren einen besonders aggressiven Subtyp auf (G3-Morphologie, triplenegative Tumorbilogie).

### 2.1.2. Frauen mit BRCA2-Mutation

- **Brustkrebs** entwickeln 70–85% bis zum 70. Lj. (durchschnittliches Erkrankungsalter etwas höher als bei BRCA1).
- **Eierstockkrebs** entwickeln 30% bis zum 70. Lj. Anstieg des Eierstockkrebsrisikos ab dem 45. Lj.
- **Männer mit BRCA2** ebenfalls mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (6 vs. 0,1 in der Normalpopulation).
- **Histologisch wie sporadische Karzinome** – d. h. es herrscht keine besonders charakteristische Tumorbilogie vor.

### 2.1.3. Molekulargenetische Untersuchung und Beratung in Österreich

- **Für Mitglieder von Hochrisiko-Familien** stehen österreichweit über 80 Beratungsstellen für niederschwellige und Gentechnikgesetz-konforme genetische Beratung zur Verfügung. Eine Auflistung der Beratungsstellen finden Sie unter [www.brustgenberatung.at](http://www.brustgenberatung.at). Bei Vorliegen zumindest einer der Indikationskriterien (*siehe Tab. 1*) soll auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung und einer (für in Österreich versicherte Frauen und Männer ab dem 18. Lj. kostenlosen) genetischen Analyse hingewiesen werden. Wenn in einer Familie noch keine Mutationsträger:innen identifiziert wurden, sollte die Testung primär bereits Betroffenen angeboten werden.
- **Bei allen Personen mit einem metastasierten Mammakarzinom** sollte heute unabhängig vom Vorliegen einer Familienanamnese – aufgrund der Verfügbarkeit und der Effektivität von PARP-Inhibitoren (und der damit verbundenen therapeutischen Relevanz) – eine Keimbahntestung für BRCA1 und -2 angeboten werden. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen von

2 prospektiv durchgeführten Zulassungsstudien (OlympiAD und EMBRACA), die die klinische Überlegenheit dieser Substanzgruppe gegenüber konventionellen Mono-Chemotherapien beim metastasierten BRCA-assoziierten Mammakarzinom aufgezeigt haben.

- **Auch bei Frauen mit epithelialen Ovarialkarzinomen ohne Familienanamnese** werden aufgrund der Zulassung von PARP-Inhibitoren (und damit therapeutischen Konsequenz) beim platin sensitiven, rezidivierten Ovarialkarzinom BRCA1- und BRCA2-Keimbahnanalysen durchgeführt. Sollte eine intratumorale BRCA-Mutation im Ovarialkarzinomgewebe festgestellt worden sein, sollte der betroffenen Frau eine genetische Beratung angeboten werden, um eine zugrundeliegende Keimbahnmutation – und somit eine hereditäre Ursache der Krebserkrankung zu entdecken.
- **Für Frauen mit triplenegativem Mammakarzinom (TNBC)** vor dem 60. Lj. oder bei klinischer Relevanz (z. B. bei angestrebter prophylaktischer OP) besteht aufgrund der erhöhten Prävalenz des Mutationsstatus inzwischen auch eine Indikation zur Testung.

#### 2.1.4. Management bei identifizierten Mutationsträger:innen

- **Intensivierte Früherkennung:**
  - jährliche Brust-MRT ab dem 25. Lj. oder 5 J. vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie
  - Mammografie erst ab 35. Lj. (davor ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis wegen BRCA-assoziiierter erhöhter Strahlensensitivität)
  - Brustultraschalluntersuchung ohne Mehrwert bei der Entdeckung von frühen Mammakarzinomen
  - kombinierte Sensitivität der auf das Alter abgestimmten Methoden zur Brustuntersuchung nach heutigem Wissensstand über 95%
  - Wertigkeit des Vaginalultraschalls und von Tumormarkern zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen nicht gesichert (mangels Alternativen dennoch angeboten)
- **Vorbeugende Operationen** als einzige Möglichkeit, das Erkrankungsrisiko selbst deutlich zu senken:
  - *prophylaktische Mastektomie*: Brustkrebs-Risikoreduktion um über 90%; in Österreich entschieden sich dafür bisher 16% der identifizierten Mutationsträgerinnen (die meisten mit Sofortrekonstruktion), in den letzten Jahren deutliche Zunahme
  - *prophylaktische Adnexektomie*: aufgrund der geringeren Sensitivität der Früherkennungsuntersuchungen nach abgeschlossener Familienplanung eine wichtige Option; deutlich größere Akzeptanz im Vergleich zur Mastektomie (42% der österreichischen Mutationsträgerinnen bisher);  
Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom sinkt auf etwa 1 %;  
postulierter gleichzeitiger Brustkrebschutz in letzter Zeit zunehmend hinterfragt (insbesondere bei BRCA1- und älteren BRCA2-Trägerinnen)

#### Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA1/-2

##### In einer Linie ohne Unterbrechung durch mehr als eine gesunde Frau:

- mindestens 3 Frauen an BC erkrankt (altersunabhängig)
- mindestens 2 Frauen an BC erkrankt, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an BC und 1 Frau an OC erkrankt
- mindestens 2 Frauen an OC erkrankt
- mindestens 1 Frau an BC und OC erkrankt
- mindestens 1 Frau mit 35 oder jünger an BC erkrankt
- mindestens 1 Frau an bilateralem BC erkrankt, wobei Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Mann an BC erkrankt
- Nachweis von BRCA1- oder BRCA2-Mutation in der Familie

Tabelle 1

- **Chemoprävention:** Retrospektive ungeplante Observationen lassen einen protektiven Effekt von Tamoxifen bzw. Aromatasehemmern zur Vorbeugung von BRCA-assoziierten Mammakarzinomen zu. Jedoch ist die Studienlage unklar. Eine derzeit auch in Österreich durchgeführte internationale Präventionsstudie untersucht den präventiven Effekt von Denosumab bei noch nicht an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Frauen mit BRCA1-Mutationen. Eine Teilnahme an dieser Studie als – zumindest teilweise – Alternative zur prophylaktischen Operation sollte mit gesunden BRCA1-Mutationsträgerinnen diskutiert werden.
- **Interdisziplinäres Betreuungskonzept**, das auch psychosoziale Angebote beinhaltet, um eine optimale Versorgung der Betroffenen zu gewährleisten.

**Kontaktadresse:** Weitere Informationen über familiären Brust- und Eierstockkrebs sowie Kontaktadressen von Beratungsstellen in ganz Österreich sind unter [www.brustgenberatung.at](http://www.brustgenberatung.at) erhältlich

## 3. DIAGNOSTIK *C. Singer*

### 3.1. Klinische Symptomatik

- **Veränderungen, auf die geachtet werden sollte:**
  - neu aufgetretener Knoten in der Brust
  - neu aufgetretene Einziehungen der Mamilla
  - blutige Mamillensekretion
  - Hautveränderungen an der Brust, wie Ekzem, Rötung, Schwellung
  - Knoten in den Achselhöhlen
- **Schmerzen in der Brust** treten bei Brustkrebs-Frühestadien sehr selten auf.

### 3.2. Bildgebende Diagnostik

- **Folgende bildgebende Verfahren** zur Diagnose von Brustläsionen: Mammografie, Ultraschall, Tomosynthese, Magnetresonanztomografie, bei Bedarf mit Core-Biopsie.
- **Alleinige oder kombinierte Anwendungen** erlauben eine Detektion von mehr als 95%.

#### 3.2.1. Bildgebende Verfahren

- **Mammografie (MG):**
  - in der Regel zwei Bilder pro Brust: kranio-kaudal (CC) und schräg-seitlich (OBL), um einerseits die Anzahl der Aufnahmen auf ein Minimum zu reduzieren und zusätzlich axilläre Strukturen mit abzubilden, evtl. spezielle Zielaufnahmen
  - im Rahmen der Vorsorge und zur Abklärung eines fraglich pathologischen Befundes
  - Empfehlung der American Cancer Society: Beginn des Screenings zwischen 40 und 44 Jahren auf individuellen Wunsch der Frau; Empfehlung zur jährlichen Mammografie für alle Frauen zwischen 45 und 54 Jahren; ab 55 Jahren wahlweise Switch auf 2-jährliches Screening oder weiterhin jährlich ([www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-acs-recs](http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-acs-recs))
  - das Früherkennungsprogramm in Österreich sieht bei Frauen ohne familiäres Brust- und Eierstockkrebsyndrom ein 2-jährliches Screening ab dem 45. bis zum 69. Lj. vor, „Opt-in“-Möglichkeit ab dem 40. und nach dem 69. Lj. (*Details siehe 3.2.3.*)

- **Ultraschall (US):**

- wichtige Ergänzungsuntersuchung zur Mammografie – wenn mit Hilfe eines hochauflösenden Schallkopfes (17 MHz) durchgeführt –, sollte nicht alleine als diagnostisches Verfahren eingesetzt werden
- untersucherabhängige US-Untersuchung ermöglicht in erster Linie die Unterscheidung von Zysten und soliden Tumoren, aber auch zur Differenzierung von letzteren (DD: Fibroadenom, Karzinom)
- Sensitivität von 60–70% und Spezifität von 80–85% (je nach Studie) in Bezug auf die Karzinomdiagnostik
- ist bei dichter Brust (ACR 3 und ACR 4) Teil des österreichischen Brustkrebsfrüherkennungsprogramms

- **Tomosynthese der Brust:**

- modernes Verfahren zur Brustkrebsdiagnostik, das im Gegensatz zur herkömmlichen digitalen Mammografie (2D) eine Serie von Schichtaufnahmen erzeugt, um eine dreidimensionale (3-D) Darstellung der Brust zu ermöglichen; dadurch können Überlagerungen von Gewebestrukturen ausgeblendet und das Brustdrüsengewebe besser beurteilbar werden
- in skandinavischen Studien konnte eine Erhöhung der Krebsentdeckung um 20–30% erreicht werden, bei gleichzeitig rückläufiger Anzahl falsch-positiver Befunde und damit einer geringeren Notwendigkeit von Nachuntersuchungen und Biopsien
- derzeit noch nicht flächendeckend in Österreich eingesetzt bzw. durch das Brustkrebsfrüherkennungsprogramm finanziert

- **Magnetresonanztomografie (MRT):**

- derzeit keine Routine-Untersuchung bei Frauen ohne familiäres Brust- und Eierstockkrebs-syndrom, indikationsbezogen durchgeführt
- mit speziellen Brust-Spulen in Bauchlage angefertigt
- neben dynamischen T1-gewichteten 2- bzw. 3-dimensionalen Volumensequenzen stehen hochauflösende Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation zur Verfügung
- in neueren Studien auch diffusionsgewichtete Sequenzen und Spektroskopie
- wegen der Hormonabhängigkeit der Durchblutung der Brustdrüse sollte ein Zeitraum zwischen dem 7. und 13. Zyklustag gewählt werden
- Hauptindikationen für die MRT der Brust: Hochrisikopatientinnen (BRCA1-/BRCA2-Mutationen, familiäre Häufung), Abklärung von Brustimplantaten, Differenzierung von Narben bzw. Rezidiven nach chirurgischen Eingriffen, in Sonderfällen zum präoperativen Staging und zur Klärung von nicht eindeutigen bzw. diskrepanten klinischen, mammografischen oder sonografischen Befunden

### 3.2.2. Klassifikationsschemata der bildgebenden Diagnostik

- **BI-RADS** (Breast Imaging Reporting And Data System – für MG, US, MRT): Hat sich in den letzten Jahren als einheitliches Diagnoseschema, das auf die Malignitätswahrscheinlichkeit bezogen ist und das weitere Procedere vorschlägt, etabliert (*siehe Tab. 2*).
- **4 Dichteklassen nach der ACR-Skala** zur Charakterisierung der Brustbeschaffenheit (gerade in der Mammografie ist die Aussage über Veränderungen von der Dichte abhängig) (*siehe Tab. 3*).

### 3.2.3. Mammografie-Screening – Früherkennungsprogramme

- **Screeningprogramme:**

- „durchleuchten“ standardisiert symptomfreie Bevölkerungsgruppen in Reihenuntersuchungen auf das Vorhandensein bestimmter Erkrankungen
- der Nutzen an der betreffenden Bevölkerung muss deutlich größer sein als potenzielle, durch die Teilnahme hervorgerufene Schäden

- **Nutzen der Früherkennung beim Mammakarzinom:**
  - Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt: Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass flächendeckende standardisierte und qualitätsgesicherte Mammografie-Screening-Programme bei asymptomatischen Frauen zwischen 50 und 69 im Abstand von 2 Jahren zu einer 25%igen Verminderung der Brustkrebssterblichkeit führen
  - Schonung finanzieller Ressourcen
- **Österreichisches Brustkrebsfrüherkennungsprogramm:**
  - 2014 eingeführt, vom 45. bis zum 69. Lj. Mammografien im 2-jährlichen Abstand
  - mit Einladungsbriefen, die Frauen aus den entsprechenden Alterskohorten berechtigen, in einem zertifizierten Zentrum in der Nähe die Früherkennungsuntersuchungen zu absolvieren
  - seit Sommer 2015 „Opt-in“-Möglichkeit ab dem 40. und nach dem 69. Lj.
  - unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. bei Krankheitsfall von Verwandten 1. Grades und bei Vorliegen von Symptomen etc.) auch jährliche Untersuchung indiziert
  - Frauen mit einem hereditären Brust- und Eierstockkrebsyndrom wird eine genetische Beratung und molekulargenetische Analyse von BRCA1 /-2 und in der Folge ein risikoadaptiertes Früherkennungsprogramm angeboten

<b>BI-RADS-Klassifikationsschema</b>			
<b>Kategorie</b>	<b>Bewertung</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Empfehlung</b>
0	Zusatzinformation nötig	keine eindeutige Beurteilung möglich	weitere Bildgebung, spätere Beurteilung
1	negativ	normales Erscheinungsbild	Routine-Screening
2	gutartiger Befund	Veränderungen ohne Vorliegen einer malignen Läsion	Routine-Screening
3	wahrscheinlich gutartig	hohe Wahrscheinlichkeit einer gutartigen Veränderung (< 2% malign)	Follow-up mit kurzem Intervall, um Stabilität festzustellen
4	suspekte Veränderung	nicht charakteristisch, möglicher Hinweis auf Malignität	Biopsie
5	hochgradiger Verdacht	hohe Wahrscheinlichkeit auf ein Karzinom	Indikation für Intervention
6	bekanntes Karzinom	histologisch verifiziertes Karzinom	Indikation für Intervention

**Tabelle 2**

<b>Klassifikation der Brustdichte nach dem ACR (American College of Radiology)</b>
Kategorie 1: die Brust besteht nahezu vollständig aus Fettgewebe
Kategorie 2: es finden sich verstreut fibroglanduläre Verdichtungen
Kategorie 3: heterogene Dichte, es kann zu Sensitivitätsminderung kommen
Kategorie 4: Brustgewebe ist extrem dicht, wodurch Läsionen möglicherweise nicht sichtbar sind

**Tabelle 3**

### 3.3. Biopsie

#### 3.3.1. Core-Biopsie (Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie):

- Entnahme mehrerer Gewebszylinder, die eine histologische Untersuchung ermöglichen
- stereotaktisch-mammografisch gesteuerte, sonografisch-handgesteuerte oder MRT-gesteuerte Durchführung unter Zuhilfenahme von automatisierten Biopsiepistolen bzw. Vakuumsystemen
- hohe Genauigkeit (Fehlerrate von max. 2%), haben sich bereits als Alternative zur offenen Biopsie durchgesetzt und sind heute State-of-the-Art bei der histologischen Sicherung von suspekten Befunden in der Bildgebung.

#### 3.3.2. B-Klassifikation für Mammastanzbiopsien

- **Die B-Klassifikation (siehe Tab. 4)** geht zurück auf eine Leitlinie des National Coordinating Committee for Breast Pathology, die eine klinische Handlungsroute in Konsequenz von histopathologischen Biopsiefunden vorgibt.

B-Klassifikation			
Klassifikation	Definition	Empfehlung	Häufigkeit
B1	nicht interpretierbares oder normales Gewebe (z. B. Artefakte, Blutungen)	weitere Diagnostik erforderlich	ziemlich selten
B2	benigne Läsion (z. B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, Fettgewebsnekrosen, Abszess, Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien)	Diagnostik ist abgeschlossen	häufig
B3	Läsion mit unsicherem malignen Potenzial: - papilläre Läsionen - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Adenose - lobuläre intraepitheliale Neoplasie - atypische duktale Hyperplasie - Phylloides-Tumor - Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	interdisziplinäres Konsilium!  weitere Therapie erst nach interdisziplinärem Konsilium erlaubt!  in der Regel weitere diagnostische Biopsie nötig	selten
B4	Verdacht auf Malignität (z. B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel)	weitere diagnostische Biopsie erforderlich, <b>keine</b> sofortige Therapie erlaubt!	selten
B5 B5a B5b B5c B5d	maligne Läsion DCIS/auch: lobuläre Neoplasie (CLIS), pleomorpher Subtyp G3 oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen invasives Karzinom malign, Invasion nicht sicher beurteilbar anderes Malignom (z. B. Lymphom)	immer Therapie erforderlich	häufig

*Die B-Klassifikation ist ergänzend zur Diagnose in Textform für Mammastanzbiopsien zu verwenden. Sie dient dazu, Missverständnisse mit den Kliniker:innen und Radiolog:innen zu minimieren und um eine klare Empfehlung für die weitere Vorgangsweise zu geben.*

*- Bei Kategorie B1 und B2 ist immer eine Korrelation des histologischen und mammografischen Bildes erforderlich, um festzustellen, ob die Stanze repräsentativ ist.*

*- Bei Kategorie B3 und B4 ist immer eine interdisziplinäre Konferenz vor Therapie erforderlich.*

*- Bei Kategorie B5 ist immer eine weiterführende Therapie erforderlich.*

**Tabelle 4**

- **Sie erlaubt eine rasche und zielorientierte Interpretation** von histologischen Ergebnissen von Core-Biopsien.
- **Bei der kritischen Gruppe der B3-Veränderungen** (an sich benigne Histologie mit allerdings unsicherem biologischen Potenzial hinsichtlich einer malignen Entartung) wird in einer multidisziplinären Konferenz insbesondere die Korrelation zwischen Pathologie und Bildgebung hinsichtlich ihrer Konkordanz überprüft. Sollte sich herausstellen, dass das histopathologische Ergebnis mit der in der Bildgebung gesehenen Veränderung konkordant ist, so ist dem histologischen Typ der Läsion entsprechend weiter vorzugehen. Ansonsten ist eine weiterführende invasive Abklärungsdiagnostik durchzuführen.
- **Aus dem Ergebnis B4** kann eine Malignomdiagnose noch nicht zwingend geschlossen werden.
- **Im Gegensatz dazu stellt eine B5-Läsion** eine klare histopathologische Diagnose dar, die stets eine Therapie nach sich zieht. In diese Gruppe fallen sowohl DCIS-Veränderungen als auch invasive Läsionen bzw. Läsionen, bei denen aufgrund der Kleinheit des Gewebes bzw. aufgrund technischer Unzulänglichkeiten eine Invasion nicht sicher ausschließbar ist.

## 4. HISTOLOGIE *F. Peintinger*

### 4.1. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- **Heterogene Gruppe** von Läsionen mit unterschiedlichem Erscheinungsbild, Histologie und biologischem Potenzial.
- **Nicht obligate Vorstufe** eines invasiven Mammakarzinoms.
- **Die verschiedenen Klassifikationssysteme** basieren auf dem Grading und Fehlen oder Vorkommen von Komedonekrosen und haben 3 wesentliche Kategorien gemeinsam („high grade“, „intermediate grade“, „low grade“) (*siehe Tab. 5*).
- **Histologische Subtypen:**
  - Komedo-Typ (charakteristisch: nekrotisches Material, das oft kalzifizieren kann und somit in der Mammografie erkannt wird; oft mit invasivem Wachstum assoziiert) (*Silverstein et al., 1990*)
  - solide
  - kribriiform
  - mikropapillär
  - papillär (intrazystisches papilläres Karzinom als Variante des papillären DCIS)

#### Klassifikation histologischer Subtypen des DCIS

Lagios*	Van Nuys**	European3***
Low grade	Non-high grade without necrosis	Well differentiated
Intermediate grade	Non-high grade with necrosis	Intermediately differentiated
High grade	High grade	Poorly differentiated

\* Lagios et al., 1989; \*\* Silverstein et al., 1995; \*\*\* Holland et al., 1994

Tabelle 5

## 4.2. Paget's Disease

- **Morbus Paget der Mamille:** Klinisch charakterisiert durch persistierende ekzematöse, entzündliche, ulzeröse Hautveränderung am Bereich des Nipple-Areola-Komplexes.
- **Histopathologisch** finden sich in der Epidermis maligne Paget-Zellen (große, helle Zellen mit prominenten Nucleoli).
- **Etwa 85 % der Erkrankungen** sind mit einem DCIS oder einem invasiven Mammakarzinom assoziiert.

## 4.3. Invasives Mammakarzinom

- **Subtypen:**
  - No Special Type – NST (duktal): 75 %
  - lobulär: 10 %
  - gemischt duktal/lobulär: 10 %
- **Spezielle, prognostisch günstige Subtypen:**
  - muzinös: 1–2 % (*Thurman et al., 2004*)
  - tubulär: 1–2 % (*Liu et al., 2009*)
- **Spezielle, prognostisch ungünstige Subtypen:**
  - metaplastisch: heterogene Tumorgruppe mit metaplastischer Komponente (Spindelzell-, ossäre, kartilaginöse, plattenepitheliale Differenzierung); meistens triplenegativ (ER/PR/HER2-negativ) (*Hennesy et al., 2005; Behranwala et al., 2003*)

## 4.4. Inflammatorisches Mammakarzinom

- **Spezieller molekularer Subtyp** des Mammakarzinoms (1–6%) mit ungünstiger Prognose und hohem Risiko eines Frührezidivs (*Jaiyesimi et al., 1992*).
- **Diagnosestellung** erfolgt klinisch durch das Hauterythem der Mamma, Überwärmung und das Hautödem und/oder Peau d'orange (orangenähnlich zerklüftetes Hautprofil als Symptom verschiedener Erkrankungen).
- **Histopathologisch** liegt ein invasives Mammakarzinom zugrunde; histologischer Nachweis einer Infiltration der Lymphgefäße kann beim inflammatorischen Mammakarzinom fehlen und umgekehrt beim nicht-inflammatorischen Mammakarzinom vorliegen.

**Anzeige**

## 5. STADIENEINTEILUNG *F. Peintinger*

- **Klinische Einteilung nach der TNM-Klassifikation und entsprechende AJCC-Stadien (American Joint Committee on Cancer) *siehe Tab. 6.***

TNM-Klassifikation	
<b>T-Kategorie<sup>1</sup></b>	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor ≤ 20 mm
pT1mic	Tumor ≤ 1 mm
pT1a	1,1–5 mm
pT1b	5,1–10 mm
pT1c	10,1–20 mm
pT2	Tumor 20,1–50 mm
pT3	Tumor > 50 mm
pT4	Brustkrebs jeder Größe mit Einbeziehung der Haut oder der Brustwand (z. B. Muskeln zwischen den Rippen – Interkostalmuskeln, Rippenknochen, nicht aber der Pektoralismuskulatur)
pT4a	Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	Hautödem, Ulzeration, ipsilaterale mammäre Satellitenmetastasen
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	inflammatorisches Karzinom
<b>N-Kategorie<sup>2</sup></b>	
pNX	lokoregionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	keine Metastasen
pN1	Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in Mammaria-interna-Lymphknoten <sup>3</sup>
pN1mic	Mikrometastase 0,2–2 mm
pN1a	Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten, davon eine > 2 mm
pN1b	Mikroskopischer Tumorbefall eines Mammaria-interna-Lymphknotens <sup>3</sup>
pN1c	Kombination der Kriterien für pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten oder klinisch auffälliger Mammaria-interna-Lymphknoten
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, davon eine > 2 mm
pN2b	klinisch auffälliger Mammaria-interna-Lymphknoten (ohne axilläre Lymphknotenmetastasen)
pN3	Metastasen in ≥ 10 axillären oder in ipsilateralen infraklavikulären oder in Mammaria-interna- und axillären oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
pN3a	Metastasen in ≥ 10 axillären oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in Mammaria-interna- und axillären Lymphknoten
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 6 weiter auf der nächsten Seite

## M-Kategorie

pMX	nicht beurteilbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

## Stadien (AJCC)

### TNM

Ia	T1 N0 M0
Ib	T0-1 N1 mi M0
IIa	T0-1 N1 M0, T2 N0 M0
IIb	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIa	T0-2 N2 M0, T3 N1-2 M0
IIIb	T4 N0-2 M0
IIIc	T1-4 N3 M0
IV	T1-4 N0-3 M1

<sup>1</sup> Mit dem Präfix „y“ werden Tumoren nach medikamentöser Therapie (zytostatisch, immunologisch, endokrin) gekennzeichnet.

<sup>2</sup> Eine N-Kategorisierung allein durch Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird mit dem Suffix „(sn)“ gekennzeichnet; eine komplette axilläre Lymphadenektomie umfasst die Level 1 (untere Axilla: lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor) und Level 2 (mittlere Axilla: zwischen medialem und lateralem Rand des M. pectoralis minor und interpektorale Lymphknoten) und mindestens 10 untersuchte Lymphknoten; und kann durch Level 3 (apikale Axilla: medialer Rand des M. pectoralis minor und subklavikuläre, infraklavikuläre oder auch apikale Lymphknoten) ergänzt werden.

<sup>3</sup> Mikroskopischer Tumorbefall eines klinisch unauffälligen Sentinel-Lymphknotens.

Tabelle 6

## 6. THERAPIE D. Egle, F. Peintinger, E. Petru, G. Pristauz-Telsnigg, C. Singer, H. Stranzl-Lawatsch

### 6.1. Chirurgische Therapie

#### 6.1.1. Präoperative Untersuchungen

##### 6.1.1.1. Präoperative Untersuchungen bei DCIS und invasiven Karzinomen

- **Routine-Labor**
- **Histologie** inkl. ER, PR, HER2-Rezeptoren, Ki-67 (MIB-1); für DCIS ER, PR.
- **Mammografie:** Evaluierung der Tumorgöße und weiterer suspekter Läsionen ipsilateral, Beurteilung der kontralateralen Brust.
- **Mamma-Sonografie**
- **Sonografie der Axilla und sonografisch gezielte Stanzbiopsie und Markierung** von suspekten Lymphknoten beim invasiven Karzinom (Houssami et al., 2011).
- **Selektive Anwendung der MR-Mammografie** (Hwang et al., 2003; Deurloo et al., 2012; Dominica et al., 2011):
  - Evaluierung der Tumorgöße, Ausschluss einer Multifokalität/Multizentrität und okkulten Tumoren
  - bei einem invasiven lobulären Karzinom
  - bei hoher Brustdichte und nicht darstellbarem Tumor in der konventionellen bildgebenden Diagnostik

- vor und nach neoadjuvanter systemischer Therapie zur Evaluierung der Tumorgröße, des Therapieansprechens und der Möglichkeit einer BET
- zum Ausschluss einer Mikroinvasion bei einem bioptisch gesicherten ausgedehnten DCIS
- bei Vorliegen einer Paget's Disease (*Houssami et al., 2011*) (bei negativer Mammografie, da in > 60% ein DCIS und in < 10% ein invasives Karzinom vorliegt)
- bei Vorliegen einer BRCA1-/BRCA2-Mutation (*siehe 2.1.*)

- **Spezielles:**

- genetische Beratung bei positiver Familienanamnese und bei HER2-negativen Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- Beratung zur Fertilitätserhaltung bei entsprechendem Wunsch der Patientin

#### 6.1.1.2. Präoperative Untersuchungen bei inflammatorischem Mammakarzinom und lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (*Dawood et al., 2011*)

- **Zusätzliche präoperative Untersuchungen:** Skelettszintigrafie, CT Thorax/Abdomen/Becken, FDG-PET-CT
- bei TNBC und HER2-pos. darüber hinaus optional ein Schädel-MRT
- ein Ganzkörperstaging (CT Thorax/Abdomen, Skelettszintigrafie, FDG-PET-CT) sollte nur bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (> T2, N<sup>+</sup>) und/oder aggressiver Tumorbiologie (HER2<sup>+</sup>, triplenegativ), bei Symptomen/klinischen Zeichen oder bei geplanter zytotoxischer Therapie durchgeführt werden (*AWMF – S3-Leitlinien 2020*)

#### 6.1.1.3. Präoperative Drahtmarkierung (*Lovrics et al., 2011*)

- **Zur exakten Identifizierung** von nicht-palpablen Tumoren.
- **Mehrere Drahtmarkierungen** können bei einem ausgedehnten DCIS oder bei Multifokalität hilfreich sein.
- **Intraoperative Präparatradiografie** erforderlich.

### 6.1.2. Zur Integration der chirurgischen Therapie in unterschiedlichen Erkrankungskontexten *siehe 6.4.*

#### 6.1.3. Exkurs: Brustrekonstruktion

- **Durch die Zunahme von brusterhaltenden Operationsverfahren** ist die Zahl der Brustrekonstruktionen zurückgegangen.
- **Ein wichtiges Argument für die Rekonstruktion nach Mastektomie** ist der Wunsch nach Wiederherstellung des äußeren Körperbildes.
- **Die Information über die Möglichkeit eines Wiederaufbaus** sollte daher ein fester Bestandteil der präoperativen Aufklärung bei jenen Frauen darstellen, bei denen ein Brusterhalt nicht möglich ist.

#### 6.1.3.1. Silikonprothetik

- **In Österreich praktisch ausschließlich Silikonprothesen:**
- gelgefüllt oder mittels physiologischer Kochsalzlösung auffüllbar und damit volumenadaptierbar
- auch doppellumige Kochsalz/Silikongel-Prothesen als permanente Expanderprothesen („Becker-Prothesen“): Kochsalzreservoir postoperativ befüllbar, zusätzlich entfällt Austausch des primär implantierten Expanders gegen die endgültige Prothese, lediglich das Auffüllventil sollte nach etwa 6 Monaten entfernt werden
- Vorteile: kurze OP-Dauer, normalerweise keine weiteren Narben
- texturierte Oberfläche allen Prothesen gemeinsam (Senkung der Kapselfibrosen-Rate auf < 4%)

- **Indikationen:** Besonders bei Patientinnen indiziert, deren Gewebe weder bestrahlt noch zuvor operativ geschädigt wurde.
- **Operationstechnik:**
  - sofortige („primäre“ oder „einzeitige“) Rekonstruktion als Methode der Wahl, idealerweise mit einer hautsparenden „Skin-sparing“ oder „Nipple-sparing“ Mastektomie kombiniert
  - Implantate in der Vergangenheit stets subpektoral gelegt aus kosmetischen Gründen und zur Vermeidung von konstruktiven Kapselfibrosen
  - für regelrechten Prothesensitz und symmetrische Submamärfalte muss kausaler Ansatz des M. pectoralis major häufig von der Thoraxwand abpräpariert werden, sodass laterale und kaudale Implantatanteile nicht mehr muskulär bedeckt sind – auf einen ausreichend dicken Weichteilmantel über dem Implantat achten, um Perforation des Implantats durch die Haut zu verhindern
  - wenn während der Erstoperation keine ausreichend große Implantattasche formbar ist (in den meisten Fällen), temporäre Implantation eines Expanders oder Expanderprothese, die beide schrittweise über ein unter der Haut zu implantierendes Portsystem befüllt werden
  - nach Erreichen einer ausreichend großen Muskel-Weichteil-Loge wird der Expander in einer weiteren Operation durch ein definitives Implantat ersetzt, während die Expanderprothese in situ verbleibt
  - azelluläre Matrices (AZM) aus Schweine- oder Kälberhaut bzw. titanisierte Netze erlauben inzwischen auch eine Deckung des unteren Pols bzw. der gesamten Prothese durch Fremdgewebe und somit auch den Verzicht auf die Pectoralispräparation; Implantate werden heute zumeist präpektoral eingesetzt, um die Funktion des M. pectoralis zu erhalten
  - häufig ist aus Symmetriegründen eine Anpassung der kontralateralen Brust durch eine Mastopexie notwendig, evtl. in Kombination mit einer Reduktionsplastik
  - die Wiederherstellung der Brustwarze bzw. eine Tätowierung der Areola mamillae stellen bei „Skin-sparing“ Mastektomien mit Rekonstruktion üblicherweise den letzten Schritt der Rekonstruktion dar
- **Komplikationen:**
  - trotz sachgerechter Implantation kommt es laut Literatur in 10–30% zu Komplikationen
  - Protheseninfektionen, bei älteren Implantatmodellen häufige konstruktive Kapselfibrosen, bei von nicht ausreichend mit Weichteilgewebe ummantelten Prothesen Perforation durch die Haut
  - Risikofaktoren: insbesondere Nikotinabusus, bereits vorbestrahlte Brust, Adipositas und schlecht eingestellter Diabetes mellitus
  - jeder Rekonstruktion (unabhängig davon, ob autolog oder mittels Silikonimplantat aufgebaut wird) muss eine ausführliche und umfassende präoperative Aufklärung über kosmetische Aspekte, Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen *vorausgehen*
  - seit 2016 ist das Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) als eine von der WHO klassifizierte Erkrankung bekannt; die Datenlage lässt einen Zusammenhang mit unterschiedlichen Texturierungen vermuten und das Risiko ist im Bereich zwischen 1:2.207 – 1:86.029 anzusiedeln; als Symptome sind späte Serome, einseitige Schwellung, Hautausschlag und evtl. palpable Masse zu beachten; die Information über das BIA-ALCL soll heute Teil jeder Aufklärung bei geplanter Implantatrekonstruktion sein

### 6.1.3.2. Latissimus-dorsi-Lappenplastik (LADO-Lappenplastik)

- **Indikationen für LADO-Lappenplastik:**
  - im Vordergrund stehen vor allem der Volumen- bzw. Substanzdefekt oder die Asymmetrie der Brust nach Segmentresektionen bzw. Quadrantenresektionen; in vielen Fällen Verwendung des gesamten Muskels wegen nicht sehr ausgedehnten Volumendefekten verzichtbar

- nach radikaler Mastektomie erweiterter myokutaner Latissimus-Lappen, mit dem sowohl das Haut- als auch Volumendefizit ausgeglichen werden
- **Operationstechnik bei LADO-Lappenplastik:**
  - präoperative Planung und Anzeichnung der Schnittführung mit entsprechender Fotodokumentation und umfassender Aufklärung der Patientin am Vortag zur grundsätzlich nicht sehr aufwändigen bzw. komplizierten Operation
  - vor allem Präparation und Schonung des thorakodorsalen Gefäß-Nerven-Bündels von großer Bedeutung
  - bei der Verlagerung des Muskels darauf achten, dass der präparierte Gefäßstiel nicht knickt (Durchblutung des Muskels)
  - Nervus thoracodorsalis vom Gefäßbündel ablösen und in der Länge von ca. 1 cm resezieren (um unerwünschte Kontraktionen der rekonstruierten Brust bei körperlicher Aktivität zu vermeiden)
- **Komplikationen der LADO-Lappenplastik:**
  - sehr geringe Komplikationsrate abgesehen von einer immer wieder auftretenden, länger dauernden Serombildung im Bereich der Entnahmestelle des M. latissimus dorsi
  - funktionelle Beeinträchtigungen selten, in nur 1 % der Fälle Lappenverluste

### 6.1.3.3. Gestielte oder freie myokutane Unterbauch-Lappenplastik (TRAM-Lappen)

- **Indikationen für TRAM-Lappen:**
  - radikale Mastektomie als häufigste Indikation für den TRAM-Lappen (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap)
  - die Operation erfolgt im Rahmen einer sofortigen oder sekundären Rekonstruktion
  - häufig (besonders bei Problemfällen) nach Rekonstruktionen mit Fremdgewebe, d. h. Implantaten, erfolglosen anderen rekonstruktiven Techniken oder aber bei Brustwandrezidiven
  - da beim TRAM-Lappen die Durchblutungssituation des Lappenstiels von größter Bedeutung ist, müssen die individuellen Risikofaktoren der Frau (z. B. Diabetes, Rauchen, Adipositas, Voroperationen) beachtet werden
  - jede Art der Unterbauch-Lappenplastik ist außerordentlich aufwändig und komplex im Vergleich zur Latissimus-dorsi-Lappenplastik
- **Operationstechnik bei TRAM-Lappen:**
  - am Vortag durchzuführende Anzeichnung der Schnittführung, entsprechende Fotodokumentation und nochmalige Information der Patientin über mögliche Komplikationen oder unerwartete Abweichungen des ursprünglich ins Auge gefassten Operationsergebnisses von größter Bedeutung
  - präoperative Überprüfung der Position der Perforatoren mittels Ultraschall-Dopplertechnik unverzichtbar
  - Einsatz von zwei OP-Teams wünschenswert, um Verkürzung der bei dieser Lappentechnik unvermeidbaren langen Operationszeit zu erreichen (ein Team kümmert sich um den Verschluss des Bauchwanddefekts, das andere um die Einpassung des Lappens in der Brustregion)
  - unabdingbar beim freien TRAM-Lappen sind entsprechende mikrochirurgische Kenntnisse des Operateurs und die Verwendung eines Operationsmikroskops
- **Komplikationen bei TRAM-Lappen:**
  - funktionelle Beeinträchtigungen vor allem durch das Risiko von Bauchwandhernien (deshalb wird häufig ein nicht resorbierbares Netzimplantat eingenäht)
  - Verlust des TRAM-Lappens aufgrund mangelnder oder sekundär nicht mehr gesicherter Durchblutung durch ein thrombosiertes Anschlussgefäß oder eine Knickung des Gefäßstiels als eher seltenes Ereignis (vor allem in den lateralen Anteilen des Lappens allerdings öfter Teilnekrosen mangels entsprechender Durchblutung)

**Anzeige**

#### 6.1.3.4. Weitere Rekonstruktionsverfahren mit Eigengewebe

- DIEP-Lappenplastik (Deep Inferior Epigastric Perforator flap)
- freier fasziokutaner Infragluteallappen
- freie Oberer-Gluteaeus-Lappenplastik
- freie myokutane Gracilis-Lappenplastik
- PAP-Lappen (Profunda-Artery-Perforator)

#### 6.1.4. Offene und geplante chirurgische Studien mit AGO-Partnern

##### • EUBREAST-01:

- „Omission of SLNB in Triple-negative and HER2-positive Breast Cancer Patients With rCR and pCR in the Breast After NAST“
- multizentrische Single-Arm-Studie, in der auf die Operation der Axilla komplett verzichtet wird, bei Patientinnen, die bildgebend eine radiologische komplette Remission (rCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie aufweisen und primär cN0 waren
- *primärer Endpunkt*: Rate von Axillary Recurrence-free Survival (ARFS) nach BET (brusterhaltender Operation) innerhalb von 3 Jahren

##### • AXSANA, EUBREAST-03:

- prospektive, multizentrische Registerstudie zur Bewertung verschiedener leitlinienkonformer Operationsverfahren in der Axilla (Sentinel-Node-Biopsie, Targeted Axillary Dissection, Axilladisektion) nach neoadjuvanter Chemotherapie
- europaweite prospektive Registerstudie beim primären invasiven Mammakarzinom cN<sup>+</sup> (gesichert mittels Stanzbiopsie oder Feinnadelaspiration), cT1–3 und geplanter neoadjuvanter Systemtherapie
- *primäre Endpunkte*: Erfassung des invasiv-krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebens (iDFS, Invasive Disease-free Survival) für die verschiedenen OP-Techniken (ALND, TAD, SLNB, TLNB) im cN<sup>+</sup> → ycN0-Kollektiv; Erfassung der 3-Jahres-Rate von axillären Rezidiven für die verschiedenen OP-Techniken (ALND, TAD, SLNB, TLNB) im cN<sup>+</sup> → ycN0-Kollektiv; Erfassung der Lebensqualität und der Armmorbidität nach den verschiedenen OP-Techniken

[www.eubreast.com](http://www.eubreast.com)

##### • SENOMAC-Studie:

- „Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection – the SENOMAC trial“
- multizentrische, randomisierte Studie für Patientinnen mit 1–2 Makrometastasen im Sentinel-Node; die Kontrollgruppe mit axillärer Dissektion wird mit der Gruppe ohne weitere Intervention verglichen
- *primärer Endpunkt*: Gesamtüberleben nach 5 Jahren

##### • ABCSG 54/VISION I/SAKK 23-18:

- „Vacuum assisted biopsy Immediately before Surgery as an Intra- or peri-Operative surrogate for patient response to Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer“
- Single-Arm-Studie, um die diagnostische Treffsicherheit einer pCR durch eine Vakuum-Saugbiopsie im Vergleich zur Operation nach neoadjuvanter CTx festzustellen
- *primärer Endpunkt*: Sensitivität der Vakuum-Saugbiopsie zur Feststellung der pCR nach neoadjuvanter CTx

##### • ABCSG 53/TAXIS/SAKK 23/16:

- multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der maßgeschneiderten axillären Chirurgie (TAS, Tailored Axillary Surgery), mit oder ohne axilläre Lymphknotendissektion (ALND, Axillary Lymph Node Dissection), mit nachfolgender Strahlentherapie (RT), bei Patientinnen mit klinisch nodal positivem Mammakarzinom
- Patientinnen werden in 2 Gruppen randomisiert: Gruppe A: TAS, gefolgt von ALND und

- regionärer LK-Bestrahlung; Gruppe B: TAS, gefolgt von regionärer LK-Bestrahlung
- *primärer Endpunkt*: DFS

## 6.2. Radiotherapie (RTX)

### 6.2.1. Radiotherapie des invasiven Mammakarzinoms

- **Aufgabe der Radioonkologie:** Postoperativ verbliebene subklinische Tumorzellen bzw. makroskopische Tumorreste vernichten, einem Lokalrezidiv vorbeugen und die weitere Ausbreitung verhindern.
- **Adjuvante Therapien zeitnah durchführen.** Bezüglich Chemotherapie (CT) und Radiotherapie ist ein sequenzielles Vorgehen empfohlen – im klinischen Alltag hat sich im Falle einer Indikation die Applikation der Chemotherapie vor einer nachfolgenden RTX bewährt.

#### 6.2.1.1. Radiotherapie nach brusterhaltender Operation (BET)

- **Allgemein:**
  - *lokale Tumorkontrolle* durch adjuvante RTX wesentlich verbessert (HR 0,2 in rezenten Studien – Verhinderung von 7–8 von 10 möglichen Lokalrezidiven (*Darby et al., 2011; Hughes et al., 2013*))
  - *erkrankungsspezifische Mortalität* durch perkutane RTX nach 15 Jahren bei pN0 um 3,3% und bei N<sup>+</sup> um 8,5% verringert – Effekt bei jüngeren Frauen deutlich höher (*Darby et al., 2011; Sedlmayer et al., 2013*)
  - *Standard nach BET ist eine postoperative moderat hypofraktionierte Brustbestrahlung* (täglich applizierte Einzeldosen [ED] von 2,67 Gy, Mo–Fr, 3 Wochen, Gesamtdosis [GD] 40,05 Gy)
  - *alternativ konventionelle Fraktionierung* (ED 1,8–2 Gy, Mo–Fr, 5–6 Wochen, GD 50–50,4 Gy) (*Haviland et al., 2013 und 2016; Whelan et al., 2010; Shaitelmann et al., 2018*)
  - *stark hypofraktionierte Konzepte vielversprechend, derzeit kein Standard.* FAST und FAST Forward Trial: Nach 5 Jahren kein Unterschied bezüglich lokoregionärer Rezidivrate und gute akute Verträglichkeit. Allerdings in der britischen Phase-III-Studie FAST Forward Trial (FFT) schwere dauerhafte Fibrosen bis 3% im Vergleich zum Standard-Arm (START-B-Konzept) mit 0,1% beschrieben
  - vor allem bei Frauen mit linksseitigem Mamma-Ca, guter Prognose und zu erwartender langer Lebenserwartung, kardialer Vorbelastung oder anatomischen Besonderheiten der thorakalen Organe sind maximale Lungen- und Herzschonung in der Bestrahlungsplanung zu beachten (*Stranzl et al., 2008 und 2009; Zurl et al., 2010; Bartlett et al., 2015*)
- **Nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT):**
  - Operation ist Goldstandard, ein Abweichen sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen
  - postoperative Ganzbrustbestrahlung (WBRT) unabhängig vom Ansprechen auf die CT, selbst bei pathologisch kompletter Remission (Primärtumor, LK). RTX orientiert sich an der Tumorausbreitung vor Beginn der CT. Deeskalation der lokoregionären Bestrahlung wird derzeit im Rahmen prospektiver Studien untersucht (NSABP B51 /RTOG 1304)
  - bei cN1 oder pN<sup>+</sup> (stanzbiotisch gesichert) ist ein adäquates axilläres Staging und jedenfalls eine adjuvante Bestrahlung anzuschließen
- **Der Verzicht auf die RTX nach BET** ist prinzipiell möglich – nach individueller alters- und risikoadaptierter Beratung bei Vorliegen folgender Konstellation: Lebenserwartung < 10 Jahren und pT1–2 (max. 3 cm) pN0, R0, HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> und eingeleitete endokrine adjuvante Therapie.
  - bei Verzicht: Inkaufnahme eines möglicherweise erhöhten Lokalrezidivrisikos (Vorteil einer adjuvanten RTX steigt mit der Länge der Nachbeobachtung), wobei die postoperative RTX keinen Einfluss auf das Überleben zeigt
  - *ABCSG8a*: n = 869, postmenopausale Frauen bis max. 80 J., Low-Risk-Tumor (T1–2 [≤ 3 cm],

N0, R0, G1–2, HR<sup>+</sup>, adjuvante Hormontherapie [HT] eingeleitet); Follow-up (FU): 9,9 Jahre. Keine altersadaptierte Subgruppenanalyse (Fastner et al., 2020)

ABCSG8a	Lokalrezidivrate %	
	Adjuvante RTX	Verzicht auf adjuv. RTX
Nach 5 Jahren FU	0,5%	5%
Nach 10 Jahren FU	2,5%	7,6%

- *PRIME II*: n = 1.326, ≥ 65 J., Low-Risk-Tumor (T1–2 [≤ 3 cm], N0, R0, G1–2, HR<sup>+</sup>, adjuvante HT eingeleitet. Keine altersadaptierte Subgruppenanalyse. In dieser Studie sind 93% der Patientinnen nicht am Mammakarzinom verstorben. Kein Unterschied im Overall- und metastasenfremigen Überleben

PRIME II	Lokalrezidivrate %	
	Adjuvante RTX	Verzicht auf adjuv. RTX
Nach 5 Jahren FU	1,3%	4,1 %
Nach 10 Jahren FU	0,9%	9,8%

Nach: Kunkler et al., 2015 und 2020

- **Boost (lokale Dosisaufsättigung im ehemaligen Tumorareal)** verbessert die lokale Kontrolle (ohne Überlebensvorteil) und ist prämenopausal immer indiziert.
  - *Verzicht auf Boost bei postmenopausaler Patientin* ist möglich, außer bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Risikofaktoren: > T1, G3, HER2<sup>+</sup>, TNBC, EIC, knapper Resektionsrand (Bartelink et al., 2015)
  - Durchführung: konventionell mit 2 Gy/10–16 Gy bei hypofraktioniertem und normofraktioniertem Konzept oder als SIB (simultan integrierter Boost) bei normofraktionierter Bestrahlung der Brust
- **Teilbrustbestrahlung:** Kann bei Low-Risk-Tumor (postmenopausal, pT1, pN0, R0, G1–2, HR<sup>+</sup>, adjuvante HT wird eingeleitet, NST [No Special Type], keine EIC) im Rahmen der Primäroperation angeboten werden (Veronesi et al., 2013); technische Alternative: postoperativ als interstitielle Brachytherapie oder perkutan (IMRT/3-D-konformal). Die meisten Studien zeigen eine Nicht-unterlegenheit der Teilbrustbestrahlung bzgl. der lokalen Kontrolle und eine eventuell minimal erhöhte Rückfallrate im nicht bestrahlten Brustabschnitt, allerdings ohne negative Auswirkung auf das Überleben. Diese Techniken sollen in hochspezialisierten Einrichtungen Anwendung finden (AWMF – S3-Leitlinien 2020; Fastner et al., 2013; Strnad et al., 2016; Meattini et al., 2017 und 2019; Whelan et al., 2019; Vicini et al., 2019).

### 6.2.1.2. Radiotherapie nach modifizierter radikaler Mastektomie (MRM)

- **Eine Indikation** zur postoperativen Bestrahlung der Thoraxwand besteht jedenfalls bei pT3, pT4, N<sup>+</sup> (ab 4 pos. LK), R1/R2, R0 (knapp und Unmöglichkeit einer Nachresektion der invasiven Komponente).
- **Bei 1–3 pos. LK und hohem Lokalrezidivrisiko** (junges Alter, G3, TNBC, L1, HER2<sup>+</sup>) sollte ebenfalls die PMRT (postoperative Bestrahlung nach modifizierter Mastektomie) angeboten werden. Umgekehrt kann auf die PMRT auch im Falle von 1–3 pos. LK bei Vorliegen folgender Risikokonstellation verzichtet werden: ER<sup>+</sup>, G1, HER2<sup>-</sup>, pT1 (3 von 4 Kriterien sind zwingend zu erfüllen) (Kyndi et al., 2009).
- **Eine individuelle Risikoabschätzung** ist abzuwägen und mit der Patientin zu diskutieren. Bei

hohem Rezidivrisiko ist der Nutzen einer postoperativen Bestrahlung der Thoraxwand gesichert und wird international einheitlich empfohlen. Bei entsprechender Risikokonstellation kann sich auch ein Überlebensvorteil durch die RTX ergeben.

- **Bei kleinem Tumor und pN0, R0** ist eine postoperative Bestrahlung der Thoraxwand aufgrund ausstehender Daten nicht abgesichert.
- **Im Falle eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms und N<sup>+</sup>-Situation** reduziert die postoperative RTX der Brustwand nach MRM das lokoregionäre Rezidivrisiko und verbessert zusätzlich das Gesamtüberleben (*McGale et al., 2014*).
- **Ein Boost** ist bei R1/R2-Resektion und fehlender Nachresektion empfohlen. Mit Entfernung der Pectoralisfaszie und ohne Nachweis der Infiltration der Faszie gilt die Resektion als R0 („no ink on tumor“) und ein Boost ist nicht indiziert.
- **Nach NACT** richtet sich die Indikation zur PMRT +/- Lymphabflusswege nach der präoperativen T- und N-Situation, unabhängig vom Ausmaß des Tumoransprechens. Bei pCR ist die Beurteilung des Risikoprofils präoperativ entscheidend. Für einen generellen Verzicht auf die RTX fehlen die Daten randomisierter klinischer Studien (*Krug et al., 2018*).

### 6.2.1.3. Radiotherapie der lokoregionären Lymphknoten-Regionen

- **Genereller Konsens zum unbestrittenen Nutzen einer Lymphabflussbestrahlung bei hohem Risiko für eine Fernmetastasierung**, trotz sehr heterogener Subgruppen in entsprechenden Studien (*Poortmans et al., 2015; Thorsen et al., 2016; Whelan et al., 2015; Budach et al., 2015*). Allgemein: Axilla: RTX des axillären Levels III, II, I (*Offerson et al., 2016*).

Bei Indikation zur Brust- bzw. Thoraxwand-Bestrahlung und Anwendung der Zangentechnik ohne dezidierte Bestrahlung der Level II und III werden je nach Anatomie einer Patientin im kaudal-lateralen Teil von Level II und kranialen Teil Level I üblicherweise Dosierungen von 20–40 Gy erreicht. Im Falle einer IMRT-Technik für Brust bzw. Thoraxwand werden die Level der Axilla nicht miterfasst.

- **Durchführung der RTX der lokoregionären Lymphknoten-Regionen:** konventionell (2 Gy/50 Gy).

Für eine Empfehlung eines hypofraktionierten Konzepts im Bereich der Lymphabflusswege gibt es noch zu wenig Daten (nur < 10% der Patientinnen mit hypofraktionierter Bestrahlung der Brust bzw. der Thoraxwand erhielten eine Lymphabflussbestrahlung) (*Owen et al., 2006; Haviland et al., 2013*).

Eine randomisierte Phase-III-Studie (Hochrisikopatientinnen [T3/T4 und/oder ≥ 4 pos. LK], PMRT und RTX der LK [ohne Parasternalregion]) beschreibt ein 5-Jahres-Lokalrezidivrisiko von 8,1% mit konventioneller Fraktionierung vs. 8,3% mit Hypofraktionierung (2,9 Gy/43,5 Gy).

*Wang et al. (2019)* schlussfolgern anhand der vorliegenden Ergebnisse: Bei fehlender Indikation zur RTX der parasternalen Region und ohne geplante Rekonstruktion der Brust kann eine Hypofraktionierung der Thoraxwand und der regionalen Lymphabflusswege empfohlen werden. Hypofraktionierungskonzepte wie in der FAST- und UK-FAST-Forward-Studie mit nur 5 Fraktionen werden aufgrund ungenügender Datenlage nicht empfohlen.

#### Indikation zur Radiotherapie der regionalen Lymphknoten:

- **Axilladissektion (AD) (pN1mic, pN0 i+) oder Sentinel-Lymphknoten (SN) (pN0, sn): keine Indikation** (*Galimberti et al., 2014; Kuehn et al., 2005; AWMF – S3-Leitlinien 2020*)
- **SN pos. (> 2 mm) ohne AD:**
  - *BET und ACOSOG-Z0011-Kriterien erfüllt: keine Indikation.*  
ACOSOG Z0011 (T1–2, 1–2 pos. SN, keine palpablen Lymphknoten, keine neoadjuvante Chemotherapie, kein extrakapsuläres Tumorwachstum, BET, R0-Resektion): WBRT unter Anwendung

hoher Tangenten mit Inklusion der axillären Lymphknoten der Level 1 und 2 bis knapp unter V. axillaris. Konsequenz: Falls eine RTX der Level I und II indiziert ist, müssen Level I und II in die Planung dezidiert einbezogen werden (= hohe Tangente)

- *BET und ACOSOG-Z0011-Kriterien nicht erfüllt* = hohes Risiko für Befall der Region ( $\geq 3$  pos. SN): *daher RTX der Axilla*, falls keine AD durchgeführt (analog AMAROS: AD vs. RTX der Axilla bei pos. SN – die RTX ist der AD nicht unterlegen, bei axillärer RTX nach 5 J. geringere Rate an Lymphödem [11 % versus 23 % bei AD])
- **AD, N<sup>+</sup> (1–3 pos. axilläre LK):** Ab 1 pos. Lymphknoten-(Makro-)Metastase und Vorliegen von Risikofaktoren ( $> T1$ , G3, TNBC, HER2<sup>-</sup>, HR<sup>-</sup>, L1, prämenopausal) kann die RTX der supraklavikulären Lymphknotenregion erfolgen. Molekulare Genexpressionsprofile, die für eine Hochrisikosituation sprechen, könnten in Zukunft bei der Entscheidungsfindung helfen. Jedoch soll vorerst eine Entscheidung gegen eine RTX nicht alleine vom Ergebnis der Genexpressionsprofile abhängen. Risikofaktoren werden in der Literatur unterschiedlich diskutiert (z. B. medialer Tumorsitz) (*Viani et al., 2014; Budach et al., 2015; Whelan et al., 2015*).

- **AD, N<sup>+</sup> ( $\geq 4$  pos. axilläre LK):** RTX der supraklavikulären LK klar indiziert.

Im Falle einer nodalen RTX besteht auch die Indikation für eine postoperative RTX der Thoraxwand. Nach BET erfolgt jedenfalls die postoperative RTX der Mamma.

- **Axilläre Intervention nach NACT und radioonkologische Konsequenz:** Die NACT erreicht in vielen Fällen ein Downstaging (in der Axilla häufiger als in der Brust zu erwarten). Vor allem TNBC und HER2<sup>+</sup>-Karzinome reagieren axillär in bis zu 75% mit pCR (*Dominici et al., 2010*). Speziell die Frage des Verzichts auf eine AD bei pN1 (stanzbioptisch gesichert) → ycN0 wird aktuell kontrovers diskutiert. Alleinige SN-Biopsien (SNB) nach NACT zeigen hohe Falsch-negativ-Raten von 10–30% (*Kuehn et al., 2013; Tee et al., 2018*). Eine deutliche Verbesserung ist erreichbar, wenn  $\geq 3$  SN entfernt werden und die Markierungstechnik durch eine Kombination aus Radionuklid und Patentblau abgesichert wird. Mehr Sicherheit in der Deeskalation der Axillachirurgie bietet die TAD (Targeted Axillary Dissection) mit der Entfernung des prätherapeutisch auffälligen clipmarkierten Lymphknotens und des Sentinel-LK. Die Falsch-negativ-Rate sinkt von 10% auf nur noch 2% (*Caudle et al., 2016*). Inwiefern die axilläre Deeskalation die Radiotherapieempfehlungen im Detail verändert, ist vorerst durch Studien nicht gesichert. Eine Indikation zur axillären Bestrahlung nach operativer Deeskalation muss individuell kritisch hinterfragt werden.

*Folgende Szenarien* sind in den aktuell gültigen AGO- und S3-Leitlinien abgebildet:

- vor der NACT: pN1 (stanzbioptisch gesichert) → ycN1 → AD → lokoreg. RTX
- vor der NACT: pN1 (stanzbioptisch gesichert) → ycN0 → TAD oder AD → lokoreg. RTX, bei kleinem Tumor, G1, HR<sup>+</sup> kann eine alleinige WBRT ohne nodales Feld erfolgen
- vor der NACT: cN0 → SNB nach NACT: ypNmic oder ypN1: AD; falls AD nicht möglich, kann die axilläre RTX angeboten werden
- vor der NACT: cN0 und SNB pos. → ypN0 → bei Nichterfüllen der ACOSOG-Z0011-Kriterien weitere Abklärung der Axilla mittels AD; falls AD nicht möglich, kann die axilläre RTX angeboten werden
- vor der NACT: cN0 und SNB neg. → ypN0 → keine weitere axilläre Intervention

Falls AD indiziert (klinisch oder durch Bildgebung [Sonografie/MR] auffällige Axilla, ACOSOG-Z0011-Kriterien nicht erfüllt,  $\geq 3$  positive SN [ $\geq 2$  mm], ycN1, ypN1, Makrometastasen mit Kapseldurchbruch, 1–2 Makrometastasen mit High-Risk-Konstellation), aber nicht möglich ist, kann die axilläre RTX (analog AMAROS) angeboten werden (*Donker et al., 2014*).

- **N<sup>+</sup>, ausgeprägter Resttumor axillär:** RTX der Axilla.

Bei ausgeprägten Tumorresiduen nach AD kann eine adjuvante RTX der Axilla zur besseren lokalen Kontrolle sinnvoll sein. Bei extrakapsulärer Ausbreitung der LK-Metastasierung ist keine axilläre

RTX indiziert, da isolierte axilläre Rezidive ausgesprochen selten (< 1 %) sind (*Stranzl et al., 2004 und 2006*).

- **Befall der LK der parasternalen Region** (Ausnahme bei hohem kardialen Risiko oder simultaner Gabe von Trastuzumab): Bei zentralem/medialem Tumorsitz und G3, HR<sup>-</sup> und 1–3 pos. axillären LK kann eine RTX unter Inklusion der parasternalen Region sinnvoll sein. Ab 4 pos. LK und zusätzlich G3, HR<sup>-</sup> sollte die RTX der Parasternalregion ebenso diskutiert werden. Eine dezidierte Empfehlung in den Leitlinien kann aufgrund der geringen Fallzahlen in den Publikationen nicht gegeben werden (*Budach et al., 2015*).

#### 6.2.1.4. Besonderheiten

- **Inflammatorisches Karzinom:** Trimodales Therapiekonzept mit Systemtherapie, Operation und postoperativer lokoregionärer RTX, die obligat zur Anwendung kommen soll. Auch hier ist ein exaktes prätherapeutisches Staging zur Beurteilung des Risikoprofils und Entscheidung nachfolgender adjuvanter Therapiemaßnahmen zwingend. Therapie: MRM, AD, kein SN, RTX der Lymphabflusswege und jedenfalls Boost. BET: wird bei pCR derzeit diskutiert – individuelle Entscheidung und nicht endgültig entschieden.
- **Patientinnen mit synchroner Oligometastasierung:** Thematik wird derzeit bei anderen Tumorentitäten ausführlich untersucht. Abgeleitet davon kann es nach lokaler Therapie für Subgruppen einen Überlebensvorteil geben. Retrospektive Daten beim Mammakarzinom sind allerdings uneinheitlich und daher besteht diesbezüglich keine Standardempfehlung. Die vorliegenden randomisierten Daten zeigen ein insgesamt kleines Kollektiv und durch eine Lokaltherapie keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine lokoregionäre Therapie. Eine Bestrahlung der Metastase zur Symptomlinderung kann unter palliativem Gesichtspunkt bei Bedarf angeboten werden. Allerdings zeigten Subgruppenanalysen in diesem Kollektiv einen signifikanten Überlebensvorteil bei jungen Frauen (< 50 J.) mit positivem HR-Status und ossärer Filialisierung (*Badwe et al., 2015*).
- **Männliches Karzinom:** Staging und Therapieempfehlungen analog zum weiblichen Mammakarzinom.  
Die Diagnosestellung erfolgt oft in einem lokal fortgeschrittenen Stadium und aufgrund der geringen Größe der männlichen Brustdrüse (somit ungünstige Relation: Tumorgöße zu Brustdrüse) wird eine MRM + SN/AD empfohlen. Die PMRT sollte jedenfalls bei N<sup>+</sup>, ab T ≥ 2 cm und HR<sup>-</sup> erfolgen. Eine zusätzliche nodale RTX wird analog zu Empfehlungen bei der Frau angeboten (*Stranzl et al., 1999*).
- **Phyllodes-Tumor:** Postoperative RTX bei Borderline und malignen Varianten, vor allem bei großem Tumor (ab 5 cm), jüngeren Patientinnen, R1-Resektionen, Lokalrezidiven. Weiten Resektionsrand anstreben (idealerweise ≥ 10 mm) (*Chao et al., 2019; Choi et al., 2019*).
- **Angiosarkom, RTX-assoziiert:** Sehr ungünstige Prognose, RTX nach MRM bei großem Tumor, R1 (*Depla et al., 2014*).
- **Primäres Sarkom:** MRM +/- AD, adjuvante RTX bei Tumor ab 5 cm, R1 oder knappen Resektionsrändern, da hohe Lokalrezidivrate (*Ghareeb et al., 2016*).
- **Brustimplantat-assoziiertes großzelliges anaplastisches Lymphom (BI-ALCL):** Selten, jedoch Häufung bei texturierten Implantaten. Tumorektomie und Implantatentfernung, postoperative lokale RTX, falls R1 oder N<sup>+</sup> (*Horwitz et al., 2018; NCCN Guidelines 2020*).
- **Primäres Lymphom:** Nach histopathologischer Diagnosestellung (Biopsie/OP) erfolgt die adjuvante RTX der Brust.
- **Metaplastisches Karzinom:** Da oft großer Tumor, postoperative RTX diskutieren. Chemotherapie zumeist ineffektiv (*Ong et al., 2018; Tseng et al., 2011*).
- **Mb. Paget:** Bei isoliertem Mb. Paget nach R0-Resektion des Areolenkomplexes keine adjuvante

RTX. Bei Mb. Paget kombiniert mit DCIS oder invasivem Karzinom: operatives Vorgehen entsprechend Standards der Grunderkrankung. Jedenfalls R0-Resektion anstreben. Adjuvante RTX je nach Befund (*Caliskan et al., 2008; Durkan et al., 2013*).

- **Mammakarzinom und Schwangerschaft:** Adjuvante RTX nach Entbindung, generelle Empfehlung: Standardbehandlung wie bei nicht-schwangeren Frauen. Während RTX nicht stillen.
- **Axilläre Metastasen bei CUP (okkultes Mammakarzinom):** Bei negativem Staging (MRT/ Mamma) und erfolgreicher AD: lokoregionäre RTX der Brust +/- Lymphabflusswege. Falls MRM durchgeführt wurde, erfolgt anschließend keine PMRT. Außer es besteht ein ausgedehnter pathologischer Befund im Rahmen der AD und es liegen ungünstige Prognosefaktoren vor; dann kann die adjuvante Radiotherapie lokoregionär angeboten werden.

#### 6.2.1.5. Fragen zur konkomitanten Anwendung während Radiotherapie

- **TAM:** Möglich.
- **Aromatasehemmer:** Möglich.
- **Trastuzumab:** Möglich, außer bei Indikation zu parasternalem Feld, dann während RTX pausieren.
- **T-DM1:** Möglich (bei konkomitanter Anwendung G1/G2 pulmonale Toxizität 3,4% vs. 0% ohne RTX und kardiale Toxizität 3,4% vs. 1,7% ohne RTX). *Cave:* linksseitiges Mammakarzinom und Indikation zu parasternalem Feld (*Piroth et al., 2021*).
- **Checkpoint-Inhibitoren:** PD-1-, PD-L1-Inhibitoren, CTLA-4-Inhibitoren (Ipilimumab/Pneumonitis-Risiko). Keine eindeutige Evidenz, vorerst keine konkomitante Gabe empfohlen. Erfahrungen bei anderen Tumorentitäten könnten für die Zukunft auf gute Verträglichkeit hinweisen, dann sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung.
- **Tyrosinkinase-Inhibitoren:** Keine eindeutige Evidenz und keine Abbildung in Leitlinien, keine konkomitante Anwendung empfohlen.
- **CDK-4/6-Inhibitoren:** Keine Evidenz für konkomitante Anwendung.
- **Capecitabin:** Sequenzielle Anwendung nach Bestrahlung empfohlen. Publikationen gehen auf die RTX-assoziierten Toxizitäten nicht ein (*Masuda et al., 2017; Woodward et al., 2017; Van Mackelenberg et al., 2019; Piroth et al., 2021*). Bei konkomitanter Anwendung muss mit deutlich höherer akuter Toxizität gerechnet werden.

#### 6.2.2. Radiotherapie bei nicht-invasivem Mammakarzinom – intraduktales Mammakarzinom (DCIS)

- **DCIS:** Ca. 20% aller malignen Tumoren der Brust; gilt als eine Präkanzerose, wobei sich nicht zwangsläufig ein invasives Karzinom entwickelt.
- **Operative Therapie** (Resektionsrand mind. 2 mm): BET oder MRM (großer Tumor, unklare operative Ränder, mehrere Quadranten betroffen, Rezidivsituation). Derzeit Studien zum Verzicht auf OP bei Low-Risk-DCIS (England, Kanada: LORIS, LORD, COMET) mittels Biomarker (vorerst noch keine Ergebnisse).
- **Lokale Radiotherapie +/- endokrine Therapie** als postoperative Therapie der Wahl: WBRT (Gesamtbrustbestrahlung) nach BET obligat. Nach MRM nur in Ausnahmefällen RTX (R1 ohne Möglichkeit einer Nachresektion). Die Bestrahlung (aller Risikogruppen des DCIS) senkt das lokale Rezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um > 50%. Auch in der Low-Risk-Tumor-Gruppe wurde laut RTOG 9804 nach 12 Jahren Beobachtung die Rezidivrate von 11,4% (Verzicht auf RTX) auf 2,8% (adjuvante RTX) gesenkt. Bisher zeigte keine Studie einen Einfluss der RTX auf das Gesamtüberleben (*Narod et al., 2015; n = 108.196, SEER Database, retrospektive Analyse*). Die brustkrebsspezifische Mortalitätsrate war mit 3,3% gering.

- **Verzicht auf RTX beim Low-Risk-DCIS möglich** (Low-Risk: G1/G2, ER<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup>, Erstdiagnose i. R. Screening, Tumor ≤ 2,5 cm, R0 [mind. 2 mm]; Patientinnen älter als 45 J.). Individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung mit Patientinnen zwingend erforderlich (*Lazzeroni et al., 2017*).
- **Boost nach DCIS:** Nur bei Vorliegen eines hohen Lokalrezidivrisikos (R1 ohne Möglichkeit einer Nachresektion). ASTRO: Boost bei Frauen < 50 J. und R1/R2/R0 (knapp: < 2 mm). Metaanalyse (*Nilsson et al., 2015; n = 6.943*): Reduktion des Lokalrezidivrisikos durch postoperativen Boost bei positivem Resektionsrand.
- **Hypofraktionierung und DCIS:** Bisher keine prospektiven Daten, daher Empfehlungen derzeit nur von Studienergebnissen der Hypofraktionierung des invasiven Karzinoms ableitbar. Keine Abbildung in Leitlinien, damit derzeit kein Standard und konventionelles Bestrahlungskonzept empfohlen. Es ist jedoch zu erwarten, dass Hypofraktionierung auch bei DCIS Anwendung findet.
- **DCIS als lokales Rezidiv:** Nach BET und vorangegangener RTX: MRM zu bevorzugen, evtl. Brust-erhaltung. Nach BET ohne vorangegangene RTX: WBRT.
- **RTX:** 50–54 Gy, Boost bei R1/R0 (knapp).
- **DCIS mit Mikroinvasion:** Therapie analog zu invasivem Mammakarzinom.

### 6.2.3. Radiotherapie von Patientinnen in palliativer Intention

Eine Metastasierung ist vorwiegend in Skelett, Lunge, Leber und Gehirn zu beobachten. Die Bestrahlung erfolgt in diesem Fall symptomorientiert und zum Zwecke der Schmerzlinderung und/oder Stabilisierung. Bei solitärer Metastasierung sind oftmals nebenwirkungsarme Hochpräzisionskonzepte möglich (Stereotaxie). Ziel ist die Reduktion der Tumormasse mit Verbesserung der Lebensqualität.

## 6.3. Systemische Therapie

### 6.3.1. Chemotherapie

- **Stellt sowohl im neoadjuvanten, adjuvanten als auch palliativen Setting** einen wesentlichen Therapiefeiler dar.
- **Die effektivsten Zytostatika** sind Anthrazykline, Taxane und Cyclophosphamid.
- **Die am häufigsten verwendeten Chemotherapieschemata beim Mammakarzinom *siehe Tab. 7*.**
  - in der neoadjuvanten Situation sind es vor allem Anthrazyklinkombinationen gefolgt von einem Taxan +/- Carboplatin
  - in der Palliativtherapie sind es vor allem liposomale Anthrazykline, Vinorelbin, Gemcitabin, Eribulin und Capecitabin

### 6.3.2. Zielgerichtete Therapie

*6.3.2.1. Integration zielgerichteter Therapieoptionen beim Mammakarzinom **siehe Tab. 7**.*

## Am häufigsten verwendete systemische Therapieschemata beim Mammakarzinom

### A) Neoadjuvant und adjuvant, HER2/neu-negativ

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„EC &gt; PACLI weekly“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid <i>Gefolgt von:</i> Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  80–90 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. i. v.  i. v.	Tag 1 Tag 1  Tag 1+8+15	alle 2–3 Wochen, 3–4 Zyklen  alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen
<b>„EC &gt; Carbo/ PACLI weekly I“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid <i>Gefolgt von:</i> Carboplatin Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  AUC 5 80 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. i. v.  i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1  Tag 1 Tag 1+8+15	alle 2–3 Wochen, 3–4 Zyklen  alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen
<b>„EC &gt; Carbo/ PACLI weekly II“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid <i>Gefolgt von:</i> Carboplatin Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  AUC 1,5 80 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. i. v.  i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1  Tag 1+8+15 Tag 1+8+15	alle 2–3 Wochen, 3–4 Zyklen  alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen
<b>„EC &gt; Carbo/PACLI alle 3 Wochen“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid <i>Gefolgt von:</i> Carboplatin Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  AUC 6 80 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. i. v.  i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1  Tag 1 Tag 1+8+15	alle 2–3 Wochen, 3–4 Zyklen  alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen
<b>„EC &gt; DOC“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid <i>Gefolgt von:</i> Docetaxel + pegyliertes GCSF	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  100 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.  i. v.	Tag 1 Tag 1  Tag 1	alle 2–3 Wochen, 3–4 Zyklen  alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen
<b>„AC“</b> Doxorubicin Cyclophosphamid	50 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1	alle 2–3 Wochen, 6 Zyklen
<b>„EC“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid	(60–)90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1	alle 2–3 Wochen, 6 Zyklen
<b>„TAC“</b> Doxorubicin Cyclophosphamid Docetaxel + G-CSF	50 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 6 Zyklen
<b>„FEC“</b> 5-Fluoruracil Epidoxorubicin Cyclophosphamid	500 (600) mg/m <sup>2</sup> (75–)90 mg/m <sup>2</sup> 500 (600) mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 6 Zyklen

Tabelle 7 weiter auf der nächsten Seite

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„TC“</b> Docetaxel Cyclophosphamid	75 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 6 Zyklen

### B) Neoadjuvant und adjuvant in Kombination mit zielgerichteter Therapie (triple negativ)

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„EC &gt; PACLI weekly + PEMBRO“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid Pembrolizumab <i>Gefolgt von:</i> Paclitaxel Pembrolizumab Postoperativ Pembrolizumab	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/Tag  80-90 mg/m <sup>2</sup> /Tag 200 mg 200 mg	i. v. i. v. i. v.  i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1  Tag 1+8+15 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 4 Zyklen    alle 3 Wochen, 4 Zyklen alle 3 Wochen, 4 Zyklen alle 3 Wochen, 9 Zyklen

### C) Neoadjuvant, adjuvant, Erhaltung, HER2/neu-positiv

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„EC + Trastuzumab + Pertuzumab“</b> Epidoxorubicin Cyclophosphamid Trastuzumab Pertuzumab <i>Gefolgt von:</i> <b>„PACLI weekly + Trastuzumab + Pertuzumab“</b> Paclitaxel Trastuzumab Pertuzumab	90 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg  80 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg	i. v. i. v. i. v. i. v.  i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1  Tag 1+8+15 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 3-4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)    alle 3 Wochen, 3-4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>„PACLI weekly + Trastuzumab“</b> (Tolaney-Schema) Paclitaxel Trastuzumab	80 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1	alle 3 Wochen, 4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg)
<b>Docetaxel Trastuzumab Pertuzumab</b>	75-100 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg	i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 6 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>„TCH+P“</b> Carboplatin Docetaxel Trastuzumab Pertuzumab	AUC 6 75 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)

Tabelle 7 weiter auf der nächsten Seite

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„MC + Trastuzumab + Pertuzumab“</b> Myocet (lipos. Doxorubicin) Cyclophosphamid Trastuzumab Pertuzumab <i>Gefolgt von:</i> <b>„PACLI weekly + Trastuzumab + Pertuzumab“</b> Paclitaxel Trastuzumab Pertuzumab	60 mg/m <sup>2</sup>  500 (600) mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg	i. v.  i. v. i. v. i. v.	Tag 1  Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)       alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>Trastuzumab-Emtansin (T-DM 1)</b>	3,6 mg/kg	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen (1. Infusion 90 Min., ab 2. Infusion 30 Min.), 14 Zyklen
<b>Trastuzumab-Pertuzumab s. c. (Phesgo)</b>	600 mg/600 mg; erste Dosis: 1.200 mg/600 mg	s. c. (Oberschenkel)	Tag 1	alle 3 Wochen (1. Injektion = Loading Dose 1.200 mg/600 mg während 8 Min., ab 2. Injektion 600 mg/600 mg jeweils während 5 Min.)
<b>Neratinib</b>	240 mg/Tag (1 x 6 Tab. zu 40 mg)	p. o.	täglich, für insgesamt 1 Jahr	evtl. Dosisescalation: mit primär 120 mg/Tag (1 x 3 Tbl.) für 1 Woche, danach 160 mg/Tag (1 x 4 Tbl.) für 1 Woche, danach 200 mg/Tag (1 x 5 Tbl.) für 1 Woche, danach 240 mg/Tag (1 x 6 Tbl); parallel Einnahme von Loperamid

#### D) Palliativ, HER2/neu-negativ

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Vinorelbin Epidoxorubicin</b>	25 mg/m <sup>2</sup> /Tag 75 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.	Tag 1+8 Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Liposomales Doxorubicin (Myocet) Cyclophosphamid</b>	60 mg/m <sup>2</sup>  600 mg/m <sup>2</sup>	i. v.  i. v.	Tag 1  Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Liposomales Doxorubicin (Myocet) Docetaxel + GCSF</b>	60 mg/m <sup>2</sup>  60–75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.  i. v.	Tag 1  Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Vinorelbin p. o.</b>	60–80 mg/m <sup>2</sup> /Tag	p. o.	Tag 1+8+15+21	alle 4 Wochen
<b>PEG-liposomales Doxorubicin</b>	40–45 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 4 Wochen
<b>Eribulin</b>	1,23 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1+8	alle 3 Wochen

Tabelle 7 weiter auf der nächsten Seite

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Gemcitabin</b>	(1.000-)1.250 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1+8+15	alle 4 Wochen
<b>Capecitabin</b>	(2.000-)2.500 mg/m <sup>2</sup> /Tag	p. o.	Tag 1-14	alle 3 Wochen
<b>Docetaxel</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Paclitaxel</b>	80-90 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. (1 h)	Tag 1	wöchentlich 6-mal, danach 4 Wochen Pause
<b>Nab-Paclitaxel (Albumin-gebundenes Paclitaxel)</b>	100-125 mg/m <sup>2</sup> oder 260 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1	alle 4 Wochen alle 3 Wochen
<b>Doxorubicin</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Bendamustin</b>	80 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1+8	alle 3 Wochen
<b>Capecitabin</b>	2.000 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1-14	
<b>Carboplatin</b>	AUC 4	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Gemcitabin</b>	1.000 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1+8	
<b>„CMF“</b> Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluoruracil	100 mg/m <sup>2</sup> /Tag 40 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	p. o. i. v. i. v.	Tag 1-14 Tag 1+8 Tag 1+8	alle 4 Wochen

#### E) Palliativ, in Kombination mit zielgerichteter Therapie (triplenegativ)

Bei CPS > 10 <b>Carboplatin</b> <b>Gemcitabin</b> <b>Pembrolizumab</b>	AUC 5 1.000 mg/m <sup>2</sup> /Tag 200 mg	i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1+8 Tag 1	alle 3 Wochen
Bei CPS > 10 <b>Paclitaxel</b> <b>Pembrolizumab</b>	80 mg/m <sup>2</sup> /Tag 200 mg	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1	alle 3 Wochen
Bei CPS > 10 <b>nab-Paclitaxel</b> <b>Pembrolizumab</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /Tag 200 mg	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1	alle 3 Wochen
Bei PD-L1 > 1 %: <b>Nab-Paclitaxel</b> <b>Atezolizumab</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /Tag 840 mg/kg	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1+15	alle 4 Wochen
<b>Paclitaxel</b> <b>Bevacizumab</b>	90 mg/m <sup>2</sup> /Tag 10 mg/kg	i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1+15	alle 4 Wochen
<b>Docetaxel</b> <b>Bevacizumab</b>	75-100 mg/m <sup>2</sup> /T. (7,5-)15 mg/kg	i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Capecitabin</b> <b>Bevacizumab</b>	2.000 mg/m <sup>2</sup> (aufgeteilt auf 2 Dosen) 15 mg/m <sup>2</sup> /Tag	p. o. i. v.	Tag 1-14 Tag 1	alle 3 Wochen

Table 7 weiter auf der nächsten Seite

**F) Palliativ, Antibody Drug Conjugate (ADC) bei triplenegativ**

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Sacituzumab-Govitecan</b>	10 mg/kg/Tag	i. v.	Tag 1+8	alle 3 Wochen

**G) Palliativ, Antibody Drug Conjugate (ADC) bei triplenegativ, HER2-low**

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b>	5,4 mg/kg	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen

*Table 7 weiter auf der nächsten Seite*

**H) Palliativ, in Kombination mit zielgerichteter Therapie (Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ)**

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Palbociclib + Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant</b>	125 mg/Tag z. B. Letrozol 2,5 mg	p. o. p. o.	Tag 1-21 täglich	alle 4 Wochen
	500 mg	i. m.	Tag 1+15, ab 2. Mon. nur Tag 1	
<b>Ribociclib + Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant</b>	600 mg/Tag z. B. Letrozol 2,5 mg	p. o. p. o.	Tag 1-21 täglich	alle 4 Wochen
	500 mg	i. m.	Tag 1+15, ab 2. Mon. nur Tag 1	
<b>Abemaciclib + Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant</b>	300 mg (2 x 150 mg)/Tag z. B. Letrozol 2,5 mg	p. o. p. o.	täglich, kontinuierlich täglich	alle 4 Wochen
	500 mg	i. m.	Tag 1+15, danach nur Tag 1	
<b>Everolimus Exemestan</b>	10 mg/Tag 25 mg/Tag (= 1 Tbl.)	p. o. p. o.	täglich täglich	kontinuierlich bis Progression/Toxizität
<b>Alpelisib Fulvestrant</b>	300 mg/Tag (= 1 x 2 Tbl.) 500 mg	p. o. i. m.	täglich Tag 1+15, danach nur Tag 1	kontinuierlich bis Progression/Toxizität

**I) Palliativ, Antibody Drug Conjugate (ADC) bei Hormonrezeptor-positiv, HER2-low**

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>Trastuzumab-Deruxtecan</b>	5,4 mg/kg	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen

*Table 7 weiter auf der nächsten Seite*

## J) Palliativ, HER2/neu-positiv

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>„PACLI weekly + Trastuzumab + Pertuzumab“</b> Paclitaxel Trastuzumab Pertuzumab	80 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg	i. v. i. v. i. v.	Tag 1+8+15 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 3–4 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>Docetaxel Trastuzumab Pertuzumab</b>	75 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg 420 mg	i. v. i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen, 6 Zyklen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>Trastuzumab Pertuzumab Vinorelbin</b>	6 mg/kg 420 mg 60–80 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v. p. o.	Tag 1 Tag 1 Tag 1	alle 3 Wochen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg, 1. Infusion Pertuzumab 840 mg)
<b>Fixkombination Trastuzumab-Pertuzumab s. c.</b>	600 mg/600 mg; erste Dosis: 1.200 mg/600 mg	s. c. (Oberschenkel)	Tag 1	alle 3 Wochen (1. Injektion = Loading Dose 1.200 mg/600 mg während 8 Min., ab 2. Injektion 600 mg/600 mg jeweils während 5 Min.)
<b>Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)</b>	3,6 mg/kg	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen (1. Infusion 90 Min., ab 2. Infusion 30 Min.)
<b>Capecitabin Lapatinib</b>	2.000 mg/m <sup>2</sup> 1.250 mg/Tag	p. o. p. o.	Tag 1–14 Tag 1–21	alle 3 Wochen
<b>Capecitabin Trastuzumab*</b>	2.000 mg/m <sup>2</sup> 6 mg/kg	p. o. i. v.	Tag 1–14 Tag 1	alle 3 Wochen (1. Infusion Trastuzumab 8 mg/kg)
<b>Trastuzumab*</b>  <b>Lapatinib</b>	2 mg/kg/Tag (bei erster Gabe 4 mg/kg KG „loading dose“) 1.000 mg/Tag (1 x 4 Tbl. à 250 mg)	i. v.  p. o.	wöchentlich  täglich	bis Progression/Toxizität
<b>Lapatinib Letrozol</b>	1.500 mg/Tag 2,5 mg/Tag (= 1 Tbl.)	p. o. p. o.	Tag 1–21 Tag 1–21	alle 3 Wochen
<b>Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)**</b>	5,4 mg/kg/Tag	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
<b>Tucatinib*** + Capecitabin + Trastuzumab</b>	300 mg 2 x/Tag 2.000 mg/m <sup>2</sup> /Tag 6 mg/kg	p. o. p. o. i. v.	täglich Tag 1–14 Tag 1	(Loading Dose beim 1. Zyklus 8 mg/kg), alle 3 Wochen

\* alternativ Trastuzumab s. c. 600 mg Fixdosis alle 3 Wochen

\*\* Trastuzumab-Deruxtecan: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (humanisierter monoklonaler Anti-HER2-IgG1-Antikörper über einen Linker an einen Topoisomerase-I-Inhibitor gebunden) für Patientinnen, die zuvor mindestens 2 Anti-HER2-Behandlungen erhalten haben (Modi et al., 2020)

\*\*\* Tucatinib: reversibler, selektiver Tyrosinkinasehemmer von HER2 für Patientinnen, die zuvor mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin behandelt wurden (Murthy et al., 2020)

Tabelle 7

### 6.3.2.2. Endokrine Therapie

- **Endokrine Therapieoptionen beim HR-positiven Mammakarzinom** und Nebenwirkungen *siehe Tab. 8*
- **Adjuvante endokrine Therapie beim HR-positiven Mammakarzinom:** Vorgehen in der Prä- bzw. Postmenopause *siehe Tab. 9*

Endokrine Therapieoptionen bei HR-positivem Mammakarzinom und Nebenwirkungen		
	Therapie	Nebenwirkungen
Prämenopause	GnRH + TAM oder GnRH + EXE oder TAM GnRH + AI + Palbociclib GnRH + Fulvestrant + Palbociclib GnRH + AI + Ribociclib GnRH + Fulvestrant + Ribociclib GnRH + AI + Abemaciclib GnRH + Fulvestrant + Abemaciclib	<i>TAM:</i> Thromboembolieeignung, Endometriumpolypen, sehr selten Endometriumkarzinom <i>AI:</i> Gelenkschmerzen, Osteoporose <i>Fulvestrant:</i> Thromboembolieeignung <i>Palbociclib-Kombinationen:</i> Neutropenie, sehr selten febrile Neutropenie, Infektionen, Fatigue, selten Stomatitis, selten Alopezie, selten Diarrhö <i>Ribociclib-Kombinationen:</i> Neutropenie, sehr selten febrile Neutropenie, Infektionen, Fatigue, selten Stomatitis, selten Diarrhö, selten Alopezie, QTc-Verlängerung im EKG <i>Abemaciclib-Kombinationen:</i> mäßige Neutropenie, Diarrhö, Fatigue, Kreatininerhöhung, Erhöhung von AST/ALT, selten Stomatitis, selten Alopezie <i>Alpelisib + Fulvestrant:</i> Blutzuckererhöhung, Hautexantheme, Diarrhö <i>Everolimus:</i> Stomatitis, Hautexanthem, Pneumonitis, selten Diarrhö
Postmenopause	AI + Palbociclib oder AI + Ribociclib oder AI + Abemaciclib oder Fulvestrant + Palbociclib oder Fulvestrant + Ribociclib oder Fulvestrant + Abemaciclib Fulvestrant + Alpelisib Exemestan + Everolimus TAM oder AI oder Fulvestrant	

*GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormon; AI = Aromatasehemmer; TAM = Tamoxifen; EXE = Exemestan*

Tabelle 8

Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms: Vorgehen in der Prä- bzw. Postmenopause		
	0–5 Jahre Therapie	Erweiterte adjuvante endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko in den Jahren 6–10
Prämenopausale Patientin	- Tamoxifen - Tamoxifen + ovarielle Suppression (OFS) oder Ovariectomie - AI + ovarielle Suppression (OFS) oder Ovariectomie <i>EBCTCG, 2005</i>	- nach 5 Jahren Tamoxifen: 5 Jahre Tamoxifen oder 2,5–5 Jahre AI bei postmenopausalem Status - nach 5 Jahren endokriner Therapie + ovarielle Suppression (OFS) oder Ovariectomie: 5 Jahre Tamoxifen
Postmenopausale Patientin	- AI - Tamoxifen - <i>sequenzielle Therapie:</i> Tamoxifen (2–3 Jahre) gefolgt von AI (gesamt 5 Jahre) oder AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen (gesamt 5 Jahre)	- nach 5 Jahren Tamoxifen: 5 Jahre Tamoxifen oder 2–5 Jahre AI - nach AI-haltiger Therapie: AI für 2–5 Jahre <i>Clement et al., 2018</i>

*Nach: Burstein et al., J Clin Oncol 2019*

Tabelle 9

- **Endokrine + zielgerichtete Therapie beim HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom *siehe Tab. 10.***
- **Alpelisib**, ein PI3K $\alpha$ -Inhibitor, hemmt den PI3K/AKT-Signalweg (häufig alterierter Signalweg mit Assoziation zu endokriner Resistenz) und das Tumorwachstum.  
In Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen, die ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie haben, verlängert Alpelisib das PFS, wie in der SOLAR-1-Studie gezeigt werden konnte (*André et al., 2019*).
- **CDK-4/6-Inhibitoren als Therapiepartner der endokrinen Therapie:**
  - In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Kombination von CDK-4/6-Inhibitoren mit der endokrinen Therapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie einen Vorteil für das Gesamtüberleben unabhängig von Alter, Menopausenstatus, endokriner Sensitivität und viszeraler Metastasenbeteiligung hat – sie sollte daher als Upfront-Therapie gegenüber alleiniger endokriner Therapie bevorzugt werden (*Schettini et al., 2020*). *Ribociclib und Abemaciclib konnten in den jeweiligen Zulassungs-Studien auch einen OS-Benefit belegen.*
  - zur Kombination mit endokriner Therapie bei HR-positivem, HER-negativem Mammakarzinom zugelassene CDK-4/6-Inhibitoren: Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib (*siehe Tab. 11*)
  - Abemaciclib konnte in der MonarchE-Studie auch in der adjuvanten Therapie bei HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>-Patientinnen mit klinisch-pathologischen High-Risk-Faktoren Effektivität zeigen. Eine Kombination vom Abemaciclib für 2 Jahre mit Standard-ET führt in dieser Indikation zu einer signifikanten Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens (*Harbeck et al., 2021*)

### 6.3.2.3. Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)

- Im Gegensatz zu diversen zielgerichteten Therapien, die direkt an der Krebszelle effektiv sind, wirken ICI durch *Aktivierung des körpereigenen Immunsystems*.
- **Wirkmechanismus:** In unserem Immunsystem existieren nach Aktivierung gewisse Kontrollpunkte, s. g. Immun-Checkpoints (PD-1, Programmed cell death protein 1), welche mit ihren Liganden (PD-L1) verhindern, dass das Immunsystem überschießend reagiert und die eigenen Körperzellen angreift. Tumorzellen können sich diesen Mechanismus zunutze machen und so von der Immunabwehr unerkannt bleiben. ICI sind monoklonale Antikörper gegen PD-1 oder

### Endokrine + zielgerichtete Therapie beim HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom

#### Prämenopause

- Tamoxifen
- GnRH-A + Tamoxifen
- Ovarielle Suppression (OFS)
- GnRH-A + AI (First- + Second-Line)
- GnRH-A + Fulvestrant
- GnRH-A + Fulvestrant + Palbociclib
- GnRH-A + AI + Palbociclib\*
- GnRH-A + AI/Tamoxifen + Ribociclib\*
- GnRH-A + Fulvestrant + Abemaciclib
- GnRH-A + AI + Abemaciclib\*

#### Postmenopause

- Fulvestrant 500 mg
- Aromataseinhibitor\*\*
- Tamoxifen
- Fulvestrant 250 mg + Anastrozol
- Letrozol\* + Palbociclib *oder* Ribociclib
- Fulvestrant + Palbociclib *oder* Abemaciclib
- Letrozol/Anastrozol + Abemaciclib
- Abemaciclib-Monotherapie
- Exemestan + Everolimus
- Tamoxifen + Everolimus
- Letrozol + Everolimus
- Fulvestrant + Everolimus
- Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA-Mutation)

\* Daten extrapoliert aus Postmenopause; \*\* in erster Linie nicht-steroidale AI

Nach: AWMF-S3-Leitlinien 2020; AGO-Leitlinien 2018

Tabelle 10

**Phase-III-Studien zu CDK-4/6-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>-Mammakarzinom**

Studie/Setting	Therapiegruppen	Menopausestatus	PFS median (Mon.)/HR	ORR*	OS median (Mon.)/HR
<b>MONARCH 3</b> (n = 493) 1 <sup>st</sup> Line <i>Goetz et al., 2017</i>	Abemaciclib + NSAI vs. NSAI	post	NR vs. 14,7 HR 0,54 (0,41–0,72)	59 vs. 44%	NM
<b>MONARCH 2</b> (n = 669) ≥ 1 <sup>st</sup> Line <i>Sledge et al., 2020</i>	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (+ GnRH <sub>a</sub> bei prä-/ perimeno- pausalen Pat.)	prä/post	16,4 vs. 9,3 HR 0,55 (0,45–0,68)	48 vs. 21%	46,7 vs. 37,3 HR 0,76 (0,61– 0,95)
<b>MONARCH plus</b> (n = 463) ≥ 1 <sup>st</sup> Line <i>Jiang et al., 2019</i>	Abemaciclib + NSAI oder Fulvestrant vs. NSAI oder Fulvestrant	post	NR und 11,5 vs. 14,7 und 5,6 HR 0,50 (0,35–0,72) und 0,38 (0,24–0,59)	56 und 39% vs. 30 und 8%	NM
<b>PALOMA 2</b> (n = 666) 1 <sup>st</sup> Line <i>Finn et al. 2016</i>	Palbociclib + Letrozol vs. Letrozol	post	24,8 vs. 14,5 HR 0,58 (0,46–0,72)	42 vs. 35%	NM
<b>PALOMA 3</b> (n = 521) ≥ 1 <sup>st</sup> Line <i>Turner et al., 2018</i>	Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (+ GnRH <sub>a</sub> bei prä-/perimeno- pausalen Pat.)	prä/post	9,5 vs. 4,6 HR 0,46 (0,36–0,59)	25 vs. 11%	35,0 vs. 28,0 HR 0,81 (0,64–1,03)
<b>MONALEESA 2</b> (n = 668) 1 <sup>st</sup> Line <i>Hortobagyi et al., 2018</i>	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol	post	25,3 vs. 16,0 HR 0,57 (0,46– 0,70)	43 vs. 29%	NR HR 0,75 (0,52–1,08)
<b>MONALEESA 7</b> (n = 672) 1 <sup>st</sup> Line <i>Im et al., 2019</i>	Ribociclib + Tamoxifen oder AI + GnRH <sub>a</sub> vs. Tamoxifen oder AI + GnRH <sub>a</sub>	prä	23,8 vs. 13,0 HR 0,55 (0,44–0,69)	51 vs. 36%	NR vs. 40,9 HR 0,71 (0,54–0,95)
<b>MONALEESA 3</b> (n = 726) ≥ 1 <sup>st</sup> Line <i>Slamon et al., 2019</i>	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	post	20,5 vs. 12,8 HR 0,59 (0,48–0,73)	41 vs. 9%	NR vs. 40,0 HR 0,72 (0,57– 0,92)

\* gerundet; NM = keine reifen Daten vorhanden; NR = Endpunkt noch nicht erreicht

Nach: Schettini et al., J Natl Cancer Inst 2020

**Tabelle 11**

PD-L1 an der Tumorzelle, wodurch es der Immunzelle gelingt, „Stoppsignalen“ entgegenzuwirken und die Tumorzelle zu erkennen.

• **Beim Mammakarzinom kommen derzeit folgende ICI zum Einsatz:**

- Atezolizumab: Anti-PD-L1, zugelassen bei PD-L1-positivem mTNBC bei IC-Score  $\geq 1$  %
- Pembrolizumab: Anti-PD-1, in der Neoadjuvanz bei eTNBC ab Stadium II, sowie bei PD-L1-positivem mTNBC bei CPS-Score  $\geq 10$  %
- Durvalumab: Anti-PD-1, in Phase-III-Studien

• **Atezolizumab-Zulassung:** Kombiniert mit Nab-Paclitaxel bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triplenegativem Brustkrebs und PD-L1-Positivität ohne vorherige Chemotherapie für die Metastasierung.

- *Zulassungsstudie IMPASSION-130 Studie (Schmid et al., 2018):* In der PD-L1-positiven Gruppe durch die Zugabe von Atezolizumab zu Nab-Paclitaxel PFS-Verlängerung von 5,5 Mon. auf 7,5 Mon.; ebenso ein enormer Überlebensvorteil von 9,5 Mon. in der Atezolizumab-Gruppe.
- *PD-L1-Positivität* definiert als Cut-off von  $> 1$  % bei der Immunhistochemie mit dem Antikörper SP142 (Ventana); aufgrund dieser Daten wird nun die PD-L1-Testung für triplenegative metastasierte Patientinnen aus dem Primum oder aus der Metastase empfohlen
- *Nebenwirkungen:* Grad-3/4-Nebenwirkungen und Therapieabbrüche in der IMPASSION-130-Studie im Atezolizumab-Arm (48,7%) höher als im Kontrollarm (42,2%). Häufigste Nebenwirkungen der Therapie mit ICI: Übelkeit, Husten, Neutropenie, Fieber und immunvermittelte Nebenwirkungen (am häufigsten Hypothyreose, Hyperthyreose, Pneumonitis und Hautausschlag).

• **Pembrolizumab** zeigte in Kombination mit diversen Chemotherapie-Partnern einen statistisch signifikanten PFS- und OS-Vorteil verglichen mit Chemotherapie allein bei triplenegativen metastasierten Mammakarzinompatientinnen, deren Tumor eine PD-L1-Expression (CPS [Combined Positive Score])  $> 10$  zeigten (Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS]  $> 1$  zwar ebenso mit verbessertem PFS, allerdings ohne statistische Signifikanz) (KEYNOTE 355; Cortes et al., 2020) und ist in dieser Indikation als Erstlinientherapie zugelassen. Im neoadjuvanten Setting führt Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin gefolgt von EC zu einer signifikanten Steigerung der pCR-Rate und zu einem deutlich besseren PFS und OS unabhängig vom PD-L1-Status (KEYNOTE 522; Schmid et al., 2019) und ist in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel sowie Epirubicin und Cyclophosphamid zugelassen.

#### 6.3.2.4. PARP-Inhibitoren

- **Olaparib:** Seit 2019 zur Behandlung von BRCA-Mutationsträgerinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HER2-negativem Mammakarzinom zugelassen (Robson et al., 2019). Seit 2021 zugelassen beim frühen Mammakarzinomen mit hohem Metastasierungsrisiko und BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation (Tutt et al., 2021).
- **Talazoparib:** als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen (Litton et al., 2018).

#### 6.3.2.5. HER2-basierte zielgerichtete Therapie

- **Trastuzumab und Pertuzumab** sind Standardelemente der neoadjuvanten Therapie bei HER2-amplifiziertem/überexprimiertem Mammakarzinom und werden als First-Line-Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms in Kombination mit einem Taxan eingesetzt.
- **Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)** ist derzeit der Standard in der Second-Line-Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms (DESTINY-Breast03, Cortes et al., 2022). Studiendaten zum Einsatz von T-DXd beim fortgeschrittenen „HER2 low“-Mammakarzinom (IHC HER2<sup>+</sup> und HER2<sup>++</sup>/FISH neg.) zeigen eine Wirksamkeit auch in dieser Patientenpopulation

(DESTINY-Breast04, *Modi et al., 2022*). Dem entsprechend erfolgte im Jänner 2023 die Zulassung für T-DXd auch für das inoperable bzw. metastasierte HER2-low-Mammakarzinom.

- **Tucatinib** ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der insbesondere beim HER2-positivem Mammakarzinom in der 3. Linie bzw beim Vorliegen von Hirnmetastasen auch schon in der 2. Linie in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine eingesetzt wird (HER2Climb, *Curigliano et al., 2022*).
- **Lapatinib, Neratinib sowie T-DM 1** stellen Therapieoptionen in späteren Behandlungslinien dar. Ein detaillierter Behandlungsalgorithmus ist im österreichischen Konsens ersichtlich (*Rinnerthaler et al., Wi Kli Wo 2022*).

### 6.3.2.6. Weitere zielgerichtete Therapien

- **Sacituzumab-Govitecan** wird aufgrund seiner Überlegenheit gegenüber Chemotherapien als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen TNBC nach Versagen von 2 vorausgehenden Chemotherapien im fortgeschrittenen Setting eingesetzt (ASCENT-02, *Bardia et al., N Engl J Med 2021*).

### 6.3.3. Nebenwirkungsmanagement (*Petru, Fink, Köchli, Loibl, 2019; Smith et al., 2006*)

- **Hauptnebenwirkungen der Zytostatika, Antibody Drug Conjugates (ADC) und des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib beim Mammakarzinom** beim Mammakarzinom *siehe Tab. 12*.

Hauptnebenwirkungen der Zytostatika, Antibody Drug Conjugates (ADC) und des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib beim Mammakarzinom						
Zytostatikum	Alopezie	Übelkeit/ Erbrechen	Myelosup- pression	Infektionen	Neuropathie	Andere Nebenwirkung
Epirubicin, Doxorubicin	+++	++	++	++	keine	(selten) Kardiotoxizität
PEG-liposomales Doxorubicin	keine	+	+	+	+	Hand-Fuß-Syn- drom, Mukositis/ Stomatitis
Liposomales Doxorubicin	+++	++	++	++	keine	-
Docetaxel	+++	kaum	+++	++	++	Myalgien, Arthralgien, Epiphora, Onycholysis
Paclitaxel	+++	kaum	+	kaum	++	Myalgien, Arthralgien
Capecitabin	keine	+	+	kaum	kaum	Hand-Fuß-Syn- drom, Durchfälle
Vinorelbin p. o.	keine	+	++	+	+	Durchfall, Obstipation
Vinorelbin i. v.	keine	+	++	+	+	Venentoxizität, Obstipation
Cyclophosphamid	dosisabhängig	++	++	+	keine	Urotoxizität
Gemcitabin	keine	+	++	+	keine	Anämie
Eribulin	+++	kaum	++	+	++	-

Tabelle 12 weiter auf der nächsten Seite

**Anzeige**

Zytostatikum	Alopezie	Übelkeit/ Erbrechen	Myelosup- pression	Infektionen	Neuropathie	Andere Nebenwirkung
Carboplatin	keine	++	+, späte Thrombopenie	+	+	-
Sacituzumab- Govitecan	+++	++	++	+	keine	Diarrhö ++
Trastuzumab- Deruxtecan	+ bis ++	++	+	+	keine	interstitielle Pneumonitis
Trastuzumab- Emtansin	keine	+	Thrombopenie +	keine	keine	keine
Tucatinib	keine	+	kaum	selten	keine	Diarrhö +

Tabelle 12

- **Hauptnebenwirkungen der zielgerichteten Therapeutika einschließlich des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib und Antibody Drug Conjugates (ADC)** beim Mammakarzinom (Übersicht) *siehe Tab. 8 und 13.*

Auf die 3 speziellen Hauptnebenwirkungen Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie und Anämie sowie deren Beeinflussung wird im Folgenden eingegangen:

#### 6.3.3.1. Übelkeit und Erbrechen

- Die Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) empfiehlt die in **Tab. 14** dargestellten prophylaktischen Strategien bei mäßig und hoch emetogener Chemotherapie.

#### 6.3.3.2. Neutropenie

- **Eine primäre oder sekundäre prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)** sollte (nur) bei potenziell kurativem Ansatz erfolgen.
- **Ab einem Febrile-Neutropenie-Risiko > 20 %** sollte eine Primärprophylaxe mit G-CSF bereits ab dem ersten Therapiezyklus durchgeführt werden.
- **Für die Therapieentscheidung zu berücksichtigen** sind das Therapieschema und sein individuelles Risiko und Patientenfaktoren, wie vor allem:
  - Alter über 65 Lebensjahre
  - Zustand nach vorausgegangener Radiotherapie des Mediastinums, des Paraaortalfeldes und/oder des Beckens

#### 6.3.3.3. Anämie

- **Therapieziele beim Einsatz von Erythropoetin bzw. Erythropoese-stimulierenden Proteinen:**
  - Verbesserung der Lebensqualität
  - Prävention von Bluttransfusionen und deren Risiken wie erhöhtes Infektionsrisiko, Gefahr immunologischer Früh- und Spätreaktionen, Eisen- und Volumenüberlastung
- **Indikation für Erythropoese-stimulierende Proteine (ESP):**
  - klinisch relevante, symptomatische Chemotherapie-induzierte Anämie mit einem Hämoglobinwert (Hb)  $\leq 10$  g/dl
  - nach vorherigem Ausschluss einer Anämie anderer Ursache (z. B. Blutungsanämie, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Eisenmangel)
  - eine ESP-Gabe bei Patientinnen unter Radiotherapie ohne gleichzeitige Chemotherapie wird ausdrücklich nicht empfohlen

• **Kontraindikationen für Erythropoese-stimulierende Proteine:**

- anamnestische und/oder bestehende arterielle (Myokardinfarkt, ischämischer Insult) oder venöse Thromboembolie (Pulmonalembolie, tiefe Beckenvenen- oder Beinvenenthrombose), außer die Patientin erhält eine Thromboembolieprophylaxe
- schwere unkontrollierte arterielle Hypertonie

• **Sicherheit von Erythropoese-stimulierenden Proteinen:**

- *Thromboserisiko:* Der Hb-Zielbereich von 11 bis 12 g/dl sollte nicht überschritten werden. Besonders Hb-Werte ab 14 g/dl, ein Anstieg über 1 g/dl innerhalb von 14 Tagen und die Anwendung höherer Erythropoetindosierungen als in der Fachinformation zugelassenen sind mit einem signifikant erhöhten Thromboserisiko verknüpft (relatives Gesamtrisiko gegenüber Patienten ohne ESP 1,56 bis 1,67); die Thromboembolie erhöht auch die Mortalität (relatives Risiko 1,10)
- *weitere mögliche Nebenwirkungen sind:*
  - » arterielle Hypertonie
  - » Schmerzen bzw. Rötung an der Injektionsstelle (sehr selten)
  - » Bildung von Antikörpern gegen ESP (in der Onkologie extrem selten)
- *Tumorstadium und Überleben:* Auf vielen Tumoren wurden Erythropoetinrezeptoren nachgewiesen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Bindung von ESP an diese Rezeptoren und einem möglichen Proliferationsreiz von Malignomen ist nicht nachgewiesen

**Hauptnebenwirkungen der zielgerichteten Therapeutika einschließlich des Tyrosinkinase-Inhibitors Tucatinib und Antibody Drug Conjugates beim Mammakarzinom (Übersicht)**

Medikament	Alopezie	Übelkeit/ Erbrechen	Myelo- suppression	Infektionen	Neuropathie	Andere Nebenwirkung
Trastuzumab	keine	keine	keine	kaum	keine	(selten) Kardiotoxizität, geringe Hauttoxizität
Pertuzumab	keine	kaum	kaum	keine	keine	(selten) Kardiotoxizität, Diarrhö
Trastuzumab- Emtansin	keine	+	+ (Thrombopenie)	keine	keine	Fatigue
Tucatinib	keine	+	kaum	selten	keine	Diarrhö +
Lapatinib	keine	kaum	keine	kaum	kaum	Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom
Everolimus	keine	kaum	keine	Infektions- neigung, Stomatitis	keine	makulopapulöses Exanthem, Pruritus, Pneumonitis
Palbociclib	selten	kaum	++ (Neutropenie)	+	keine	Fatigue, selten Diarrhö
Ribociclib	selten	kaum	++ (Neutropenie)	+	keine	Fatigue, Diarrhö, QTc-Verlängerung im EKG,
Abemaciclib	selten	kaum	+ (Neutropenie)	+	keine	Fatigue, Diarrhö, AST/ALT-Erhöpfung, Kreatinin-Erhöpfung
Sacituzumab- Govitecan	+++	++	++	+	keine	Diarrhö ++
Trastuzumab- Deruxtecan	+ bis ++	++	+	+	keine	interstitielle Pneumonitis

Tabelle 13

worden. Ein solcher scheint aber auch nicht ausgeschlossen.

Studien, die den Zusammenhang zwischen der Gabe von ESP und dem Überleben untersucht haben, haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt.

## 6.4. Therapiemanagement in unterschiedlichen Erkrankungssituationen

### 6.4.1. Therapie bei duktalem Carcinoma in situ (DCIS)

- **Brusterhaltende Therapie (BET)** mit dem Ziel, negative histologische Resektionsränder zu erreichen.
  - negative Resektionsränder (zumindest 2 mm, beim reinen DCIS) sind mit einem geringeren Lokalrezidivrisiko assoziiert (*Morrow et al., 2016; Van Zee et al., 2015*)
  - positive Resektionsränder sind mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko assoziiert (50% der Lokalrezidive sind invasiv)
  - bei radiologisch erkanntem DCIS ist eine intraoperative Präparatradiografie erforderlich, um die Entfernung des Mikrokalks, des Markierungsclips oder der Läsion zu bestätigen
  - bei unsicherer Resektion der Mikroverkalkungen kann postoperativ eine Mammografie durchgeführt werden
- **Postoperative adjuvante Radiotherapie:**
  - Reduktion des 10-Jahres-Lokalrezidivrisikos, aber nicht der Mortalität (*Narod et al., 2015*)
  - kein Ersatz für eine adäquate Resektion
- **Mastektomie:**
  - einfache Mastektomie
  - „Skin-sparing“ Mastektomie, bei geplanter Sofortrekonstruktion (*Romics et al., 2012*); die onkologische Sicherheit scheint ähnlich mit jener bei einfacher Mastektomie und negativen Resektionsrändern zu sein
  - „Nipple-sparing“ Mastektomie (*Murthy et al., 2012*), bei geplanter Sofortrekonstruktion, wenn keine Mikroverkalkungen vorliegen oder der Tumor 2(-3) cm vom Nipple entfernt ist (das gilt im

#### Empfehlungen gegen Übelkeit und Erbrechen bei mäßig und hoch emetogener Chemotherapie

Emetogenität	Tag 1	Tag 2 + 3	Tag 4
Hoch	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist i. v.	-	-
	Dexamethason 12 mg i. v.	Dexamethason 1(-2) x 8 mg/Tag p. o.	Dexamethason 1 x 8 mg/Tag p. o.
	Aprepitant 125 mg i. v. oder 1-malig Netupitant/Palonosetron p. o. nur am Tag 1	Aprepitant 80 mg/Tag p. o.	-
AC (Doxorubicin- Cyclophosphamid)	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist i. v.	-	-
	Dexamethason 12 mg i. v. oder 1-malig Netupitant/Palonosetron p. o. nur am Tag 1	Dexamethason 1(-2) x 8 mg/Tag p. o.	-
	Aprepitant 125 mg i. v. oder 1-malig Netupitant/Palonosetron p. o. nur am Tag 1	Aprepitant 80 mg/Tag p. o.	-
Mäßig	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist i. v.	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonist p. o.	-
	Dexamethason 12 mg i. v.	-	-
	Aprepitant 125 mg i. v. oder 1-malig Netupitant/Palonosetron p. o. nur am Tag 1	Aprepitant 80 mg/Tag p. o.	-

Tabelle 14

Besonderen, wenn keine detaillierte intraoperative Schnellschnittuntersuchung zur Verfügung steht); Langzeitergebnisse bzgl. onkologischer Sicherheit derzeit nicht bekannt

- **Vorgehen bei Risikoläsionen nach offener Biopsie:**

- LN (lobuläre Neoplasie) oder FEA (flache Epithelatypie) am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom): keine Nachresektion
- LN mit erhöhtem Risiko am Resektionsrand (alleine oder in Kombination mit einem invasiven Karzinom): Nachresektion
- isolierte ADH (atypische duktale Hyperplasie) am Resektionsrand: Nachresektion

- **Sentinel-Lymphknoten-Biopsie:** Bei geplanter Mastektomie, da in 15–20% der Patientinnen mit tastbarem DCIS (über 5 cm) eine Invasion nach der endgültigen Pathologie nachweisbar ist.

- **Adjuvante systemische Therapie:** Tamoxifen bei ER-positivem DCIS; Tamoxifen reduziert das Lokalrezidivrisiko bilateral und das invasive Rezidivrisiko kontralateral (*Fisher et al., 1999; Allred et al., 2012*); kein Einfluss auf das Überleben. Aromatasehemmer haben beim DCIS einen ähnlichen Effekt wie Tamoxifen (*Forbes et al., 2016*).

#### 6.4.2. Therapie bei Paget's Disease

- **Brusterhaltende Therapie** mit Resektion des Nipple-Areola-Komplexes.
- **Mastektomie als Alternative**, wenn negative Resektionsränder nicht erreicht werden können.

#### 6.4.3. Therapie bei invasivem Mammakarzinom

- **Kontraindikationen für eine brusterhaltende Therapie:**

- Vorliegen von Kontraindikationen für eine Radiotherapie: Zustand nach Radiotherapie der Brust oder Thoraxwand (absolute KI); Kollagenosen (relative KI), z. B. Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom
- inakzeptable Kosmetik nach BET (Berücksichtigung der Brust-Tumor-Größenrelation)
- Multizentrität, Multifokalität (relative KI)
- inflammatorisches Mammakarzinom
- intramammäres Lokalrezidiv nach adjuvanter Radiotherapie
- BRCA1-/BRCA2-Mutation (relative Kontraindikation)

- **Brusterhaltende Therapie:**

- negative Resektionsränder sind gefordert
- Nachresektion bei positiven Resektionsrändern (*Moran et al., 2014*)
- intraoperative Tumorbettmarkierung mittels Titan-Clips
- intraoperative Präparatradiografie nach stereotaktischer Markierung
- postoperative Radiotherapie

- **Onkoplastische Operationen** machen sich plastisch-chirurgische Methoden in der onkologischen Mammachirurgie zunutze und ermöglichen eine Brusterhaltung auch bei ungünstiger Tumor-Brust-Ratio.

- **Mastektomie:**

- einfache Mastektomie
- „Skin-sparing“ Mastektomie, bei geplanter Sofortrekonstruktion; die onkologische Sicherheit scheint ähnlich mit jener bei einfacher Mastektomie und negativen Resektionsrändern zu sein
- „Nipple-sparing“ Mastektomie, bei geplanter Sofortrekonstruktion, wenn keine Mikroverkalkungen oder Tumor in einer Entfernung von 2(-3) cm vom Nipple; Langzeitergebnisse bzgl. onkologischer Sicherheit derzeit nicht bekannt

- **Axilläres Staging (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie/Axilladissektion)** (*Giuliano et al., 2011; Kaur et al., 2011; Weaver et al., 2011*):

- bei klinisch und sonografisch negativer Axilla: Sentinel-LN-Biopsie
- bei negativem Sentinel keine axilläre Dissektion
- bei positivem Sentinel keine axilläre Dissektion bei pN0(i+) (Metastase  $\leq 0,2$  mm)
- bei positivem Sentinel Verzicht auf axilläre Dissektion erwägen bei 1 oder 2 positiven Sentinel-Lymphknoten ohne extrakapsuläre Lymphknoteninvasion und T1 /T2-Tumoren nach BET und geplanter adjuvanter systemischer Therapie und Radiotherapie (Lyman et al., 2014; AWMF – S3-Leitlinien 2020)
- bei positivem Sentinel mit mehreren Lymphknoten/Lymphknotenpaket, T3-Tumor oder geplanter Mastektomie Durchführung der axillären Dissektion Level I/II
- bei einem intramammären Rezidiv keine axilläre Dissektion (evtl. Sentinel oder Entfernung suspekter Lymphknoten)
- bei klinisch positiver Axilla neoadjuvante Chemotherapie erwägen
- **Nach neoadjuvanter Chemotherapie\*** (NACT) (Mamounas et al., 2005; Boughey et al., 2013):
  - bei positivem Sentinel Durchführung der axillären Dissektion Level I/II
  - Falsch-negativ-Rate für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach NACT etwa 10%
  - etwa 50% der Patientinnen mit positiven Lymphknoten nach NACT haben auf die Sentinel-Lymphknoten beschränkte Metastasen
  - bei klinisch negativer, sonografisch und histologisch positiver Axilla Durchführung der axillären Dissektion Level I/II (Entnahme von 10 Lymphknoten anstreben)

\* NACT erwägen bei primärer Inoperabilität, bei cN+, Triple-Negativität, HER2-Positivität, HR-Negativität, High-Risk-Subtyp, Downstaging, um eine BET zu ermöglichen. NACT-Indikation zur Clipmarkierung des Tumors bei Diagnose.

#### 6.4.4. Therapie bei metaplastischem Mammakarzinom

- **In erster Linie chirurgische Therapie** erwägen – NACT im Allgemeinen ineffektiv, bis zu 50% Progression.
- **Postoperativ adjuvante Chemotherapie** (trotz geringer Effektivität empfohlen).
- **Neoadjuvante Chemotherapie** (empfohlen unter gewissen Voraussetzungen und strenger Evaluierung des Therapieerfolgs).

#### 6.4.5. Therapie bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom

- **Neoadjuvante Chemotherapie oder endokrine Therapie**
- **Chirurgische Therapie je nach Tumoransprechen;** BET-Planung, wenn R0 und adäquate Kosmetik technisch möglich.
- **Postoperative adjuvante Radiotherapie** entsprechend der Kriterien vor NACT.

#### 6.4.6. Therapie bei inflammatorischem Mammakarzinom

- **Neoadjuvante Chemotherapie**
- **Bei Ansprechen** modifiziert-radikale Mastektomie gefolgt von postoperativer Radiotherapie.
- **Bei schlechtem Ansprechen oder Progression** alternative Chemotherapie erwägen oder Radiotherapie gefolgt von chirurgischer Therapie (bei Ansprechen).

#### 6.4.7. Therapie bei Mammakarzinom Stadium IV

- **Resektion des Primärtumors** bei Oligometastasierung (besonders Patientinnen mit isolierter Knochenmetastasierung profitieren; bei viszeralen Metastasen Benefit unklar).
- **Resektion der Metastasen** bei selektierten Patientinnen.

## 6.4.8. Therapie bei speziellen Tumoren

### 6.4.8.1. Phyllodes-Tumor (Barrio et al., 2007; Confavreux et al., 2006):

- **Kontext:**
  - Vorkommen in 1 % aller Mammatumoren, durchschnittliches Diagnosealter 40 Jahre
  - Klassifikation in benigne (60–90%), Borderline- oder maligne Läsionen
  - Klinisch weiche, gut bewegliche Läsion
  - Lokalrezidiv in 20–40%, vor allem bei großen Tumoren und Resektionsrändern < 1 cm; Fernmetastasierung in 2 bis 35%.
- **Chirurgische Therapie:** Weite Exzision mit 1 cm Resektionsrand, sonst Mastektomie.
- **Für ein axilläres Staging** keine Indikation.
- **Postoperative Radiotherapie** für Hochrisiko-Tumoren und Rezidive erwägen.

### 6.4.8.2. Primäres Sarkom der Mamma (Sher et al., 2007; Confavreux et al., 2006):

- **Kontext:**
  - *primäres Angiosarkom:* erythematöse, oft multiple Veränderungen der Haut oder Subkutis; ekchymotisches Erscheinungsbild, wie nach Trauma; Vorkommen im jungen Alter (20–40) ohne eindeutige Ätiologie
  - *sekundäres Angiosarkom:* nach vorausgegangener Radiotherapie der Mamma; Stewart-Treves-Syndrom nach chronischem hochgradigen Lymphödem; Vorkommen bei älteren Patientinnen (durchschnittliches Alter 70); ungünstige Prognose, hohe Lokalrezidivraten abhängig von primärer Tumorgröße
- **Therapie:** R0-Resektion anstreben, keine Indikation für ein axilläres Staging, adjuvante systemische Therapie erwägen.

### 6.4.8.3. Primäres Lymphom der Mamma (Anne et al., 2011)

- **Kontext:**
  - B-Zell-Lymphome 40–70%
  - Burkitt-Lymphome (aggressive Form bei sehr jungen Patientinnen)
  - mammografisch darstellbare Läsionen ohne Mikrokalk
  - Vorkommen zwischen 50 und 60 Jahren, ohne typische „B“-Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß)
- **Therapie:**
  - Chemotherapie, biologische Therapie, Radiotherapie
  - Operation nicht indiziert (außer zur Diagnosebestätigung)

### 6.4.8.4. Okkultes primäres Mammakarzinom – axillärer Tumor (Varadarajan et al., 2006; Barton et al., 2011)

- **MR-Mammografie** identifiziert etwa 70 % der okkulten Mammakarzinome.
- **Therapie bei nicht identifizierbarem Primum:**
  - modifiziert-radikale Mastektomie
  - oder axilläre Dissektion und Radiotherapie der Mamma +/- der Axilla

## 6.4.9. Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom (Hahn et al., 2006; Mir et al., 2010; Gentilini et al., 2010; Loibl et al., 2015)

- **Diagnose** erfolgt in der Schwangerschaft oder innerhalb eines Jahres postpartal.
  - bei Bedarf kann eine Mammografie in der Schwangerschaft durchgeführt werden (Vashi et al., 2013)
- **Inzidenz:** 1,3 Fälle/10.000 Geburten.
- **Schwangerschaftsabbruch** verbessert nicht das Überleben.

- **Staging:** Lungen-Röntgen (wenn indiziert), Sonografie, MRT ohne Kontrastmittel, kein CT, keine Skelettszintigrafie, Low-Dose-PET-CT ab 2. Trimenon möglich.
- **Systemische Therapie – Risiko kongenitaler Malformationen:**
  - 1. Trimenon: 10–20%
  - 2. und 3. Trimenon: 1,3%
- **Anthrazykline und Taxane** können nach dem 1. Trimenon angewendet werden.
- **Trastuzumab und endokrine Therapie** sollten nicht angewendet werden.
- **OP** wie bei Nicht-Schwangeren, SLN nur mit Technetium.
- **Entbindungsmodus** wie bei gesunden Schwangeren.
- **Entbindungszeitpunkt** > 3 Wochen nach Chemotherapie, um das Risiko einer fetalen Neutropenie zu minimieren.
  - wann immer möglich, ist die Entbindung nach der SSW 37+0 anzustreben
- **Fertilitätserhalt:** Beratung anbieten, GnRH-Analoga-Therapie vor Beginn der Chemotherapie kann bei Frauen mit Fertilitätswunsch zum Erhalt der Ovarialfunktion angeboten werden.
- **Stillen** während einer Chemotherapie nicht empfohlen.
- **Radiotherapie** nach der Entbindung.

#### 6.4.10. Männliches Mammakarzinom (*Boughey et al., 2006; Kiluk et al., 2011*)

- **Epidemiologie:**
  - 1 % aller Mammakarzinome, durchschnittliches Alter 66
  - am häufigsten duktale Mammakarzinome und HR-positive Mammakarzinome
  - häufig späte Diagnose, daher fortgeschrittenes Stadium
- **Genetische Testung** empfohlen.
- **Risikofaktoren:** Klinefelter-Syndrom, Gynäkomastie, BRCA2- > BRCA1-Mutation.
- **Modifiziert-radikale Mastektomie** am häufigsten, SLN möglich wie beim Mammakarzinom der Frau.
- **Indikation zur Radiotherapie** wie beim Mammakarzinom der Frau.
- **Indikation zur adjuvanten endokrinen Therapie, Chemotherapie und zielgerichteter Therapie** wie beim Mammakarzinom der Frau.
- **Endokrine Therapie** mit Tamoxifen für 5 Jahre empfohlen.

## 7. PROGNOSE *F. Peintinger, C. Singer*

### 7.1. Klinisch prognostische Faktoren (nicht-metastasiertes Mammakarzinom)

- **Patientencharakteristika:**
  - Alter < 35, > 65
  - Chemotherapie-assoziierte Amenorrhö – besseres Outcome (*Swain et al., 2010*)
  - Nikotinabusus
  - Übergewicht
- **Histopathologische Faktoren:**
  - Tumorgroße
  - Lymphknotenstatus (isolierte Tumorzellen haben keinen Einfluss auf die Prognose)
  - inflammatorisches, metaplastisches und mikropapilläres Mammakarzinom haben eine schlechtere Prognose

- tubuläres, papilläres, muzinöses, medulläres und das adenoid-zystische Mammakarzinom haben eine gute Prognose
- lymphovaskuläre Invasion v. a. bei G3-Tumoren mit schlechter Prognose assoziiert
- **Biomarker:**
  - Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-Expression mit besserer Prognose assoziiert
  - HER2-Überexpression mit schlechter Prognose assoziiert
- **Proliferationsmarker** (Harris et al., 2016):
  - Ki-67, aufgrund der Heterogenität im Scoring kontrovers für den klinischen Einsatz beurteilt
  - Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) im Einsatz bei nodal negativen, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zur Entscheidung einer adjuvanten systemischen Therapie

## 7.2. Molekulare Subtypen und Prognose *siehe Tab. 15*

### 7.3. Genexpressionsprofile und Prognose (Sparano et al., 2015; Dubsy et al., 2013; Parker et al., 2009; Jansen et al., 2007)

- **Können Therapieentscheidungen basierend auf klassische klinische Faktoren unterstützen**, diese jedoch nicht ersetzen.
- **Die Anwendung folgender Multigen-Tests** wird von der ASCO (American Society of Clinical Oncology) unterstützt:
  - *Oncotype DX 21-gene Recurrence Score (RS)*: indiziert bei nodal negativen, ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zur Evaluierung der Prognose nach 5 Jahren endokriner Therapie
  - *EndoPredict*: identifiziert ER-positive, HER2-negative Mammakarzinome mit einem sehr geringen späten Rezidivrisiko
  - *Prosigna® (PAM50)*: stratifiziert nodal negative, ER-positive Mammakarzinome in solche mit einem hohen, mittleren und niedrigen Rezidivrisiko
  - *Breast Cancer Index*: prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie, als prognostischer Faktor mögliche Bedeutung für den Einsatz einer verlängerten endokrinen Therapie

Molekulare Subtypen und Prognose					
„Subtyp“	Häufigkeit	Proliferations-Gene	Histologischer Grad	TP53-Mutation	Prognose
Luminal A (ER+PR+HER2-)	50–60%	niedrig	niedrig	niedrig	exzellent
Luminal B (ER+/-PR+/-HER2-/-)	10–20%	hoch	intermediär/ hoch intermediär	intermediär	intermediär/ schlecht
Normal breast-like (ER-/-HER2-)	5–10%	niedrig	niedrig	niedrig	intermediär
HER2-enriched (ER+PR+HER2+)	10–15%	hoch	hoch	hoch	schlecht
Basal-like (ER-PR-HER2-)	10–20%	hoch	hoch	hoch	schlecht
Claudine-low (ER+PR+HER2-)	12–14%	hoch	hoch	hoch	schlecht

Nach: Perou et al., 2000; Cancer Genome Atlas Network, 2012

**Tabelle 15**

Generell gilt das im Kapitel „**Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen**“ (Seite 189) dargestellte Vorgehen in der Nachsorge auch für das Mammakarzinom.

Speziell für das Mammakarzinom seien noch ein paar zusätzliche klinisch relevante Aspekte, insbesondere als Basis für eine breitere interdisziplinäre Diskussion sowie eine mögliche Diskussion mit Patientinnen aufgeführt.

- **Diagnostisch-therapeutisches Gespräch:**

- Aufklärung über mögliche Symptome eines Rezidivs bzw. Metastasierung
- Empfehlungen berücksichtigen nicht individuelle Situationen, deshalb: Anleitung der Betroffenen zur Selbstbeobachtung von Symptomen und Anzeichen von Metastasen und zur Brustselbstuntersuchung

- **Anamnese, klinische Untersuchung:**

- individualisierte Nachsorge unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität, speziellen Situationen
- Checkliste Symptome: z. B. Knoten in der Brust u./o. Lokoregionale Lymphknoten, Hautveränderungen, Skelettanamnese, thorakale Schmerzen, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel

- **Evaluierung von Risikofaktoren:** Genetische Beratung bei positiver Familienanamnese (v. a. Mamma, Kolon, Ovar, Endometrium etc.).

- **Gynäkologische Untersuchung:** Jährlich, unter Berücksichtigung von postmenopausalen Patientinnen, die mit SERMs wie Tamoxifen behandelt werden.

- **Mammografie/Sonografie:**

- jährliche Mammografie/Sonografie zur Früherkennung eines Lokalrezidivs oder eines neuen primären Mammakarzinoms; *keine* Empfehlung zur Routine-MR-Mammografie
- MR-Mammografie u./o. Sonografie nach Rekonstruktion mittels Implantaten bei Mutationsträgerinnen

- **Laboruntersuchungen wie z. B. Tumormarkerbestimmung:** *Keine* Empfehlung zur Routine-Labordiagnostik bei symptomatischen Patientinnen.

Weltweit wird von internationalen Fachgesellschaften wie der ASCO die Bestimmung von Tumormarkern in der Nachsorge des Mammakarzinoms nicht empfohlen. Als *pars pro toto* wird eine herausragende Studie von Goldhirsch et al. zur Bestimmung von CA15/3 im Rahmen einer gepoolten Analyse von 7 prospektiven Studien der International Breast Cancer Study Group aufgeführt (Keshaviah et al., 2007). Der Tumormarker CA 15/3 wurde nach Abschluss der Primärtherapie bei 3.953 Patientinnen mit operiertem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom im ersten Jahr der Nachsorge 4 x, im 2. Jahr 2 x und ab dem 3. Jahr 1 x/Jahr bestimmt. CA 15/3 wurde als abnormal eingestuft, wenn der Wert > 30 E/ml oder > 50% höher als der erstbestimmte Wert war.

784 Patientinnen mit Mammakarzinom wiesen bei einer Nachbeobachtung von bis zu 12 Jahren ein Rezidiv auf (20%). 35% von diesen hatten in diesem Zeitraum einen oder mehr abnormale CA-15/3-Werte. Bei den Patientinnen mit einem Rezidiv zeigte sich nur bei 40% zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ein erhöhter CA-15/3-Wert. Andererseits wiesen knapp 15% der Patientinnen ohne ein je nachgewiesenes Rezidiv oder einen Zweitumor zu irgendeinem Zeitpunkt der Nachsorge einen erhöhten Tumormarkerwert auf. Es waren zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten unterschiedliche Patientinnen, die einen erhöhten Marker aufwiesen.

Gerade letzteres Ergebnis weist darauf hin, dass der erhöhte Tumormarker in der Nachsorge allein zu einer Vielzahl von Folgeuntersuchungen führen kann und damit zu relevanten negativen psychologischen Effekten, ohne dass ein Zusammenhang mit einem Rückfall besteht und die Patientin gar davon profitiert.

- **Spezielle Untersuchungen:**

- Knochengesundheit: DEXA-Messung vor Beginn einer antihormonellen Therapie mit Aromatasehemmern; DEXA-Messungen in regelmäßigen Abständen bei Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer, bei prämenopausalen Patientinnen, die mit Tamoxifen oder GnRH-Analoga behandelt werden, und bei Patientinnen mit einer Chemotherapie-induzierten Postmenopause ([www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org))
- histologische Abklärung bei Blutungen unter Tamoxifen in der Postmenopause

## 9. LEBENSQUALITÄT BEI PATIENTINNEN MIT MAMMAKARZINOM *V. Bjelic-Radicic*

- **Im medizinischen Kontext bezieht sich Lebensqualität (LQ) ausschließlich auf gesundheitsbezogene Aspekte** und ist als subjektive Wahrnehmung des körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens definiert (*Wood-Dauphinee et al., 1992*).
- **Verstärkter Fokus auf LQ besonders beim Mammakarzinom** durch verbesserte Prognose in den Frühstadien (Mammakarzinom als chronische Erkrankung) und Verlängerung der Überlebensdauer auch bei metastasierter Erkrankung.
- **Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die LQ an der Bedeutung zu** und rückt im Vergleich zur Verlängerung der Überlebenszeit in den Vordergrund.
- **Die unterschiedlichen therapeutischen Ziele im kurativen und palliativen Setting sollten getrennt betrachtet werden**, da sie mit einem Unterschied in der Therapieintensität bzw. Akzeptanz der Nebenwirkungen verbunden sind.
- **Die gesundheitsbezogene LQ gilt heute als wichtiges Behandlungsziel** und sollte mit objektiven validierten Instrumenten erfasst werden.
- **Die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patientinnen** in der medizinischen Entscheidungsfindung wird auch in den Leitlinien empfohlen (*AWMF – S3-Leitlinie Mammakarzinom 2020*).

### 9.1. Patient-reported Outcomes (PROs) – LQ-Beurteilung aus Patientensicht

- **PROs beruhen ausschließlich auf Aussagen der Patienten:** „... any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else“ (*FDA, 2009*).
- **Bei den PRO-Instrumenten zur Erfassung der LQ** unterscheidet man zwischen allgemeinen Fragebögen, die den Gesundheitszustand und die globale LQ beurteilen, und krankheitsspezifischen Fragebögen, die für bestimmte Krebsdiagnosen und Therapien entwickelt wurden. Zwischen Schwere der Erkrankung und LQ besteht häufig kein Zusammenhang.
- **Anspruch an ein PRO-Instrument:** Das Messinstrument sollte den internationalen Qualitätsstandards entsprechen und folgende Kriterien erfüllen:
  - multidimensional
  - krankheitsspezifische und globale Erfassung
  - kulturübergreifend, d. h. in verschiedenen Sprachen validiert
  - ökonomisch und einfach in der Durchführbarkeit
  - psychometrische Testung: dient der Qualitätssicherung und umfasst *Reliabilität* (reproduzierbare Messergebnisse), *Validität* (das Instrument misst tatsächlich das, was es messen soll), *Sensitivität* (das Instrument kann Veränderungen des Gesundheitszustandes erfassen),

*Interpretierbarkeit und Akzeptanz und Anwendbarkeit* (von den Patienten akzeptiert, leicht und einfach anwendbar)

• **Die am häufigsten verwendeten PRO-Instrumente in der Onkologie:**

- EORTC QLQ-C30 der EORTC – Quality of Life Group ([www.eortc.be](http://www.eortc.be); Aaronson et al., 1993; Myjerszinska et al., 2020): Core-Fragebogen aus 5 funktionalen Skalen, 3 Symptomskalen, 2 Globalbeurteilungsskalen sowie Einzelfragen zu Atembeschwerden, Appetitmangel, Schlafstörungen, Obstipation, Diarrhö und finanziellen Belastungen (Aaronson et al., 1993); dieser Fragebogen wird mit krankheitsspezifischen Modulen ergänzt
- die EORTC QLQ verfügt über eine Online-Plattform mit über 900 Items aus über 60 EORTC-Fragebögen und -Modulen, in der validierte EORTC-PRO-Instrumente mit spezifischen Fragen ergänzt bzw. ad hoc Item-Listen erstellt werden können, wodurch eine höhere Sensitivität der Fragebögen erzielbar wäre ([www.eortc.be/itemlibrary](http://www.eortc.be/itemlibrary))
- EORTC QLQ-BR45: spezifisch für Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeltes Modul (Bjelic-Radusic et al., 2020)
- FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy): in den USA entwickelte allgemeine Skala, umfasst 27 Items mit 4 Skalen (Körper, Funktionsfähigkeit, sozial/Familie, emotionales Wohlbefinden) ([www.facit.org/measures/FACT-G](http://www.facit.org/measures/FACT-G))
- FACT-B (Zusatzskala zu FACT-G): umfasst 10 Fragen spezifisch für Patientinnen mit Mammakarzinom ([www.facit.org/measures/FACT-B](http://www.facit.org/measures/FACT-B))
- PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes Version of CTCAE): Ergänzung zu den zur Bewertung der Toxizität eingesetzten CTCAE-Kriterien des National Cancer Institute (NCI), mit der Patienten direkt zu Symptomen befragt werden können (sollte parallel zur CTCAE-Dokumentation durch Ärzte vorgenommen werden); deutsche Version mit 31 Fragen wurde in einer Studie getestet (Hagelstein et al., 2016)

• **Weitere in Studien mit unterschiedlichen klinischen Fragestellungen verwendete PRO-Instrumente:**

- EQ-5D-5L: von einer Task-Force der EuroQoL-Gruppe weiterentwickeltes generisches PRO-Instrument zur Beurteilung der LQ bestehend aus einer vertikalen visuellen Analogskala (EQ VAS, 0–100 Punkte) und einem deskriptiven System mit 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) (<https://euroqol.org>)
- HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version): häufig in onkologischen Studien zur Beurteilung der emotionale Befindlichkeit verwendetes PRO-Instrument mit je 7 Angst- und Depressionsfragen (Petermann et al., 2011)

• **Erfassung von PROs mit elektronischen Software-Systemen und internetbasiert** (Jensen et al., 2014): Potenzial für leichtere und zeiteffizientere Anwendung von PRO-Instrumenten in der klinischen Routine im Sinne einer individualisierten Patientenversorgung.

## 9.2. LQ als primärer oder sekundärer Endpunkt in klinischen Studien

- **Die objektive Erfassung der subjektiven Sichtweise zur LQ der Patientinnen in Studien in Form von PROs** erfolgte zunächst nur als sekundärer Endpunkt, inzwischen aber auch als primärer Endpunkt, besonders im palliativen Setting.
- **Ob LQ als primäres oder sekundäres Ziel berücksichtigt werden soll**, hängt von der Fragestellung in den Studien und soll im Studienprotokoll enthalten sein. LQ sollte erfasst werden:
  - wenn unterschiedliche Therapien im Hinblick auf objektive Outcomeparameter vergleichbar sind, aber unterschiedlichen Einfluss auf die LQ haben könnten („non-inferiority designs“)

**Anzeige**

- wenn mit einer Therapie ein Überlebensvorteil zu erwarten ist, gleichzeitig aber mit einer massiven Einschränkung der LQ zu rechnen ist
- im palliativen Setting, wenn die Behandlung primär auf eine Verbesserung der LQ abzielt
- **Neben allgemeinen krebsassoziierten PROs sind auch andere Symptome, wie Ängstlichkeit, Depression und Stressparameter, Gegenstand klinischer Studien:** In einer Studie zur LQ und Symptomlast bei mehr als 1.000 Mammakarzinom-Patientinnen vor und nach der Therapie hatten Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom die größte Symptomlast und schlechteste LQ, Frauen  $\geq 50$  Jahren die größte Symptomlast bei Fatigue, Depression und Ängstlichkeit vs. älteren Frauen (Hamer et al., 2017).
- **PROs als sekundäre Outcomes in Phase-III-Mammakarzinom-Studien:** Beispiel 3-armige ATAC-Studie: LQ-Ergebnisse zum Impact von Tamoxifen und Anastrozol oder der Kombination von beiden auf die LQ (Fallowfield et al., 2004). Die LQ verbesserte sich nach initialer Verschlechterung in den ersten 3 Monaten in allen Armen und blieb konstant; unterschiedliche NW: mehr Hitze-wallungen unter Tamoxifen vs. Anastrozol und mehr vaginale Trockenheit unter Anastrozol vs. Tamoxifen; damit neben den primären Endpunkten DFS, OS zusätzliche Informationen über Therapieerträglichkeit bzw. LQ.
- **PROs in der Palliativsituation:** Eine gute LQ und die Verbesserung des PFS sind primäre Therapieziele in der Rezidivsituation bei Mammakarzinom.
  - *Beispiel CDK-4/6-Inhibitoren:* Nicht zuletzt aufgrund des in den Studien (PALLAS, PENELOPE; MONALEESA; MONARCH) gezeigten Erhalts der LQ als sekundäres Outcome (gemessen mit EORTC QLQ-C30 und/oder EORTC QLQ-BR 23 und/oder FACT B) konnte sich die Kombination mit CDK-4/6-Inhibitoren als Therapiestandard bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR<sup>+</sup>/HER-Mammakarzinom etablieren und damit das therapeutische Spektrum für Patientinnen in einer äußerst ungünstigen Situation erweitert werden.
- **Erhaltungstherapie und LQ:** Einige Erhaltungstherapiestudien mit PROs als primäre oder sekundäre Endpunkte liegen vor (Myierzinska et al., 2020).

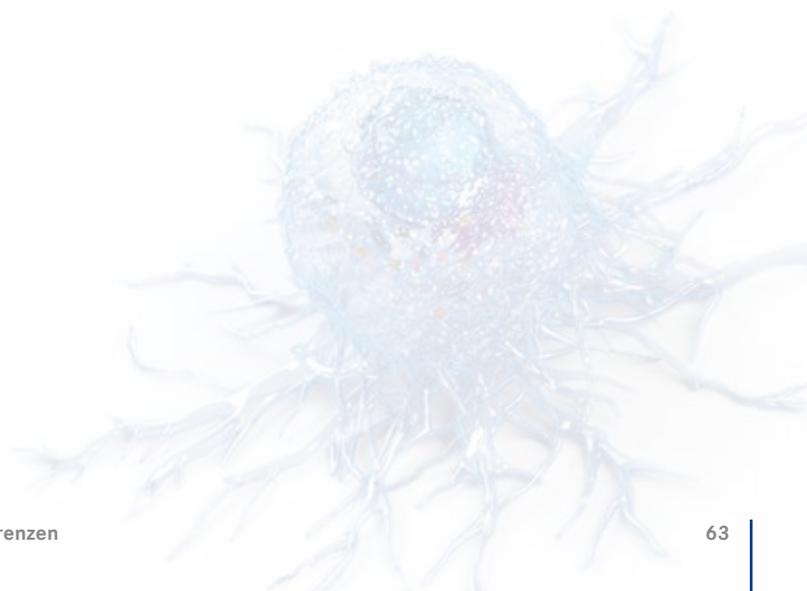
### 9.3. Implikationen für die klinische Praxis

- Auch für die Erfassung von PROs in ambulanten und stationären Settings sind gut validierte Instrumente und adäquate Softwarelösungen mit nachgewiesenem Nutzen verfügbar.
- Die routinemäßige Erhebung von PROs in der klinischen Routine bietet mehrere Vorteile (Wintner et al., 2012):
  - Erfassung klinisch relevanter Problembereiche
  - Erstellung von Symptom- und Belastungsprofilen
  - Unterstützung bei klinischen Entscheidungsfindungen in Form von allgemeinen und spezifischen Therapieempfehlungen
  - umfangreichere Beurteilung des Behandlungserfolgs und die direkte Abstimmung von Interventionen auf die Bedürfnisse der Patienten
  - Nutzen-Kosten-Abschätzung durch die Verbindung zwischen LQ, Lebenserwartung und Kosten
  - Unterstützung der Interaktion zwischen Behandler und Patient
- **Arzt-Patienten-Gespräche:** Informationen aus klinischen Studien, die LQ berücksichtigen, können im klinischen Alltag hilfreich sein und in das Gespräch einfließen, um gemeinsame Therapieentscheidungen im Sinne einer patientenorientierten Medizin zu treffen.

- Aaronson N.K. et al., *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5): 365-76
- AGO-Leitlinien 2018 der Kommission Mamma der AGO der DGGG; [www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf)
- Allen R.J., Treese P.: Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 32-38
- Allred D.C., Anderson S.J., Paik S. et al.: Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012; 30: 10.1200/JCO.2010.34.0141
- Alsaker M.D., Janszky I., Opdahl S., Vatten L.J., Romundstad P.R.: Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *Br J Cancer* 2013; 109 (5): 1310-7
- André F. et al.: Apellisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929-1940
- Anne N., Pallapothu R.: Lymphoma of the breast: a mimic of inflammatory breast cancer. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 125. doi: 10.1186/1477-7819-9-125
- AWMF - Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Version 4.3 - Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032-045/0L; [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom)
- Badwe R., *Lancet Oncol* 2015; 16 (13): 1380-1388
- Bardia A. et al.: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41
- Barrio A.V., Clark B.D., Goldberg J.L. et al.: Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2961-2970
- Bartelink H. et al., *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 47-56
- Bartlett F.R. et al., *Radiother Oncol* 2015; 114 (1): 66-72
- Barton S.R., Smith I.E., Kirby A.M., Ashley S., Walsh G., Parton M.: The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2099-2106. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.010
- Behranwala K.A., Nasiri N., Abdullah N., Trott P.A., Gui G.P.: Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (4): 386
- Bjelic-Radicic V. et al., *Ann Oncol* 2020; 31 (2): 283-288
- Boughey J.C. et al.: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (14): 1455-61
- Boughey J.C., Bedrosian I., Meric-Bernstam F. et al.: Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 475-480
- Budach W. et al., *Radiother Oncol* 2015; 10: 258
- Burstein et al.: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019; 37 (5): 423-438
- Caliskan M. et al., *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112 (3): 513-21
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490 (7418): 61
- Caudle A.S. et al., *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1072-8
- Chao X. et al., *BMC Cancer* 2019; 19 (372)
- Choi N. et al., *Clin Breast Cancer* 2019; 19 (5): 345-353
- Clement Z. et al.: Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg* 2018; 7: 449-457
- Colditz G.A., Frazier A.L.: Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4 (5): 567
- Colditz G.A., Rosner B.: Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152 (10): 950
- Confavreux C., Lurkin A., Mitton N. et al.: Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast - a retrospective study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2715-2721
- Cortes J. et al., *J Clin Oncol* 2020; 38 (15, Suppl.): 1000-1000
- Curigliano G. et al.: Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33 (3): 321-329
- Darby S. et al., *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707-16
- Dawood S., Merajver S.D., Viens P. et al.: International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 515-523. doi: 10.1093/annonc/mdq345
- Dayhim F., Wilkins E.G.: The impact of Pfannenstiel scars on TRAM flap complications. *Ann Plast Surg* 2004; 53: 432-435
- Depla A. L. et al., *Eur J Cancer* 2014; 50 (10): 1779-1788
- Deurlioo E.E., Srimam J.D., Teertstra H.J. et al.: MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease. *Eur Radiol* 2012. doi: 10.1007/s00330-012-2394-5
- Dominici L.S. et al., *Cancer* 2010; 116 (12): 2884-9
- Dominici L.S., Lester S., Liao G.S. et al.: Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg* 2011. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.010
- Donker M. et al., *Lancet Oncol* 2014; 15 (12): 1303-1310
- Dubsky P., Brase J.C., Jakesz R. et al.: The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109 (12): 2959-64
- Durkan B. et al., *Am Surg* 2013; 79 (10): 1009-12
- EBCTCG - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717
- Emaus M.J. et al.: Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer* 2014; 135 (12): 2887-99
- Fallowfield L. et al., *Am J Oncol* 2004; 22 (21): 4261-71
- Fastner G. et al., *Eur J Cancer* 2020; 127: 12-20
- Fastner G. et al., *Radiother* 2013; 108 (2): 279-86
- Finn R.S. et al.: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al.: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9
- Forbes J.F. et al.: Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10021): 866-873
- Galimberti V. et al., *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (10): 1203-8
- Gentilini O., Cremonesi M., Toesca A. et al.: Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Imaging* 2010; 37: 78-83
- German G., Steinau H.U.: Breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 519-526
- Ghareeb E. et al., *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (5): 463-467
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al.: Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575. doi: 10.1001/jama.2011.90
- Goetz M.P. et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (32): 3638-3646; doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- Gram I.T., Park S.Y., Kolonel L.N., Maskarinec G., Wilkens L.R., Henderson B.E., Le Marchand L.: Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol* 2015; 182 (11): 917-25
- Gray R. et al. and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *SABCS* 2018; Abstr. GS3-03
- Hagelstein V. et al., *Ann Oncol* 2016; 27 (12): 2294-2299
- Hahn K. et al.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219-1226
- Hamer J. et al., *Support Care Cancer* 2017; 25 (2): 409-419
- Harbeck N. et al., on behalf of the monarchE Committee Members: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32 (12): 1571-81
- Harris L.N., Ismaili N., McShane L.M.: Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1134
- Haviland J.S. et al., *Lancet Oncol* 2013; 4 (11): 1086-1094
- Haviland J.S. et al., *Radiother Oncol* 2016; 121 (3): 420-423
- Heller L., Feledy J.A., Chang D.W.: Strategies and options for free TRAM flap breast reconstruction in patients with midline abdominal scars. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 753-759
- Hennessy B.T., Krishnamurthy S., Giordano S., Buchholz T.A., Kau S.W., Duan Z., Valero V., Hortobagyi G.N.: Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7827
- Holland R., Peterse J.L., Millis R.R. et al., *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167
- Holmström H.: The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction: an experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13: 423-437
- Hortobagyi G.N. et al.: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541-1547
- Horwitz S.M. et al., *J Natl Compr Cancer Netw* 2018; 16 (2): 123-135
- Houssami N., Ciatto S., Turner R.M., Cody H.S. III., Macaskill P.: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011; 254 (2): 243-251. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821f1564
- Hughes K.S. et al., *JCO* 2013; 31 (19): 2382-7
- Hwang E.S., Kinkel K., Esserman L.J., Lu Y., Weidner N., Hylton N.M.: Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 381-388

- Im S.-A. et al.: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 307-316
- Jaimesini J.A., Buzdar A.U., Hortobagyi G.: Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10 (6): 1014
- Jansen M.P., Siewewerts A.M., Look M.P. et al.: HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (6): 662
- Jansen R.E. et al. *J Oncol Pract* 2014; 10 (4): e215-22
- Jiang Z. et al.: MONARCHplus: A phase III trial of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) or fulvestrant (F) for women with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2019; 30 (5): V863
- Kaur P., Kiluk J.V., Meade T. et al.: Sentinel lymph node biopsy in patients with previous ipsilateral complete axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 727-732. doi: 10.1245/s10434-010-1120-2
- Keshaviah A., Dellapasqua S., Rotmensz N. et al.: CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: A combined analysis of seven international breast cancer study group trials. *Ann Oncol* 2007; 18: 701-708
- Kiluk J.V., Lee M.C., Park C.K. et al.: Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 2011; 17: 503-509
- Krug D. et al., *Strahlenther Onkol* 2018; 194 (7): 607-618
- Kuehn T. et al., *Cancer* 2005; 103 (3): 451-61
- Kuehn T. et al., *Lancet Oncol* 2013; 14 (7): 609-18
- Kunkler I.H. et al., *Lancet Oncol* 2015; 16: 266-73
- Kunkler I.H., *SABCS 2020*; Abstr. GS2-03
- Kyndi M. et al., *Radiother Oncol* 2009; 90 (1): 74-9
- Lagios M.D., Margolin F.R., Westdahl P.R., Rose M.R.: *Cancer* 1989; 63: 618
- Lazzeroni M. et al., *Cancer Treat Rev* 2017; 55: 1-9
- Litton J.K. et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753-763
- Liu G.-F., Yang Q., Haffty B.G., Moran M.S.: Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (5): 1304
- Loibl S. et al.: Neoadjuvant treatment of breast cancer: Clinical and research perspective. *Breast* 2015; 24 (Suppl. 2): S73-7
- Lovrics P.J., Goldsmith C.H., Hodgson N. et al.: A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3407-3414. doi: 10.1245/s10434-011-1699-y
- Lyman G.H. et al.: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32 (13): 1365-83
- Mamounas E.P., Brown A., Anderson S., Smith R., Julian T., Miller B. et al.: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694-2702. doi: 10.1200/JCO.2005.05.188
- Masuda N. et al., *NEJM* 2017; 376: 2147-2159
- McCormack V.A., dos Santos Silva I.: Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6): 1159
- McCraw J., Papp C.: The fleur-de-lis autogenous Latissimus dorsi myocutaneous flap breast reconstruction. Presented before the Annual Meeting of the American Association of Plastic Surgeons 1989, Scottsdale
- McGale P. et al., *Lancet* 2014; 383 (9935): 2127-2135
- Meattini I. et al., *Eur J Cancer* 2017; 76: 17-26
- Meattini I. et al., *SABCS 2019*; Abstr. GS4-06
- Megdal S.P., Kroenke C.H., Laden F., Pukkala E., Schernhammer E.S.: Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41 (13): 2023
- Mir O. et al.: Taxanes during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21 (2): 425-426
- Modi S. et al.: Trastuzumab Deruxetecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (6): 601-21
- Modi S. et al.: Trastuzumab Deruxetecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387 (1): 9-20
- Moran M.S. et al.: Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507-15
- Morrow M. et al.: Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology - American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol* 2016
- Murthy R.K. et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *NEJM* 2020; 382 (7): 597-609
- Murthy V., Chamberlain R.S.: Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care: an evidence based review. *Breast J* 2012. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01220.x
- Myerzinska J. et al., *Eur J Cancer* 2020; 125: 69-82
- Narod S.A. et al., *JAMA* 2015; 1 (7): 888-896
- Narod S.A., Iqbal J., Giannakeas V. et al.: Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888-896
- Nilsson C. et al., *Radiother Oncol* 2015; 114 (1): 50-5
- Offerson B.V. et al., *Radiother Oncol* 2016; 118 (1): 205-8
- Ong C.T. et al., *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (8): 2249-2260
- Owen J.R. et al., *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 467-71
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al.: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1160
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al.: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747
- Petermann F. et al., *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2011; 59: 251-253
- Petru E., Fink D., Köchli O., Loibl S. (Hrsg.): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 5. Auflage, Springer, Heidelberg, 2019
- Piroth C. et al., *Strahlenther Onkol* 2021; 197 (1): 1-7
- Poortmans P.M. et al., *NEJM* 2015; 373: 317-327
- Rinnerthaler G. et al.: Austrian treatment algorithms in HER2-positive metastatic breast cancer: a 2022 update. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2022; 134: 683-692
- Robson M. et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-533
- Romics L. Jr., Chew B.K., Weiler-Mithoff E. et al.: Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2012; 10: 1002/bjs.8704
- Schettini F. et al.: Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112 (11): 1089-1097
- Schmid P. et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121
- Schmid P. et al.: Phase III KEYNOTE-522: Pembrolizumab Benefits Outcome in Neoadjuvant, Adjuvant Settings in Triple-Negative Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; Abstr. GS3-03
- Sedlmayer F. et al., *Strahlenther Onkol* 2013; 189 (10): 825-33
- Shaitellmann S.F. et al., *JCO* 2018; 36 (35): 3495-3503
- Sher T., Hennessy B.T., Valero V. et al.: Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007; 110: 173-178
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.: *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin* 2016; 66 (1): 7
- Silverstein M.J., Poller D.N., Waisman J.R. et al., *Lancet* 1995; 345: 1154
- Silverstein M.J., Waisman J.R., Gamagami P., Gierson E.D., Colburn W.J., Rosser R.J., Gordon P.S., Lewinsky B.S., Fingerhut A.: Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66 (1): 102
- Slamon D.J. et al.: Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone-receptor positive, HER2 neu negative advanced breast cancer MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36 (24): 2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
- Sledge G.W. et al.: The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy - MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (1): 116
- Smith T.J. et al.: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3187-3205
- Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al.: Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (21): 2005
- Statistik Austria: [www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheits/krebskrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheits/krebskrankungen/brust/index.html); letzte Änderung am 21. 7. 2020
- Stranzl H. et al., *Radiother Oncol* 1999; 53 (1): 29-35
- Stranzl H. et al., *Strahlenther Onkol* 2004; 180 (10): 623-628
- Stranzl H. et al., *Strahlenther Onkol* 2006; 182 (10): 583-588
- Stranzl H. et al., *Strahlenther Onkol* 2008; 184 (7): 354-358
- Stranzl H. et al., *Strahlenther Onkol* 2009; 185 (3): 155-60
- Strnad V. et al., *Lancet* 2016; 387 (10015): 229-38
- Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E. Jr. et al.: Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362 (22): 2053
- Tee S.R. et al., *Breast J Surg* 2018; 05 (12): 1541-1552
- Thorsen L.B. et al., *JCO* 2016; 34 (4): 314-20
- Thurman S.A., Schmitt S.J., Connolly J.L., Gelman R., Silver B., Harris J.R., Recht A.: Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 152
- Tseng W.H., *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (1): 94-103
- Turner N.C. et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (20): 1926-1936
- Tutt A.N.J. et al.: Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384 (25): 2394-2405

- Van Mackelenberg M., SABCS 2019; Abstr. GS1-07
- Van Zee K.J., Subhedar P., Olcese C., Patil S., Morrow M.: Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015; 262 (4): 623-31
- Varadarajan R., Edge S.B., Yu J., Watroba N., Janarthanan B.R.: Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology* 2006; 71: 456-459. doi: 10.1159/000107111
- Vashi R., Hooley R., Butler R., Geisel J., Philpotts L.: Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Roentgen* 2013; 200: 321-328
- Veronesi U. et al., *Lancet Oncology* 2013; 14 (13): 1269-1277
- Viani G.A. et al., *Breast* 2014; 23 (6): 749-53
- Vicini F.A. et al., *Lancet* 2019; 394 (10215): 2155-2164
- Wang S.L. et al. *Lancet Oncol* 2019; 20 (3): 352-360
- Weaver D.L., Ashikaga T., Krag D.N. et al.: Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2011; 364: 412-421. doi: 10.1056/Nejmoa1008108
- Whelan T.J. et al., *NEJM* 2010; 362: 513-520
- Whelan T.J. et al., *NEJM* 2015; 373: 307-316
- Whelan T.J., *Lancet* 2019; 394 (10215): 2165-2172
- Wittekind et al.: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010; 3. korrigierter Nachdruck 2011
- Wolf I., Sadetzki S., Catane R., Karasik A., Kaufman B.: Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6 (2): 103
- Wood-Dauphinee S. et al., *Can J Rehabil* 1992; 6: 3-12
- Woodward W.A. et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (4): 777-783
- Zurl B. et al., *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (3): 157-62



# Epitheliales Ovarialkarzinom (EOC)

*Kapitelverantwortlich: Alexander Reinthaller, Christoph Grimm*

*Autor:innen: Stefanie Aust, Christoph Grimm, Samir Helmy-Bader, Alexander Reinthaller*

## 1. EPIDEMIOLOGIE

- **In Österreich die sechsthäufigste Krebsart der weiblichen Bevölkerung** – ca. 4% der Tumoren der Frauen – entsprechend ca. 761 Neuerkrankungen und 520 Todesfällen im Jahr 2018 (Statistik Austria, Stand 2021); das kumulative Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr beträgt 0,9%, das kumulative Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr 0,5%.
- **Altersstandardisierte Mortalität:** 10,4/100.000 Frauen/Jahr in Österreich im Jahr 2018.
- **5-Jahres-Überleben:** Stadienabhängig, über alle Stadien ca. 45%; Einführung der platinhaltigen Chemotherapie hatte bis dato die signifikanteste positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben.

## 2. ÄTIOLOGIE

### 2.1. Allgemeine Aspekte

- **Heterogene Krebserkrankung**, wobei die verschiedenen histologischen Subtypen ätiologische und molekulargenetische Unterschiede aufweisen.
- **„De-novo“-Entstehung** ohne klassische Präkanzerosen.
- **Niedrig differenziertes („high-grade“) seröses Karzinom** (mit bis zu 75% der häufigste Subtyp): Primär wurde das ovarielle Oberflächenepithel als Ausgangspunkt angesehen, aktuell vor allem das Tubenepithel (insbesondere der Fimbrien) und (i) darin entstehende okkulte neoplastische Läsionen (STICs = Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) oder (ii) Tubenepithel, welches im Rahmen der Ovulation in der Ovarialoberfläche eingeschlossen wird – Frauen mit abgeschlossener Familienplanung sollten im Rahmen benignen gynäkologischer Eingriffe über die Möglichkeit der selektiven (auch inzidentellen oder opportunistischen) Salpingektomie aufgeklärt werden.
- **Hoch differenziertes („low-grade“) seröses Karzinom:** Assoziation mit Borderline-Tumoren + invasiven Implants.
- **Vermuteter Ursprung endometrioider/klarzelliger Karzinome** sind atypische Endometriumzellen; Endometriose gilt als Risikofaktor, nicht jedoch als klassische Präkanzerose.
- **Muzinöse Tumoren** sind selten und imitieren das Epithel der Zervixschleimhaut. Insbesondere bei bilateralen Tumoren handelt es sich häufig um Metastasen. Appendix, Kolon und Pankreas müssen hier in die Abklärung miteinbezogen werden.

## 2.2. Hereditäre Aspekte

- **Eine hereditäre Genese** liegt in ca. 15% aller Ovarialkarzinome auf Grund einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation vor; zusätzlich in ca. 5–10% somatische BRCA-Mutation im Tumor.
- **Keimbahnmutationen der „Breast cancer“-Gene BRCA1 und BRCA2:** Kumulatives Lebenszeitrisko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ca. 45% bzw. 19% (*Kuchenbaecker et al., 2017*). Die Gene BRCA1/BRCA2 wurden 1994/1995 entdeckt und sind bedeutend im Prozess der Reparatur von Doppelstrang-DNA-Brüchen. Patientinnen mit BRCA-defizienten Karzinomen haben ein besseres Überleben bedingt durch ein besseres Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie. Zusätzlich gilt der Pathway der homologen Rekombination als vielversprechender neuer Therapie-Angriffspunkt in die Standardtherapie integriert.
- **Eine prophylaktische Entfernung beider Adnexe** kann daher diesen Frauen nach Abschluss der Familienplanung angeboten werden. Die Risikoreduktion für ein Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinom beträgt bei Mutationsträgerinnen ca. 85%, zusätzlich dürfte insbesondere bei BRCA2-Mutationsträgerinnen das Risiko eines Mammakarzinoms gesenkt werden (*Kauff et al., 2008*).
- **Eine genetische Beratung** mit möglicher BRCA-Mutationstestung in der Keimbahn sollte allen Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, angeboten werden. Wenn möglich, sollte eine Tumortestung vor einer genetischen Beratung erfolgen.
- **Eine genetische Beratung muss** allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom angeboten werden, bei denen sich eine BRCA-Mutation im Tumorgewebe zeigt.
- **Lynch-Syndrom** oder HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom): Mutationen in DNA-Mismatch-Reparatur-Genen (insbesondere *MLH1, MSH2, MSH6* und *PMS2*) sind mit 10–15% der hereditären EOCs assoziiert.

## 2.3. Endokrine Aspekte

- **Reduzierte Anzahl an Ovulationen** (späte Menarche, frühe Menopause, hormonelle Kontrazeption, Stillen, Multiparität) wirkt sich im Sinne einer Reduktion des Erkrankungsrisikos aus.
- **Hormonersatztherapie (HRT) und hormonelle Stimulationstherapie:** Die neueste Metaanalyse bestätigt die bisherigen Ergebnisse (*Beral et al., 2015*). Die Risikosteigerung für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms unter HRT ist signifikant (40%) und kausal. Die absoluten Zahlen allerdings auf Grund der niedrigen Inzidenz des Ovarialkarzinoms gering (bei 1.000 Frauen, die um das 50. Lebensjahr mit einer HRT beginnen und diese > 5 Jahre einnehmen, 1 Ovarialkarzinom zusätzlich). Bei bekannter Prognose stirbt eine von 1.700 Frauen unter diesen Bedingungen an einem Ovarialkarzinom. Eine entsprechende Indikationsstellung zu einer HRT und Nutzen-Risiko-Beurteilung sollte durchgeführt und mit der Patientin besprochen werden.
- **Frauen, die wegen Kinderwunsch hormonelle Stimulationstherapien mit Clomiphen oder Gonadotropinen durchgeführt haben,** werden bezogen auf das Ovarialkarzinom-Risiko in der Literatur widersprüchlich diskutiert. In einzelnen Publikationen kommt es zu einer Zunahme vor allem der Borderline-Tumoren, andere Autor:innen konnten wiederum keinen Zusammenhang aufzeigen. Die Cochrane Database empfiehlt jedenfalls die Langzeitbeobachtung bei Frauen, die wegen Kinderwunsch oder IVF hormonelle Stimulationsbehandlungen erhalten haben, um so die Frage eines eventuell erhöhten Ovarialkarzinom-Risikos zu klären.

## 3. DIAGNOSTIK

### 3.1. Früherkennung

- **Bis dato gibt es keine etablierte Methode** der Früherkennung.
- **Die Daten der größten diesbezüglichen Studie** wurden 2015 publiziert (*Jacobs et al., 2015*). In der Gesamtpopulation fand sich keine signifikante krankheitsspezifische Mortalitätsreduktion beim Vergleich multimodales und Ultraschall-Screening vs. kein Screening. In einer Subgruppenanalyse nach Ausschluss von prävalenten Fällen wurde die Mortalitätsreduktion für das multimodale Screening signifikant. Die Autor:innen empfehlen noch ein längeres Follow-up zur endgültigen Beurteilung.
- **Der Tumormarker CA-125** kann bei vielen gutartigen Erkrankungen erhöht sein (Endometriose, Frühschwangerschaft, Lebererkrankungen, Kolitis, mittzyklisch etc.). CA-125-Bestimmungen allein sind daher in der Früherkennung eines Ovarialkarzinoms ungeeignet.

### 3.2. Symptomatik

- Keine spezifischen Symptome; Frühstadien sind meist ein Zufallsbefund. Unspezifische Symptome (Zunahme des Bauchumfangs/Aszites, Schmerzen, Obstipation, Übelkeit, Gewichtsverlust) können bei fortgeschrittener Erkrankung vorliegen.

### 3.3. Untersuchungen

- **Anamnese** inkl. Familienanamnese bzgl. Tumorerkrankungen, ECOG-Performancestatus oder Karnofsky-Index, BMI, alle Komorbiditäten.
- **Klinisch-gynäkologische Untersuchung** inkl. Vaginalsonografie.
- **Komplettes Labor** inkl. Tumormarker (CA-125, CEA, evtl. CA 19.9).
- **CT Abdomen/Thorax, bei speziellen Fragestellungen MRI** (z. B. Verdacht auf Lebermetastasen).
- **Bei erhöhtem CEA und belasteter Familienanamnese** Kolonoskopie und Gastroskopie; Mammografie, wenn letzte älter als 12 Monate.
- **Bei Verdacht auf Stadium FIGO IV** histologische Sicherung anstreben.

**Danach** Verdachtsdiagnose stellen und vorläufiges FIGO-Stadium definieren, Festlegen der Behandlungsstrategie (einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen, primäre Operation oder neoadjuvante Chemotherapie, Palliativtherapie). *Bei Verdacht auf insbesondere fortgeschrittenes Ovarialkarzinom immer Einweisung in ein Zentrum!*

### 3.4. Ultraschall

- **Das wahrscheinlich wichtigste bildgebende Verfahren** in der Abklärung von Adnexprozessen ist der gynäkologische Ultraschall.
- **Früherkennung von malignen Ovarialtumoren aus folgenden Gründen sehr schwierig:**
  - das mögliche schnelle Wachstum zwischen 2 Untersuchungen
  - die geringe Spanne der sonomorphologischen Unterschiede zwischen benignen und malignen Tumoren, sodass eine valide Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren nur eingeschränkt möglich ist (*Sokalska et al., 2009; Abramovicz et Timmerman, AJOG 2017*)
  - unterschiedliche Ausbildungsgrade im gynäkologischen Ultraschall, sodass bis heute keine Standards und deren Überprüfung umgesetzt werden konnten

**Anzeige**

- **„Simple Rules“ mit M- und B-Kriterien der IOTA-Gruppe:** Die IOTA-Gruppe (International Ovarian Tumor Analysis) hat es sich zum Ziel gesetzt, eine standardisierte Terminologie der Morphologie einzuführen und basierend darauf einfache Merkmale für maligne und benigne Adnextumoren festzumachen, womit die „Simple Rules“ mit ihren M- und B-Kriterien entstanden sind (*siehe Tab. 1*). Die „Simple Rules“ lassen sich bei 77% der Adnextumoren anwenden (Sensitivität und Spezifität von 92% bzw. 96%; *Timmerman et al., 2010*). Die restlichen 23% der Adnextumoren sind inkonklusiv, da sowohl B- als auch M-Kriterien oder überhaupt keine Kriterien auf die Beschreibung des Tumors zutreffen. Für diese Tumoren, aber auch alle anderen kann dann das „*Logistic Regression*“-Modell (LR2) – ein mathematisches Modell zur Risikoberechnung einer wahrscheinlichen Malignität – herangezogen werden.
- **In einer großen Metaanalyse** wurden 195 Studien, 19 Rechenmodelle und insgesamt 26.438 Adnexpathologien untersucht und die „Simple Rules“ als auch LR2 als die derzeit besten diagnostischen Tests zur Beurteilung des Malignitätsrisikos von Adnexprozessen in einem präoperativen Setting befunden (*Kajiser et al., 2014*).
- **Das ADNEX-Modell** (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) sticht unter den IOTA-Modellen besonders hervor, da es im Vergleich zu den anderen Rechenmodellen nicht nur zwischen benignen und malignen Adnextumoren unterscheidet, sondern zusätzlich die Wahrscheinlichkeit eines BOT, frühen Ovarialkarzinoms, fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und einer Metastase berechnet (*siehe Tab. 2*) (*Van Calster et al., 2014*). Weiters verzichtet das ADNEX-Modell auf subjektive Parameter wie Farbdopplerstärke oder Beschaffenheit der Zystenwand, womit eine objektive Beurteilbarkeit verbessert wird.
- **Alle IOTA-Modelle** zeigen eine sehr gute Performance und klinische Anwendbarkeit in Bezug auf die korrekte Auswahl an Patientinnen, die eine onkologische Betreuung erhalten sollten (*Wynants et al., 2017*).
- **Ziel ist nicht, die histologische Diagnose zu ersetzen**, sondern die präoperative Ultraschall-diagnostik so weit zu verbessern, dass benigne Befunde nicht sofort oder gar nicht operiert werden und potenziell maligne Befunde primär in ein onkologisches Tertiärzentrum zugewiesen werden.

#### IOTA-„Simple Rules“ mit sonomorphologischen M- und B-Kriterien für Adnextumoren

##### Die fünf M-Kriterien beschreiben typische maligne Formationen im Ultraschall:

- M 1: unregelmäßig geformter solider Tumor
- M 2: Aszites
- M 3: mindestens 4 papilläre Strukturen im Tumor
- M 4: unregelmäßiger multilokulärer Tumor mit einem max. Durchmesser von > 10 cm
- M 5: starke Vaskularisation im Farbdoppler

##### Die fünf B-Kriterien beschreiben typische benigne Formationen im Ultraschall:

- B 1: unilokuläre Adnexzyste
- B 2: wenn solide Anteile vorliegen, dann mit einem max. Durchmesser von < 7 mm
- B 3: dorsale Schallschatten
- B 4: glattwandiger multilokulärer Tumor mit einem max. Durchmesser von < 10 cm
- B 5: keine Vaskularisation im Farbdoppler

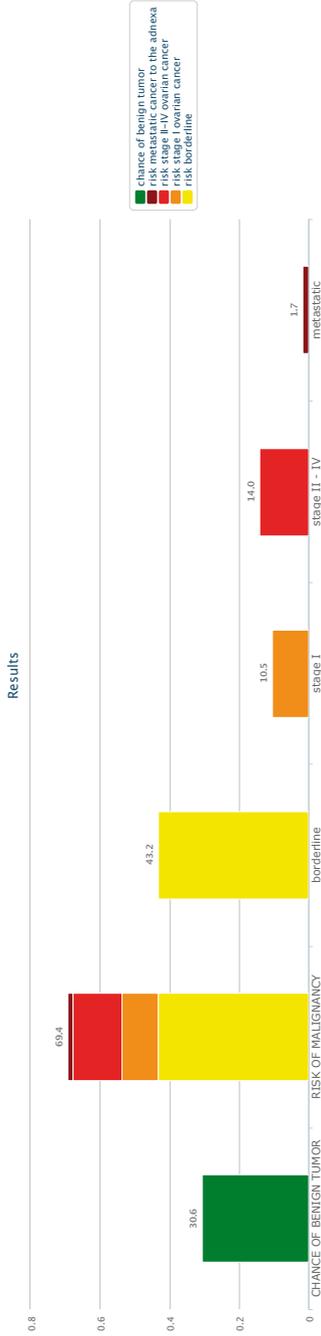
Nach: *Timmerman et al., 2010*

Tabelle 1

## IOTA-ADNEX-Modell – Eingabeparameter und Risikoberechnung eines Adnextumors

1. Age of the patient at examination (years) | 40
2. Oncology center (referral center for gyn-oncol)? |  yes  no
3. Maximal diameter of the lesion (mm) | 35
4. Maximal diameter of the largest solid part (mm) | 15
5. More than 10 locules? |  no  yes
6. Number of papillations (papillary projections) |  none  more than three
7. Acoustic shadows present? |  no  yes
8. Ascites (fluid outside pelvis) present? |  no  yes
9. Serum CA-125 (U/ml) |

Additional information is given when moving the mouse pointer over the variable names.



	Patient Specific Risk	Relative Risk	Baseline Risk
CHANCE OF BENIGN TUMOR	30.6 %	0.4	68.2%
RISK OF MALIGNANCY	69.4 %	2.2	31.8 %
>Risk borderline	43.2 %	6.9	6.3 %
>Risk stage I ovarian cancer	10.5 %	1.4	7.5 %
>Risk stage II-IV ovarian cancer	14.0 %	1	14.1 %
>Risk metastatic cancer to the adnexa	1.7 %	0.4	4.0 %

Nach: Van Calster et al., 2014

Tabelle 2

## 3.5. Tumormarker

### 3.5.1. CA-125

- **Sollte bei der präoperativen Abklärung einer Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom bestimmt werden**
- **Quote erhöhter Werte vom histologischen Typ abhängig:** Höchste Positivitätsraten beim serösen Adenokarzinom (80%), niedrigste Raten und teilweise Normalwerte bei muzinösen Malignomen (40%). Präoperative CA-125-Serumkonzentrationen sind ein unabhängiger prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom.
- **CA-125 ist nicht spezifisch** für das epitheliale Ovarialkarzinom, sondern auch bei zahlreichen anderen Malignomen (Endometrium-, Brust- und Pankreaskarzinom etc.) und bei einer Vielzahl von benignen Zustandsbildern, wie Endometriose, Entzündungen und Schwangerschaft, erhöht.
- **Das American College of Obstetricians and Gynecologists empfiehlt** bei postmenopausalen Frauen auch bei mäßig erhöhten CA-125-Werten und einem suspekten Beckenbefund die Zuweisung in ein gynäkologisch-onkologisches Zentrum (ACOG number 280, December 2002).
- **Bei prämenopausalen Frauen** ist die Vorhersagbarkeit eines Ovarialkarzinoms präoperativ nur bei deutlich erhöhten Werten (> 200 U/ml) möglich.

### 3.5.2. Human Epididymis Protein 4 (HE4)

- **Ein prädiktives Modell anhand von CA-125, HE4 und dem Menopausenstatus** zeigte einen PPV (Positive Predictive Value) von 75,0% bei einem NPV (Negative Predictive Value) von 92,6% für postmenopausale Patientinnen. Bei prämenopausalen Patientinnen betrug der PPV 33,8% bei einem NPV von 95% (*Moore et al., 2009*).
- **Aus dieser Studie resultierte der ROMA** (Risk of Malignancy Algorithm), der anhand unterschiedlicher Cut-off-Werte von HE4 in der Prä- (70 pmol/l) und Postmenopause (140 pmol/l) und der CA-125-Konzentration sowie des Menopausenstatus die betreffende Patientin einer High- oder Low-Risk-Gruppe zuteilt.
- **Die Validität von HE4 allein, in Kombination mit dem ROMA, im Vergleich zum etablierten Marker CA-125 bzw. zur Risikoabschätzung wie dem RMI** (Risk Of Malignancy Index) (*Jacobs et al., 1990*) wurde nachfolgend in einigen Publikationen verglichen:
  - neben dem Trend zu mehr Sensitivität von HE4 in Frühstadien liegen HE4 und ROMA oft annähernd gleichauf (*Jacob et al., 2011; Moore et al., 2010; Shah et al., 2009*). Im Vergleich zu CA-125 ergibt sich kein einheitliches Bild
  - diagnostische Vorteile zum etablierten Marker CA-125 ließen sich v. a. in Frühstadien der Erkrankung nachweisen: Bei bekanntermaßen nur in 50% erhöhten CA-125-Serumwerten in FIGO I und II kann bei bis zu 83% eine Erhöhung von HE4 festgestellt werden (*Havrilesky et al., 2008*)
  - so war die Kombination bei Moore bzgl. Gesamtsensitivität aller Stadien vorteilhaft: bei 72,9% für HE4 allein und 43,3% für CA-125 allein im Gegensatz zu 76,4% bei Kombination. HE4 war mit 45,9% in den Frühstadien dem CA-125 (15,1%) und der Kombination der Marker (39,5%) deutlich überlegen (*Moore et al., 2008c*)
- **Deutlich höhere Spezifität von HE4 im Vergleich zu CA-125:** Dies kommt aufgrund von weniger Beeinflussung durch benigne Zustände zustande. Neben dem Ovarialkarzinom kann es auch bei Malignomen der Lunge, des Pankreas und dem Endometriumkarzinom zu erhöhten HE4-Konzentrationen im Serum kommen.
- **HE4 stellt eine Erweiterung** in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms dar. Ein routinemäßiger Einsatz wird dzt. jedoch nicht empfohlen.

## 3.6. Rezidivdiagnostik

- **Die Art der Nachsorge** beim Ovarialkarzinom wird durchaus kontrovers diskutiert. Patientinnen sollten regelmäßig nach abgeschlossener Primärtherapie an einer gynäkologischen Nachsorge teilnehmen, um auf ein Rezidiv hinweisende Symptome zu erfassen.
- **Die regelmäßige Bestimmung von CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen** ist die kontroversiellste Untersuchung in der Nachsorge. Eine Studie konnte zeigen, dass der häufig eingesetzte Tumormarker CA-125 bei asymptomatischen Patientinnen keine Verlängerung der Lebenszeit bringt, jedoch die Anzahl der Rezidivtherapien erhöht, da früher mit einer Rezidivtherapie begonnen wird (*Rustin et al., 2010*). Andererseits werden mit zunehmendem therapiefreien Intervall die Behandlungsoptionen und -erfolge besser. Insbesondere die sekundäre Zytoreduktion gewinnt immer mehr an Bedeutung, je länger das therapiefreie Intervall ist. Die Nachsorge und Rezidivdiagnostik werden also mit zunehmendem therapiefreien Intervall wichtiger. Ein CA-125-Monitoring scheint daher besonders ab einem rezidivfreien Intervall von > 1a seit letzter platinhaltiger Chemotherapie sinnvoll.
- **Bei symptomatischen Patientinnen** kann eine weiterführende bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Dabei zeigt das PET-CT eine etwas höhere Sensitivität als das CT und das MRT. Es gibt keinen Hinweis für eine Überlebensverlängerung durch den Einsatz bildgebender Diagnostik. Da in der Rezidivsituation beim Ovarialkarzinom, die typischerweise keine kurative Situation darstellt, langfristige therapiefreie Intervalle und eine möglichst hohe Lebensqualität im Vordergrund stehen, ist eine frühzeitige Anbindung an ein palliativmedizinisches Netzwerk sinnvoll.

## 4. HISTOLOGIE

- **In 90–95 %** sind primäre Ovarialtumoren epitheliale Tumoren.
- **Seröses Adenokarzinom (> 70 %):** Anhand morphologischer (Kernatypien und Mitosezahl) und molekularer Eigenschaften in invasive „low-grade“ seröse Karzinome (LGSOC) und „high-grade“ seröse Karzinome (HGSOC) sowie die nicht-invasiven serösen Borderline-Tumoren (SBT – *siehe Kapitel Borderline-Tumoren*) unterteilt.
  - HGSOC: Überexpression von p53; BRCA-Mutation – ca. 50% weisen einen Defekt der homologen Rekombination auf, wobei die BRCA-Mutationen im Tumorgewebe nicht nur durch Keimzellmutationen, sondern auch durch somatische Mutationen oder epigenetische Veränderungen bedingt sind
  - LGSOC: KRAS-, BRAF-Mutationen, Mutationen im MAP-Kinase-Signalweg
- **Muzinöses Adenokarzinom (3–4 %):** Drüsig-zystische Tumoren mit zytoplasmatischem Muzin. Das primäre muzinöse Adenokarzinom des Ovars ist eher unilateral, gut differenziert und wird meist in einem niedrigen FIGO-Stadium diagnostiziert. Molekularpathologisch häufig: KRAS-, HER2/neu- und EGFR-Mutationen sowie Veränderungen im PI3K-pAKT-Signalweg. Differenzialdiagnostisch an Metastasen eines Primärtumors des GI-Traktes (Appendix, Kolon, Pankreas, Magen) denken, insbesondere bei der Diagnose eines bilateralen Tumors oder extraovariellem Befall sowie Vorliegen von Pseudomyxoma ovarii/peritonei. Die immunhistochemischen Marker CK7, CK20 sowie gelegentlich PAX8, ER und PR können hierbei in die Diagnostik miteinbezogen werden.
- **Klarzelliges Adenokarzinom (5–10 %):** Charakteristisch sind glykogenhaltige Tumorzellen; Ähnlichkeiten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom; schlechtes Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie.

- **Endometrioides Adenokarzinom (10–15 %):** Assoziation mit Endometriose, histologisch Wachstum ähnlich dem Korpusendometrium; oft unilateral und in frühen Stadien diagnostiziert; *cave:* in 15–20% simultanes Endometriumkarzinom.
- **Maligner Brenner-Tumor:** Seltenes Karzinom, ähnelt dem invasiven Urothelkarzinom.
- **Undifferenziertes Karzinom:** Einteilung in die klassischen histologischen Subtypen nicht möglich, oft solide aggressive Tumoren mit zentralen Nekrosen und vielen Mitosen.
- **STIC/STIL:** Aufarbeitung der Tubenresektate (Fimbrientrichter in Längsschnitten und die Tube in Querschnitten), evtl. ergänzend immunhistochemische Untersuchung für p53 (aberrante Expression in STIC) und Ki67 (> 10% in STIC).

## 5. STADIENEINTEILUNG

- Zur Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms *siehe Tab. 3.*

Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (FIGO 2014)		
FIGO I	Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt	T1 N0 M0
FIGO Ia	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1a N0 M0
FIGO Ib	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1b N0 M0
FIGO Ic1–3	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und C1: intraoperative Ruptur C2: präoperative Ruptur oder Oberflächenbefall C3: positiver Aszites oder positive Peritonealzytologie	T1c1 N0 M0 T1c2 N0 M0 T1c3 N0 M0
FIGO II	Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom befällt das Becken	T2 N0 M0
FIGO IIa	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
FIGO IIb	Befall von Beckenperitoneum, Sigma, Rektum (nicht Lymphknoten)	T2b N0 M0
FIGO III	Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder Lymphknoten (LK)	T3 N0 M0 T1/2 N1 M0
FIGO IIIa1	Tumor begrenzt auf das Becken, aber positive LK IIIa1 (i) LK-Metastasen bis 10 mm IIIa1 (ii) LK-Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
FIGO IIIa2	mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK-Metastasen	T3a2 N0/1 M0
FIGO IIIb	makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens bis max. 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3b N0/1 M0
FIGO IIIc	makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3c N0/1 M0
FIGO IV	Fernmetastasen exklusive abdominelles Peritoneum und abdomineller LK	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVa	zytologisch positiver Pleuraerguss	T1-3 N0/1 M1
FIGO IVb	Parenchymmetastasen, Befall von Darmmukosa, extraabdominelle Metastasen inkl. Leisten-LK, mediastinale und präkordiale LK, Bauchdecken- und Nabelmetastasen	T1-3 N0/1 M1

Tabelle 3

## 6. THERAPIE

### 6.1. Chirurgische Therapie

#### 6.1.1. Chirurgische Therapie von Frühstadien

- **Frühstadien sind meist Zufallsbefunde** im Rahmen einer meist minimal invasiven Operation bei komplexen Adnextumoren. Daher kommt der präoperativen Aufarbeitung und der Patientinnenklärung ein hoher Stellenwert zu. Eine intraoperative Gefrierschnittdiagnostik ist zwingend erforderlich.
- **Präoperativ zu klären:** Ein- oder zweizeitige Operation, bestehende oder abgeschlossene Familienplanung. Als erster OP-Schritt sollte eine Peritonealzytologie abgenommen werden.
- **Intraoperativ** ist die unbedingt intakte Entfernung des Tumors zunächst das Ziel. Im Zweifelsfall ist einer Adnextfernung – bei technischen Problemen auch mittels Laparotomie – im Hinblick auf eine eventuelle Tumortraumatisierung der Vorzug zu geben.
- **Bei Malignität ist eine Staging-Operation anzuschließen:** Diese beinhaltet folgende Operationsschritte: bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie, infrakolische Omentektomie, systematische pelvine und periaortale Lymphadenektomie, Peritonealbiopsien (Blasenperitoneum, Beckenwand beidseits, Douglas'scher Raum, parakolische Gruben beidseitig, rechte Zwerchfellkuppel, evtl. Adhäsionen).
- **Minimal invasive Chirurgie bei Frühstadien:** Minimal invasive Techniken wie Laparoskopie und Roboter-assistierte Laparoskopie haben sich bei entsprechender Ausbildung des OP-Teams als onkologisch sicher und gleichwertig einer offenen Chirurgie erwiesen. Die Beachtung der onkologischen Vorgaben sind unbedingt einzuhalten (z. B. sorgfältige Exploration des Abdomens, Verwendung eines Endobags zur Tumorbergung). Es empfiehlt sich auch evtl. eine Schnitterweiterung zur Tumorbergung, da eine Tumorzerkleinerung im Endobag zu Schwierigkeiten bei der histopathologischen Diagnostik führen kann (z. B. Unterscheidung FIGO-Stadium Ia und Ic). Standardtechnik ist aber nach wie vor die mediane Laparotomie.

**Cave:** Eine iatrogene Tumortraumatisierung und/oder ein inkomplettes Staging verschlechtern die Prognose und können zur Notwendigkeit einer Nachoperation oder einer adjuvanten Chemotherapie führen.

#### 6.1.2. Chirurgische Therapie von fortgeschrittenen Stadien

Allgemeine Vorbemerkungen:

- **Die gesteigerte Radikalität des Primäreingriffs und die adjuvante Chemotherapie mit Platin und Taxan** verbesserten in den letzten Jahren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.
- **Die Bedeutung der primären chirurgischen Intervention** ist durch zahlreiche Studien belegt (*Bristow et al., 2002; Scarabelli et al., 2000*).
- **Die makroskopische Tumorfreiheit** ist das Ziel der chirurgischen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Um das primäre Ziel einer möglichst vollständigen Tumorentfernung bei akzeptabler perioperativer Morbidität und Mortalität erreichen zu können, fließen der Allgemeinzustand und das biologische Alter der Patientin in die Indikationsstellung ein.
- **Ziel der Operation im Rahmen der Primärtherapie** ist ein optimales Tumordebulking, d. h. eine R0-Resektion bzw. kein makroskopischer Tumorrest (*Griffiths et al., 2002*). In gynäko-onkologischen Zentren können realistischere echte R0-Resektionsraten von bis zu 60–70 % erreicht werden.
- **Patientinnen, die in einem Zentrum operiert werden**, haben eine signifikant bessere Prognose (*du Bois et al., 2006*).

- **Wird bei fehlender personeller, interdisziplinärer und apparativer Infrastruktur** ein schwieriger Situs erst bei einer Explorativlaparotomie offensichtlich, sollte nach histologischer Diagnosesicherung der Eingriff beendet werden und die möglichst schnelle Verlegung der Patientin in ein gynäkoonkologisches Zentrum zur Komplettierung der primären Operation erfolgen.

**Notabene:** Nach den ESGO-Qualitätskriterien 2015 für die Behandlung von Ovarialkarzinomen sollten Zentren optimalerweise 100 Fälle pro Jahr behandeln, 50 Fälle werden als gut eingestuft und das absolute Minimum sind 20 Fälle pro Jahr (allerdings nur in Abteilungen mit Entwicklungspotenzial nach oben) ([www.esgo.org](http://www.esgo.org)).

*Allgemeine Operationsvorbereitung bei fortgeschrittenen Stadien:*

- **Bei Verdacht auf FIGO-Stadium IV** histologische Sicherung anstreben – Biopsie von Metastasen, Pleura- oder Aszitespunktion.
- **Entscheidungsfindung einzeitige vs. zweizeitige Operation:** Bei Unklarheiten z. B. im Tumormarkerprofil und in der Tumorausbreitung kann zuerst durch eine diagnostische Laparoskopie oder bei Aszites auch durch eine Punktion eine histologische bzw. zytologische Diagnosesicherung erfolgen. Im Rahmen einer Laparoskopie erfolgt auch eine erste – allerdings meist nur bedingt aussagekräftige – Beurteilung der Operabilität. Hier sollte jedenfalls mittels eines Scoring-Systems die Operabilität dokumentiert werden (*Fagotti et al., 2006*).
- **Planung der primären Operation (anzustreben):** Interdisziplinäres OP-Team, Intensivbett, 4 Erythrozytenkonzentrate, Darmvorbereitung (Darmresektionsraten bis zu 70%), evtl. Stomaausgänge markieren (Stomateam, Rate an Stomata bei der Primär-OP gering), Thromboseprophylaxe, Single-Shot-Antibiotikaprophylaxe präoperativ, keine weitere Antibiotikaprophylaxe auch bei Darmoperationen.
- **Patientinnenaufklärung:** Morbidität und Mortalität.

*Primäre Operation bei fortgeschrittenen Stadien:*

- **Eröffnung der Abdominalhöhle** immer mittels medianer Laparotomie.
- **Exploration des Situs** im Hinblick auf Resektabilität. Strukturiertes Vorgehen: Evaluierung des Beckens (praktisch immer resektabel), parakolische Gruben, Radix mesenterii, Darm- und Mesenterialperitoneum, Netz inkl. Lig. gastrocolicum, Bursa omentalis, Omentum minus, Lig. hepatoduodenale, Foramen Winslowi, Lig. falciforme und teres hepatis, rechte und linke Zwerchfellkuppel, Lobus caudatus, Gallenblase, Milz, pelvine und paraaortale Lymphknotenregionen.
- **Wenn optimale Zytoreduktion (R0) oder Tumorrest < 1 cm erreichbar:**
  - Resektion des Lig. falciforme und teres hepatis, Mobilisation der Leber, Peritonealstripping, re. Zwerchfell, evtl. „Full-thickness“-Resektion Zwerchfell, evtl. auch Peritoneumektomie, linkes Zwerchfell, Mobilisierung beider Kolonflexuren, Peritoneumektomie Morison-Pouch, parakolische Gruben beidseits, Resektion des Omentum majus + Lig. gastrocolicum (wenn möglich, Erhalt der gastroepiploischen Gefäße) + falls nötig Splenektomie en bloc, Omentum minus, retroperitoneale En-bloc-Resektion von Beckenperitoneum, Uterus und Adnexen, bei Befall des Rektums inkl. Sigma Rektumresektion (Häufigkeit ca. 60%). Eröffnung des Peritoneums entlang der Radix mesenterii, Exploration der periaortalen und pelvinen Lymphknoten und Resektion von suspekten/vergrößerten Lymphknoten, Appendektomie
  - wenn R0-Resektion möglich, zusätzlich Mehrfachdarmresektion, Pankreasschwanzresektion, Resektion extraabdomineller Tumoren (präkordiale Lymphknoten, evtl. Pleura, evtl. mediastinale Lymphknoten), wenn erforderlich – vorher Patientenbeurteilung (guter AZ, biologisches Alter ≤ 75 Jahre)

- **Wenn Zytoreduktion von  $\leq 1$  cm nicht erreichbar** (z. B. diffuse Karzinose vor allem am Darm, nicht resezierbare parenchymatöse Metastasen, AZ und/oder Alter erlauben keine Radikaloperation):
  - Entscheidung immer durch interdisziplinäres Team
  - Tumorreduktion zur Vermeidung von tumorbedingten Sekundärkomplikationen (Resektion von großen Ovarialtumoren, Netzplatte, Behebung von Darmstenosen)
  - Operation und Belastung auf das Nötigste minimieren
  - genaue Dokumentation der Tumorverteilung und limitierenden Tumorlokalisation(en) für allfällige Intervalloperation
  - Intervalloperation nur bei gutem Ansprechen auf Chemotherapie sinnvoll

### 6.1.3. Chirurgische Folgeeingriffe

- **Unmittelbare Komplettierungsoperation (anstreben)** nach inkomplettem erstem Eingriff (Laparoskopie, Laparotomie) mit dem Ziel der optimalen Zytoreduktion.
- **Intervall- oder Interventionsdebulking** (IDS, Interventionslaparotomie nach neoadjuvanter Chemotherapie und Ansprechen des initial verbliebenen Resttumors oder bei primärer Inoperabilität):
  - operative Vorbereitung und operatives Vorgehen wie bei primärer Operation, Ziel ist eine optimale (R0) Tumorreduktion; strukturierte und genaue Exploration wichtig, da vitaler Tumorbefall durch Chemotherapie verschleiert werden kann, bei Unklarheit Biopsie und Gefrierschnitt mit der Frage nach vitalem Tumorgewebe, im Zweifelsfall Resektion der betroffenen Areale
  - bei Inoperabilität in einem gynäkoonkologischen Zentrum (interdisziplinäre Entscheidungsfindung) ist es fraglich, ob solche Patientinnen von einer Interventionschirurgie profitieren
  - keine Second-Look-Operationen zur Dokumentation eines Tumoransprechens außerhalb klinischer Studien

### 6.1.4. Chirurgische Sonderfälle

- **Seröser Borderline-Tumor (BOT)** mit invasiven Implants (heute als „low-grade“ seröses Adenokarzinom klassifiziert): Operation wie beim serösen BOT (*siehe dort*) mit Exploration der pelvinen und periaortalen Lymphknoten, Eröffnung des Retroperitonealraums, Entfernung von suspekten Lymphknoten, keine systematische Lymphadenektomie.
- **Prophylaktische Operation** (z. B. bei BRCA-Mutation):
  - nach abgeschlossener Familienplanung
  - Laparoskopie, Peritonealzytologie, Exploration des gesamten Abdomens, bei peritonealen Auffälligkeiten Biopsie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie nicht routinemäßig, sondern nur bei Zusatzindikation (relative Indikation bei BRCA1-Mutation) oder Patientinnenwunsch
  - vollständige histopathologische Aufarbeitung, SEE-FIM-Protokoll (*Crum et al., 2010*)
  - bei STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma)/STIL (Serous Tubal Intraepithelial Lesion) hohes Risiko für die Entstehung einer Peritonealkarzinose (kumulatives Risiko nach 5 Jahren 10,5 % und nach 10 Jahren 27,5 % versus 0,3 % und 0,9 % ohne STIC). Daher peritoneales Staging wie bei Ovarialkarzinom FIGO I ohne Lymphadenektomie empfohlen. Bei BRCA1-Mutation zusätzlich Hysterektomie oder zumindest Kürettage empfohlen (*Steenbeek et al., 2022, Ovarian Consensus Conference Valencia 2022, ESGO Annual Meeting 2022*)
  - bei mikroskopischem HGSOV Vorgehen wie bei HGSOV (Ovarian Consensus Conference Valencia 2022, ESGO Annual Meeting 2022)

## 6.2. Adjuvante/primäre systemische Therapie

### 6.2.1. Allgemeine Aspekte

- **Allgemeine Indikationen:** Infolge der mathematisch exponentiell zunehmenden Effektivität postoperativer Chemotherapie bei linear abnehmendem Tumorrest bildet die größtmögliche Tumorreduktion der operativen Primärtherapie die optimale Grundlage für die systemische Primärtherapie.
- **Voraussetzungen für die Durchführung einer Chemotherapie:**
  - Patientinnenaufklärung (Ablauf, Nebenwirkungen, Verhalten, Kontrollen etc.)
  - adäquater Performancestatus, Knochenmarkfunktion und Laborparameter, keine Infektion oder größere Wundheilungsstörungen, keine anderen Kontraindikationen
- **Eine vollständige Beratung zur systemischen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom** kann nur erfolgen, wenn folgende Befunde des Tumorgewebes vorliegen:
  - *BRCA-Mutationsstatus:* bei BRCA-Mutation im Tumorgewebe Überweisung der Patientin zur genetischen Beratung und Keimbahntestung
  - *HRD-Test (Homologe-Rekombinations-Defizienz):* aus dem Tumorgewebe
- **Aktuelle Standard-Chemotherapie:** Die höchste Rate klinischer Vollremissionen in klinischen Studien wurde durch eine platin- und taxanhaltige Kombinationschemotherapie erzielt.
  - Dosierung und Therapiedauer: 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h und Carboplatin AUC 5 im Abstand von 3 Wochen
  - bei Paclitaxel-Unverträglichkeit (Hypersensitivität, Anaphylaxie, höhergradige periphere Polyneuropathie) kann auf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> bzw. bei Carboplatin-Unverträglichkeit auf Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) bzw. Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup>) ausgewichen werden
  - Patientinnen mit reduziertem AZ, hohem biologischen Alter, Ko-Morbiditäten können alternativ mit einer dosisreduzierten Kombinationschemotherapie oder einer Carboplatin-Monotherapie AUC 5 behandelt werden

### 6.2.2. Systemische Therapie

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO I–II:**
  - 4–6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 (bei serösen „high-grade“ Karzinomen, FIGO-Stadium II, Tumorrest 6 Zyklen PC)
  - alternativ 6 Zyklen Carboplatin mono AUC 5 q21 je nach Risikoeinschätzung und Patientinnenwunsch (FIGO-Stadium I, Komplettresektion)
- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, „high-grade“ EOC, BRCA-Mutation:**
  - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus für insgesamt 15 Monate, bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Olaparib (2 x 300 mg/d) für 24 Monate (*Ray-Coquard et al., 2019*)
  - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1 x 300 mg/d) für 36 Monate (*Gonzalez-Martin et al., 2019*). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 77 kg und/oder Thrombozyten unter 150.000/μl beträgt die Anfangsdosis 1 x 200 mg/d.
  - 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Olaparib (2 x 300 mg/d) für 24 Monate (*Moore et al., 2018*)

**Notabene:** Patientinnen mit einer BRCA-Mutation sollten auf jeden Fall im Rahmen der Erstlinientherapie einen PARP-Inhibitor erhalten. Eine Kombination mit Bevacizumab scheint einen additiven Effekt zu haben.

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, „high-grade“ EOC, keine BRCA-Mutation, HRD-Test positiv:**

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus für insgesamt 15 Monate + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Olaparib (2 x 300 mg/d) für 24 Monate (*Ray-Coquard et al., 2019*)
- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1 x 300 mg/d) für 36 Monate (*Gonzalez-Martin et al., 2019*). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 77 kg und/oder Thrombozyten unter 150.000/μl beträgt die Anfangsdosis Niraparib 1 x 200 mg/d.

**Notabene:** Patientinnen mit einem positiven HRD-Test sollten im Rahmen der Erstlinientherapie einen PARP-Inhibitor in Kombination mit Bevacizumab erhalten.

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, „high-grade“ EOC, keine BRCA-Mutation, HRD-Test negativ:**

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus für insgesamt 15 Monate (*Burger et al., 2011*)
- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1 x 300 mg/d) für 36 Monate (*Gonzalez-Martin et al., 2019*). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 77 kg und/oder Thrombozyten unter 150.000/μl beträgt die Anfangsdosis Niraparib 1 x 200 mg/d.

**Notabene:** Bei Patientinnen mit einem negativen HRD-Test und ohne BRCA-Mutation muss auf individueller Basis entschieden werden, ob eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder Niraparib durchgeführt wird (Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie, Aszites/Pleuraerguss, Kontraindikationen etc.).

- **Adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO III–IVB, „high-grade“ EOC, keine Information zu BRCA-Mutation und HRD-Test:**

- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht ab dem 2. Chemotherapiezyklus für insgesamt 15 Monate (*Burger et al., 2011*)
- 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21 + bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie (partiell oder komplett) Niraparib (1 x 300 mg/d) für 36 Monate (*Gonzalez-Martin et al., 2019*). Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 77 kg und/oder Thrombozyten unter 150.000/μl beträgt die Anfangsdosis Niraparib 1 x 200 mg/d.

**Notabene:** Bei Patientinnen ohne Information zu HRD-Test und BRCA-Mutation sollte versucht werden, eine nachträgliche BRCA- und HRD-Testung aus Tumorgewebe zu erhalten. Wenn nicht möglich, wäre auch eine beschleunigte BRCA-Keimbahnstestung sinnvoll.

### 6.2.3. Situationsangepasste systemische Therapie

- **Bei Low-Grade-Histologie (LGSOC)** hat eine Chemotherapie eine fragliche Nutzen-Risiko-Konstellation und die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kann insbesondere bei Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion vor allem in frühen Stadien (Stadien I und II) diskutiert werden (Ansprechrate auf platinhaltige Kombinationschemotherapie im Rahmen der Primärtherapie ca. 5 %). In fortgeschrittenen Stadien wird in der Regel eine Chemotherapie wie bei HGSOC empfohlen. Auch der Einsatz von Bevacizumab, bei allerdings dünner Datenlage, kann diskutiert werden (*Dalton et al., 2017*). Eine antihormonelle Therapie mit Aromatasehemmern insbesondere bei fortgeschrittenen Fällen, bei Tumorrest und im Rezidivfall erscheint sinnvoll (*Gershenson et al., 2017; Slomovitz et al., 2020*). Zusätzlich sollte großzügig eine erweiterte molekulare pathologische Abklärung erfolgen (KRAS-Mutation, MAP-Kinase-Pathway). Im Rezidivfall ist bei Progression nach Chemotherapie und antihormoneller Therapie die Gabe eines MEK-Inhibitors zu erwägen. Diese Therapie (Trametinib [Mekinist<sup>®</sup>] 2 mg p. o. tgl.) ist dzt. noch nicht zugelassen (*Gershenson et al., 2022*).

- **Palliative Chemotherapie:** Insbesondere, wenn eine Inoperabilität nach entsprechender interdisziplinärer Evaluation in einem gynäkoonkologischem Zentrum festgestellt wurde, ist die Gabe einer palliativen Chemotherapie zur Symptomverbesserung und damit Steigerung der Lebensqualität sinnvoll.
  - mögliche Chemotherapieschemata: Carboplatin/Paclitaxel (PC) q21, Carboplatin-Monotherapie AUC 5, Carboplatin AUC 5/pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> q28 (kein Haarverlust, kaum periphere Neuropathie), Carboplatin AUC 5/Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> Tag 8
  - zusätzlich Bevacizumab, insbesondere bei Aszites eine Option
- **Intraperitoneale Chemotherapie:** Drei prospektive, randomisierte klinische Studien (*Armstrong et al., 2006; Alberts et al., 1996; Markman et al., 2001*) und eine Metaanalyse (*Jaaback et al., 2016*) zeigten Vorteile einer intraperitonealen gegenüber einer intravenösen Chemotherapie. Das National Cancer Institute (NCI) veröffentlichte eine entsprechende Therapieempfehlung ([www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/IP-Chemo](http://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/IP-Chemo)). Die rezenteste randomisiert-kontrollierte Studie (GOG-252) verglich Carboplatin/Paclitaxel i. v. „dose dense“, Carboplatin i. p./Paclitaxel i. v. „dose dense“ und einen Arm mit Cisplatin i. p./Paclitaxel i. v. und i. p., wobei in allen Armen Bevacizumab in der Standarddosierung verwendet wurde. Bzgl. PFS fand sich zwischen den 3 Armen kein signifikanter Unterschied (*Walker et al., 2016*). Demnach ist die i. p. Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom insbesondere in Verbindung mit Bevacizumab dzt. keine Standardtherapie.
- **Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC):** Eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zeigte nach neoadjuvanter Chemotherapie und HIPEC eine Verbesserung des PFS um 3,5 Monate (10,7 vs. 14,2) und des Gesamtüberlebens um 11,8 Monate (33,9 vs. 45,7). Lt. Autor:innen fand sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf postoperative Komplikationen. Allerdings war die Rate an protektiven Stomaanlagen extrem hoch (45% in der Kontroll-, 73% in der HIPEC-Gruppe). Zusätzlich ist anzumerken, dass es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen um ein sehr stark selektiertes Kollektiv handelte und die Studie eine sehr lange Rekrutierungsdauer und einige methodische Unsicherheiten aufweist (*van Driel et al., 2018*). Eine koreanische randomisierte Phase-III-Studie zeigte in der Gesamtpopulation keinen PFS- und OS-Vorteil für die HIPEC. In der Subgruppenanalyse fand sich ein signifikanter PFS- und OS-Vorteil für die HIPEC (*Lim et al., JAMA Surgery 2022*). Zum jetzigen Zeitpunkt kann eine HIPEC bei tatsächlich inoperablem Situs nach NACT bei IDS diskutiert werden. Nach wie vor ist die Primäroperation mit optimaler Zytoreduktion (R0) allerdings jene operative Therapie, die mit Abstand die besten Ergebnisse bringt. In dieser Situation hat die HIPEC dzt. keinen Stellenwert. Eine routinemäßige Anwendung der HIPEC außerhalb klinischer Studien auch in der neoadjuvanter Situation ist derzeit nicht empfohlen.

#### 6.2.4 Keine systemische Therapie, aber Nachsorge

- **Borderline-Tumoren**
- **STIC/STIL nach komplettem peritonealem Staging**

#### 6.2.5 Radiotherapie

- **Ohne Stellenwert** in der adjuvanter oder primären Standardtherapie, in seltenen Fällen in der Rezidivtherapie.

## 6.3. Rezidivtherapie

### 6.3.1. Definition der Platinsensitivität

Mehrere Faktoren sollten für die Beurteilung einer Platinsensitivität herangezogen werden. Das platinfreie Intervall allein sollte nicht mehr Grundlage für die Feststellung einer Platinsensitivität sein. Folgende Faktoren sollten in die Entscheidungsfindung Eingang finden:

- **Dauer des platinfreien Intervalls**
- **Dauer des nicht-platinfreien Intervalls**
- **Dauer des therapiefreien Intervalls von zielgerichteten Therapien**
- **Operative Vortherapie(n):** Art, Ausmaß, postoperativer Tumorrest.
- **Medikamentöse Vortherapie(n):** Art, Anzahl, Dauer und Abstand zwischen den bisherigen medikamentösen Therapien.

### 6.3.2. Informationen für die Therapieentscheidung

- **Operative Vortherapie(n):** Art, Ausmaß, postoperativer Tumorrest.
- **Medikamentöse Vortherapie(n):** Art, Anzahl, Dauer und Abstand zwischen den bisherigen medikamentösen Therapien.
- **Dauer des therapiefreien Intervalls**
- **Symptomatik:** Nausea, Emesis, Obstipation, Diarrhö, Pleuraerguss, Aszites, Dyspnoe, Thrombose etc.
- **Nebenwirkungen** (während der bisherigen Therapien, derzeit bestehende Nebenwirkungen).
- **Ziel der Therapie:** Lebensverlängerung, Verlängerung des rezidivfreien Intervalls, Lebensqualität, palliative Situation, Symptomkontrolle.
- **Histologischer Typ**
- **BRCA-Mutationsstatus** (sowohl in der Keimbahn als auch im Tumorgewebe).
- **Komorbiditäten/Allergien**
- **Allgemeinzustand der Patientin** (ECOG-Performance-Status oder Karnofsky-Index).
- **Möglichkeiten zur Teilnahme an klinischer Studie**

### 6.3.3. Chirurgische Rezidivtherapie

Prospektiv validierter prädiktiver Score der AGO Deutschland zur Identifikation von Patientinnen, die sehr wahrscheinlich erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden können (*Harter et al., 2011* – DESKTOP-II-Studie). Validierungsstudien zeigten, dass dieser Score zwar sehr präzise Patientinnen identifizieren dürfte, die erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden können (hoher positiver Vorhersagewert: > 80%), jedoch eine beträchtliche Falsch-negativ-Rate aufweist (d. h. Patientinnen von einer Rezidivoperation ausschließt, obwohl diese eventuell doch komplett tumorfrei operiert werden könnten; in Validierungsstudien bis zu 70%) (*van de Laar et al., 2015*). Eine prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie zur operativen Rezidivtherapie (DESKTOP-III-Studie) zeigte eine signifikante Verbesserung des PFS und des Gesamtüberlebens (OS) nach erfolgreicher (R0-Resektion) sekundärer Zytoreduktion (*du Bois et al., 2017 und 2020; Harter et al., 2021*).

Eine weitere prospektive randomisiert-kontrollierte Studie zur operativen Rezidivtherapie (GOG 213) zeigte keinen Vorteil nach erfolgreicher sekundärer Zytoreduktion im Hinblick auf das OS (*Coleman et al., 2019*). Eine dritte randomisiert-kontrollierte Studie zur operativen Rezidivtherapie (SOC-1) zeigte einen Vorteil im PFS nach erfolgreicher sekundärer Zytoreduktion. Die OS-Daten dieser Studie sind noch ausständig (*Zang et al., 2020*).

- **Bedingungen für eine Rezidiv-OP:**
  - guter AZ (ECOG 0–1)
  - makroskopische Kompletresektion bei der Primär-OP
  - kein Hinweis auf Peritonealkarzinose (z. B. Aszites < 500 ml!)
  - komplette Tumorsektion erscheint möglich
  - platinsensibles Rezidiv
  - Wunsch der Patientin (nach Aufklärung über Therapieoptionen sowie die divergente Datenlage, Risiko eines OP-Abbruchs, wenn eine Kompletresektion unmöglich ist, Komplikationsrisiken)
- **Ausnahmen:** Palliativoperation bei Ileus o. a. Symptomen nach Versagen der medikamentösen Therapieoptionen.
- **Insgesamt ist die sekundäre Zytoreduktion (R0-Resektion)** beim platinsensitiven Rezidiv bei entsprechender Patientinnenselektion möglicherweise sinnvoll, wobei nur R0-resezierte Patientinnen von einer solchen OP profitieren (lt. DESKTOP-III-Studie: PFS- und OS-Vorteil; lt. SOC-1-Studie: PFS-Vorteil, OS noch ausständig; lt. GOG-0213: kein PFS- und OS-Vorteil ohne definierte Patientinnenselektion).

### 6.3.4. Medikamentöse Rezidivtherapie

#### 6.3.4.1. Platin-Reinduktion möglich:

Überprüfung der „Informationen für Therapieentscheidung“. Insbesondere Überprüfung:

- 1. ob BRCA-Mutationsstatus und HRD-Status bekannt (wenn nicht, Aufklärung über Möglichkeit der genetischen Beratung und beschleunigte Keimbahntestung, Tumortestung aus archiviertem Material oder Rezidivbiopsie)
- 2. welche Erhaltungstherapien bei der Patientin bereits durchgeführt wurden (Bevacizumab [BEV] und/oder PARP-Inhibitor [PARPi])
- 3. ob bei der Patientin das Rezidiv nach oder unter einer Erhaltungstherapie auftritt
- **Bei bestehender BRCA-Mutation (somatisch und/oder Keimbahn):**
  - **bei bereits erfolgter BEV- und PARPi-Therapie in der Erstlinie:** platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen und wenn PARPi in der Erhaltungstherapie zumindest 18 Monate ohne Progress verabreicht wurde, Re-Induktion mit PARPi (Olaparib) bis zur Tumorprogression (*Pujade-Lauraine et al., 2021*)
  - **bei bereits erfolgter BEV-Therapie in der Erstlinie ohne PARPi-Therapie:** platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit PARPi bis zur Tumorprogression (*Ledermann et al., 2015; Oza et al., 2015; Mirza et al., 2016; Pujade-Lauraine et al., 2017*)
  - **bei bereits erfolgter PARPi-Therapie in der Erstlinie ohne BEV:** platinhaltige Chemotherapie mit BEV und BEV-Erhaltungstherapie bis Tumorprogression (*Coleman et al., 2017*).  
*Alternativ:* platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen, wenn PARPi in der Erstlinie zumindest 18 Monate ohne Progress verabreicht wurde, Re-Induktion mit PARPi (Olaparib) (*Pujade-Lauraine et al., 2021*).  
**Wichtig:** Dadurch geht die Möglichkeit zur zulassungskonformen BEV-Therapie bei platinsensitivem Rezidiv verloren; bei Platinresistenz Monochemotherapie + BEV (zulassungskonform).
  - **keine Erhaltungstherapie in der Erstlinie:** platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit PARPi (Olaparib, Niraparib) bis zur Tumorprogression. Bei BRCAmut-Patientinnen ist der größte Benefit in dieser Situation von einem PARPi zu erwarten.  
**Wichtig:** Dadurch geht die Möglichkeit zur zulassungskonformen BEV-Therapie bei platin-sensitivem Rezidiv verloren; bei Platinresistenz Monochemotherapie + BEV (zulassungskonform).

- **Bei fehlender BRCA-Mutation:**

- **bei bereits erfolgter BEV- und PARPi-Therapie in der Erstlinie (HRD-positive Patientinnen):** platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen und wenn PARPi in der Erhaltungstherapie zumindest 12 Monate ohne Progress verabreicht wurde, Re-Induktion mit PARPi (Olaparib) bis zur Tumorprogression (*Pujade-Lauraine et al., 2021*)
  - **bei bereits erfolgter BEV-Therapie in der Erstlinie ohne PARPi-Therapie:** platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen Erhaltungstherapie mit PARPi (Olaparib) bis zur Tumorprogression (*Ledermann et al., 2015; Oza et al., 2015; Mirza et al., 2016; Pujade-Lauraine et al., 2017*).
  - **bei bereits erfolgter PARPi-Therapie in der Erstlinie ohne BEV:** platinhaltige Chemotherapie mit BEV und BEV-Erhaltungstherapie bis Tumorprogression (*Pujade-Lauraine et al., 2021*).  
*Alternativ:* platinhaltige Chemotherapie; bei zumindest partiellem Ansprechen, wenn PARPi in der Erstlinie zumindest 12 Monate ohne Progress verabreicht wurde, Re-Induktion mit PARPi (Olaparib) (*Pujade-Lauraine et al., 2021*).
- Wichtig:** Dadurch geht die Möglichkeit zur zulassungskonformen BEV-Therapie bei platinenswertem Rezidiv verloren. Bei Platinresistenz Monochemotherapie + BEV (zulassungskonform).

*Mögliche Chemotherapieschemata bei platinenswertem Rezidiv sind:* Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) [1. Wahl], Carboplatin/Gemcitabin und Carboplatin/Paclitaxel (*Aghajanian et al., 2012; Pfisterer et al., 2018*).

*Eine Re-Induktion mit Bevacizumab beim platinwertigen Rezidiv nach vorangegangenem Bevacizumab in der Erstlinie hat zu einer signifikanten Verlängerung des PFS, nicht aber des OS geführt (Pignata et al., 2018).*

*PARPi bei „high grade“ seröser und „high grade“ endometrioider Histologie:* zur Verfügung stehende PARP-Inhibitoren: Olaparib (Lynparza®) 2 x 300 mg Tbl. tgl.; Niraparib (Zejula®) 1 x 300 mg Tbl. tgl., bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 77 kg und/oder Thrombozyten unter 150.000/µl beträgt die Anfangsdosis 1 x 200 mg/d.

*Bei Kontraindikation gegen Platin (z. B. Allergie):* Trabectedin/PLD.

#### 6.3.4.2. Platin-Reinduktion nicht möglich:

- Überprüfung der „Informationen für Therapieentscheidung“
- Kombinationstherapie ohne Vorteil gegenüber Monotherapie
- Monotherapie mit z. B. Paclitaxel wöchentlich (bevorzugt), pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. Topotecan wöchentlich kombiniert mit BEV (*Pujade-Lauraine et al., 2014*)
- oder Monotherapie mit z. B. pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. Topotecan bzw. Paclitaxel wöchentlich bzw. Gemcitabin (bei Kontraindikation gegen oder bereits durchgeführter Vortherapie mit Bevacizumab)
- BEV-Reinduktion z. B. bei Aszites erwägen (außerhalb der Zulassung)
- endokrine Therapien bei HR-positivem Tumor (z. B. Aromatasehemmer)
- Einbringen der Patientin in ein „Precision Medicine Tumorboard“ inklusive erweiterter molekularpathologischer Analyse, ggf. dadurch Identifikation einer alternativen zielgerichteten Therapie
- oder „best supportive care“ (bei signifikanten Komorbiditäten oder reduziertem AZ, die eine Chemotherapie nicht zulassen, bzw. auf Wunsch der Patientin)

## 7. PROGNOSE

### 7.1. Allgemeine Aspekte

- **Ovarialkarzinome bilden ein breites Spektrum histologischer Typen** mit z. T. erheblichen Unterschieden im biologischen Verhalten und in der Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Therapiekonzepten.
- **Die wichtigsten Prognosefaktoren** sind Tumorstadium, Performancestatus und postoperativer Tumorrest.
- **Der histologische Subtyp** ist ebenso von prognostischer Relevanz. Dabei weisen klarzellige und muzinöse Tumoren eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome und sprechen schlechter auf eine konventionelle platinhaltige Chemotherapie an (*Silverberg et al., 1989; Fujita et al., 2003*).

### 7.2. Prognosefaktoren

- **Tumorstadium:** Das Tumorstadium bei Erstdiagnose stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom dar. Basierend auf Daten des National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) fand sich folgendes 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium: Stadium I (93%), Stadium II (70%), Stadium III (37%) und Stadium IV (25%) (*Trimble et al., 1999*).
- **Malignitätsgrad:** Der Grad der Tumordifferenzierung beeinflusst wesentlich die Tumorbiologie und damit die Operabilität und das Therapieansprechen. Vergleicht man die Stadien I und II mit den Stadien III und IV, beträgt das 5-Jahres-Überleben in den klinischen Stadien I und II verglichen mit den Stadien III und IV für Grad-I-Tumoren 87% bzw. 38%, für Grad-II-Tumoren 70% bzw. 25% und für Grad-III-Tumoren 64% bzw. 19% (*Pecorelli et al., 1998*).
- **Alter und Performance-Status:** In mehreren Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) erwiesen sich bei insgesamt 2.000 Patientinnen das Alter bei Diagnose und der Performancestatus neben dem Tumorrest nach Debulking-Operation als wichtigste Prognosefaktoren (*Thigpen et al., 1993; Yancik et al., 1993*).
- **Tumorrest nach primärer, zyto-reduktiver Operation:** Trotz bislang fehlender prospektiv-randomisierter Phase-III-Studien wurde die Bedeutung einer primären, zyto-reduktiven Operation in der Therapie des Ovarialkarzinoms und damit die prognostische Wertigkeit des Tumorrests in mehreren Studien und 2 Metaanalysen bestätigt (*Allen et al., 1995; Bristow et al., 2002*). Der mögliche Vorteil einer primären optimalen Debulking-Operation stützt sich auf folgende pathophysiologische Grundlagen:
  - Entfernung von minder vaskularisierten Tumorarealen, welche einer systemischen Chemotherapie nicht zugänglich sind
  - geringere Tumorlast bedeutet weniger Chemotherapiezyklen und geringere Wahrscheinlichkeit einer therapieinduzierten Chemotherapieresistenz
  - lokale Anti-Tumor-Immunität wird durch die Entfernung großer Tumorherde induziert
  - potenziell chemotherapieresistente Zellklone werden entfernt
- **BRCA-Mutationsstatus, Homologe-Rekombinations-Defizienz (HRD):** Patientinnen mit einer BRCA-Mutation und/oder einer HRD sprechen besonders gut auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren an. Dieser hochsignifikante Effekt konnte bislang in mehreren Studien sowohl in der Rezidiv- wie auch in Erstlinientherapie nachgewiesen werden und hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt (*Ledermann et al., 2012; Pujade-Lauraine et al., 2017; Mirza et al.,*

2016; Moore et al., 2018; González-Martín et al., 2019; Coleman et al., 2019; Ray-Coquard et al., 2019; Poveda et al., 2020). Das Gesamtüberleben war in der SOLO-1-Studie (nur BRCAmut-Patientinnen) im Olaparib-Arm signifikant länger im Vergleich zum Placeboarm. In der PAOLA-1-Studie konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in den BRCAmut- und HRD-positiven Subgruppen im Olaparib/BEV-Arm vs. Placebo/BEV-Arm gezeigt werden (DiSilvestro et al., 2022; Ray-Coquard et al., 2022).

- **Therapieansprechen:** Ovarialkarzinome gehen in 75–90% mit einer Erhöhung des CA-125-Wertes einher. Bei einer Normalisierung des prätherapeutischen CA-125-Wertes nach 3 Zyklen Chemotherapie kann von einem 5-Jahres-Überleben von 23% (Stadium III) ausgegangen werden. Eine Senkung des CA-125 unter 10 U/ml während der ersten 3 Zyklen erhöht die 5-Jahres-Überlebenschancen auf 50% (Mogensen et al., 1992).

## Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)

- Abramowicz J.S., Timmerman D.: Ovarian mass – differentiating benign from malignant: the value of the International Ovarian Tumor Analysis ultrasound rules. *AJOG* 2017; 217 (6): 652–660
- Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (17): 2039–45
- Alberts D., Liu Y., Hannigan E.V., O’Toole R., Williams S.D., Young J.A., Franklin E.W., Clarke-Pearson D.L., Malviya V.K., DuBeshter B., Adelson M.D., Hoskins W.J.: Intraperitoneal Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide versus Intravenous Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide for Stage III Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950–1955
- Allen D.G., Heintz A.P.M., Touw F.W.M.M.: A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma on the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 349–356
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A., and the Gynecologic Oncology G.: Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43
- Beral V., Gattskell K., Hermon C., Moser K., Reeves G., Peto R. et al., Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1835–42. doi: 10.1016/S0140-6736 (14)61687-1. *Epub* 2015 Feb 13
- Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259
- Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Monk B.J., Huang H., Mannel R.S., Homesley H.D., Fowler J., Greer B.E., Boente M., Birrer M.J., Liang S.X.: Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83
- Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L., Kim B.G., Fujiwara K., Tewari K.S., O’Malley D.M., Davidson S.A., Rubin S.C., DiSilvestro P., Basen-Engquist K., Huang H., Chan J.K., Spiro N.M., Ashfaq R., Mannel R.S.: Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (6): 77–791. doi: 10.1016/S1473-0245(17)30279-6. *Epub* 2017 Apr 21. PMID: 28438473; PMCID: PMC5715461
- Coleman R.L., Spiro N.M., Enserro D., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Kim J.W., Park S.Y., Kim B.G., Nam J.H., Fujiwara K., Walker J.L., Casey A.C., Alvarez Secord A., Rubin S., Chan J.K., DiSilvestro P., Davidson S.A., Cohn D.E., Tewari K.S., Basen-Engquist K., Huang H.Q., Brady M.F., Mannel R.S.: Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (20): 1929
- Crum C.P., Drapkin R., Miron A., Ince T.A., Muto M., Kindelberger D.W., Lee Y.: The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 3–9
- Dalton H.J., Fleming N.D., Sun C.C., Bhosale P., Schmeler K.M., Gershenson D.M.: Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 37–40
- DiSilvestro P., Banejee S., Colombo N., Scambia G., Byoung-Gie K., Oaknin A., Friedlander M., Lysianskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., Gonzalez-Martin A., Aghajanian C., Bradley W., Matthews C., McNamara J., Lowe S., Moore K.: Overall survival at 7-year follow up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation who received Olaparib in the SOLO1/GOG3004 trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl. 7): S235–S282
- du Bois A., Harter P.: The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 10): x235
- du Bois A., Sehouli J., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Greggi S., Jensen P., Selle F., Guyon F., Pomel C., Lecuru F., Zang R., Avall-Lundqvist E., Kim J.-W., Ponce J., Raspagliesi F., Ghaem-Maghami S., Reinthaller A., Harter P.: A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (8): 1156–61
- du Bois A., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Greggi S., Jensen P., Selle F., Guyon F., Pomel C., Lecuru F., Zang R., Avall-Lundqvist E., Kim J.W., Ponce J., Raspagliesi F., Ghaem-Maghami S., Reinthaller A., Harter P., Sehouli J.: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO DESKTOP III / ENGOTov20. *Proc ASCO* 2017; Abstr. 5501
- Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D., Rossi M., Scambia G.: A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (8): 1156–61
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- Fujita M., Enomoto T., Murata Y.: Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 97
- Gershenson D.M., Bodurka D.C., Coleman R.L., Lu K.H., Malpica A., Sun C.C.: Hormonal maintenance therapy for women with low grade serous cancer of the ovary and peritoneum. *J Clin Oncol* 2017; 35 (10): 1103
- Gershenson D.M., Miller A., Brady W.E., Paul J., Carty K., Rodgers W., Millan D., Coleman R.L., Moore K.N., Banejee S., Connolly K., Alvarez Secord A., O’Malley D.M., Dorigo O., Gailard S., Gabra H., Slomovitz B., Hanjani P., Farley J., Churchman M., Ewing A., Hollis R.L., Herrington C.S., Huang H., Wenzel L., Gourley C.: Trastuzumab versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022; 399: 341–53
- González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K., Jardon K., Redondo A., Moore R.G., Vulseste C., O’Ceirbhail R.E., Lund B., Backes F., Barretina-Ginesta P., Haggerty A.F., Rubio-Pérez M.J., Shahin M.S., Mangili G., Bradley W.H., Bruchim I., Sun K., Malinowska I.A., Li Y., Gupta D., Monk B.J.: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J*

Med 2019; 381 (25): 2391

- Griffiths C.T., Parker L.M., Lee S., Finkler N.J.: The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 323
- Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Mahner S., Vergote I., Reinthaller A., Burges A., Hanker L., Pölicher M., Kurzeder C., Canzler U., Petry K.U., Obermair A., Petru E., Schmalfeldt B., Lorusso D., du Bois A.: Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NCCGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (2): 289
- Harter P., Sehouli J., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Gregg S., Mosgaard B.J., Selle F., Guyon F., Pomel C., Lécure F., Zang R., Avall-Lundqvist E., Kim J.W., Ponce J., Raspagliesi F., Kristensen G., Classe J.M., Hillemanns P., Jensen P., Hasenburg A., Ghaem-Maghani S., Mirza M.R., Lund B., Reinthaller A., Santaballa A., Olaitan A., Hilpert F., du Bois A.: for the DESKTOP III Investigators\* Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2123
- Havrilesky L.J., Whitehead C.M., Rubatt J.M., Cheek R.L., Groelke J., He Q., Malinowski D.P., Fischer T.J., Berchuck A.: Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (3): 374
- Jaaback K., Johnson N., Lawrie T.A.: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340
- Jacob F., Meier M., Caduff R. et al.: No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 487
- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J.: A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG* 1990; 97: 922
- Jacobs I.J., Menon U., Ryan A., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Kalsi J.K., Amso N.N., Apostolidou S., Benjamin E., Cruickshank D., Crump D.N., Davies S.K., Dawayn A., Dobbs S., Fletcher G., Ford J., Godfrey K., Guni R., Habib M., Hallett R., Herod J., Jenkins H., Karpanjic C., Leeson S., Lewis S.J., Liston W.R., Lopes A., Mould T., Murdoch J., Oram D., Rabideau D.J., Reynolds K., Scott I., Seif M.W., Sharma A., Singh N., Taylor J., Warburton F., Widswender M., Williamson K., Woolas R., Fallowfield L., McGuire A.J., Campbell S., Parmar M., Skates S.J.: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; pii: S0140- 6736 (15)01224-6. doi: 10.1016/S0140-6736 (15)01224
- Kajser J., Sayasneh A., Van Hoorde K., Ghaem-Maghani S., Bourne T., Timmerman B., Van Calster D.: Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 449
- Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J., Garber J.E., Isaacs C., Evans D.G., Lynch H., Eeles R.A., Neuhausen S.L., Daly M.B., Matloff E., Blum J.L., Sabbatini P., Barakat R.R., Hudis C., Norton L., Offit K., Rebbeck T.R.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331
- Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T., Luesley D., Perren T., Banno S., Mascarenhas M., Dobbs S., Essapan S., Twigg J., Herod J., McCluggage G., Parmar M., Swart A.M.: Primary chemotherapy versus prim. ary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooji T.M., Roos-Blom M.J., Jervis S., van Leeuwen F.E., Milne R.L., Andrieu N., Goldgar D.E., Terry M.B., Rookus M.A., Easton D.F., Antoniou A.C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium; McGuffog L., Evans D.G., Barrowdale D., Frost D., Adlard J., Ong K.R., Izatt L., Tischkowitz M., Eeles R., Davidson R., Hodgson S., Ellis S., Nguens C., Lasset C., Stoppa-Lyonnet D., Fricker J.P., Faivre L., Berthet P., Hoening M.J., van der Kolk L.E., Kyte C.M., Adank M.A., John E.M., Chung W.K., Andrulis J.L., Southey M., Daly M.B., Buys S.S., Osorio A., Engel C., Kast K., Schmutzler R.K., Caldes T., Jakubowska A., Simard J., Friedlander M.L., McLachlan S.A., Machacokova E., Foretova L., Tan Y.Y., Singer C.F., Olah E., Gerdes A.M., Arver B., Olsson H.: Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317 (23): 2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866
- Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1382
- Leen S.L., Singh N.: Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 2012; 65 (7): 591-5
- Lim M.C., Chang S.J., Yoo H.J., Nam H.B., Bristow R.E., Park S.Y.: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian or tubal cancer: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA Surgery* 2022; 157 (5): 374-383
- Markman M., Bundy B., Alberts D., Fowler J., Clark-Pearson D., Carson L., Wadler S., Sichel J.: Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001
- Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben Baruch N.E., Marth C., Magry R., Christensen R.D., Berek J.S., Rum A. D., Tinker A.V., du Bois A., González Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimeb J., Buscema J., Balsep J.P., Agarwal S., Matulonis U.A., for the ENGOT-OV16/NOVA Investigators: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2016; 375: 2154-64
- Mogensen O.: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 207
- Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B., Krasner C.N., Vermorken J.B., Muggia F.M., Pujade-Lauraine E., Lisyanskaya A.S., Makhsoum A.N., Rolski J., Gorbounova V.A., Ghatpat P., Bidzinski M., Shen K., Ngan H.Y., Vergote I.B., Nam J.H., Park Y.C., Lebedinsky C.A., Poveda A.M.: Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (19): 3107
- Moore K., Colombo N., Scambia C., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley Ch., Banerjee S., Oza A., González-Martin A., Aghajanian C., Bradley W., Lowe E.S., Bloomfield R., DiSilvestro P.: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1810858
- Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C., Skates S., Allard W.J., Verch T., Steinhoff M., Messerlian G., DiSilvestro P., Granai C.O., Bast R.C. Jr.: The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (2): 402-408
- Moore R.G., Jabre-Raughley M., Brown A.K. et al.: Comparison of a novel multiple marker assay vs. the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 228
- Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al.: A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40
- Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H., Sonke G.S., Colombo N., Spaček J., Vuytsteke P., Hirte H., Mahner S., Plante M., Schmalfeldt B., Mackay H., Rowbottom J., Lowe E.S., Dougherty B., Barrett J.C., Friedlander M.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 87
- Pecorelli S., Odicino F., Maisonneuve P. et al.: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 75-102
- Pfisterer J., Dean A.P., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F., Sehouli J., Canzler U., Schmalfeldt B., Shannon C., Hein A., Reimer D.U., Hanker L.C., Pettit T., Marme F., El-Balal A., Glasspool R., de Gregorio N., Mahner S., Kurtz J.E.: Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin/Bevacizumab (CD-BEV) vs. Carboplatin/Gemcitabine/Bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup Study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG) AGO-AVOR 2.21/ENGOT-ov 18 NCT 01837251. *ESMO* 2018
- Pignata S., Lorusso D., Joly F., Gallo C., Colombo N., Sessa C., Bamias A., Pisanò C., Selle F., Zaccarelli E., Scambia G., Pautier P., Nicoletto M.O., De Giorgi U., Dubot C., Bologna A., Orditura M., Ray-Coquard I.L., Perrone F., Daniele G.: Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16bMANGO OV2B-ENGOT OV17. *Proc ASCO* 2018; Abstr. 5506
- Poveda A., Floquet A., Ledermann J., Asher R., Penon R., Oza A., Korach J., Huzarski T., Pignata S., Friedlander M., Baldoni A., Park-Simon T.W., Sonke G., Lisyanskaya A., Kim J.H., Filho E.A., Vergote I., Rowe P., Pujade-Lauraine E.: Final overall survival results from SOLO 2/ENGOT 21: a phase III trial assessing maintenance Olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15, Suppl.): Abstr. 6002
- Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G., Sorio R., Vergote I., Witteveen P., Bamias A., Pereira D., Wimberger P., Oaknin A., Mirza M.R., Follana P., Bollag D., Ray-Coquard I.L.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (13): 1302-8
- Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penon R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Pautier P.; the SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-84
- Pujade-Lauraine E., Wagner U., Avall-Lundqvist E., Gebski V., Heywood M., Vasey P.A., Volgger B., Vergote I., Pignata S., Ferrero A., Sehouli J., Lortholau-

- ry A., Kristensen G., Jackisch C., Joly F., Brown C., Le Fur N., du Bois A.: Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323–3329
- Pujade-Lauraine E., Selle F., Scambia G., Asselain B., Marné F., Lindemann K., Colombo N., Madry R., Glasspool R., Dubot C., Oaknin A., Zamagni C., Heitz F., Gladiéff L., Rubio-Pérez M.J., Scollo P., Blakeley C., Shaw B., Ray-Coquard I., Andrés Redondo A.: Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl. 5): S1283–S1346
  - Ray-Coquard I., Leary A., Pignata S., Cropet C., González-Martín A., Bogner G., Yoshida H., Vergote I., Colombo N., Mäenpää J., Selle F., Schmalfeldt B., Scambia G., Guerra Alía E.M., Lefeuvre-Plesse C., Belau A., Lortholary A., Gropp-Meier M., Pujade-Lauraine E., Harter P.: Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl. 7): S808–S869
  - Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérol D., González-Martín A., Berger R., Fujiwara K., Vergote I., Colombo N., Mäenpää J., Selle F., Sehoul J., Lorusso D., Guerra Alía E.M., Reinthaller A., Nagao S., Lefeuvre-Plesse C., Canzler U., Scambia G., Lortholary A., Marné F., Combe P., de Gregorio N., Rodrigues M., Buderath P., Dubot C., Burges A., You B., Pujade-Lauraine E., Harter P.; PAOLA-1 Investigators: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (25): 2416
  - Runnebaum I.B., Stickeler E.: Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127 (2): 73–9
  - Rustin G.J. et al.: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1155–63
  - Scarabelli C., Gallo A., Franceschi S., Campagnutta E., De Piero G., Giorda G., Visentin M.C., Carbone A.: Primary cytoreductive surgery with resectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 389–397
  - Shah C.A., Lowe K.A., Paley P. et al.: Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1365–72
  - Silverberg S.G.: Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Top Pathol* 1989; 78: 85–109
  - Slomovitz B., Gourley C., Carey M.S., Malpica A., Shih L.-M., Huntsman D., Fader A.N., Grisham R.N., Schlumbrecht M., Sun C.C., Ludemann J., Cooney G.A., Coleman R., Sood A.K., Mahdi H., Wong K.K., Covens A., O'Malley D.M., Lecuru F., Cobb L.P., Caputo T.A., May T., Huang M., Siemon J., Fernández M.L., Ray-Coquard I., Gershenson D.M.: Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol* 2020; 156: 715
  - Sokalska A., Timmerman D., Testa A.C., Van Holsbeke C., Lissoni A.A., Leone F.P.G., Jurkovic D., Valentin L.: Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34 (4): 462–70
  - Steenbeek M.P., van Bommel M.H.D., Bulten J., Hulsman J.A., Bogaerts J., García C.G., Cun H.T., Lu K.H., van Beekhuizen H.J., Minig L., Gaarenstroom K.N., Noppenhuis M., Krajc M., Rudaitis V., Norquist B.M., Swisher E.M., Mourits M.J.E., Massuger L.F.A.G., Hoogerbrugge N., Hermens R.P.M.G., Int'Hout J., de Hullu J.A.: Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40 (17): 1879–1891
  - Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand 2. 10. 2015)
  - Swisher E.M. et al.: Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (1): 75–8; doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
  - Thigpen T., Brady M.F., Omura G.A., Creasman W.T., McGuire W.P., Hoskins W.J., Williams S.: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer* 1993; 71: 606–614
  - Timmerman D., Amez L., Fischerova D., Epstein E., Melis G.B., Guerriero S., Van Holsbeke C., Savelli L., Fruscio R., Lissoni A.A., Testa A.C., Veldman J., Vergote I., Van Huffel S., Bourne T., Valentin L.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341
  - Trimble E.L., Kosy C.A., Cornelson T.L. et al.: Improved survival for women with ovarian cancer [Abstract]. In: Proceedings of the Society for Gynecologic Oncology 1999; Abstract 136
  - Van Calster B. et al., International Ovarian Tumour Analysis Group: Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349: g5920
  - van de Laar R., Massuger L.F., Van Gorp T., Int'Hout J., Zusterzeel P.L., Kruitwagen R.F.: External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137 (2): 210–5
  - van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., Schagen van Leeuwen J.H., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M., de Hingh I.H.T., van der Velden J., Arts H.J., Massuger L.F.A.G., Aalbers A.G.J., Verwaal V.J., Kieffer J.M., Van de Vijver K.K., van Tinteren H., Aaronson N.K., Sonke G.S.: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 230–40
  - Vaughan S., Coward J.L., Bast R.C. Jr. et al.: Rethinking Ovarian Cancer: Recommendations for Improving Outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011; 11 (10): 719–725
  - Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S.: European Association for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 943–53
  - Walker J.L., Brady M.F., DiSilvestro P.A., Fujiwara K., Alberts D., Zheng K., Tewari K., Cohn D.E., Powell M., Van Le L., Rubin S., Davidson S.A., Gray H.J., Waggoner S., Myers T., Aghajanian C., Secord A.A., Mannel R.S.: A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: an NRG Oncology study. *SGO* 2016; Abstr. 6
  - Walsh C.S.: Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic Oncology* 2015; 137 (2): 343–350
  - Wymants L. et al.: Clinical Utility of Risk Models to Refer Patients with Adnexal Masses to Specialized Oncology Care: Multicenter External Validation Using Decision Curve Analysis. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (17): 5082–90
  - Yancik R.: Ovarian cancer: Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality [Review]. *Cancer* 1993; 71 (2, Suppl.): 517–523
  - Zang R., Zhu J., Shi T., Liu J., Tu D., Yin S., Jiang R., Zhang P., Jia H., Luan Y., Zhang Y., Chen X., Huang X., Tian W., Gao W., Feng Y., Yang H., Cheng X., Cai L.: A randomized phase 3 trial of secondary cytoreduction in late recurrent ovarian cancer: SOCI/SGOG-OV2: Shanghai Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15, Suppl.): Abstr. 6001

# Borderline-Tumoren des Ovars (BOT)

**Kapitelverantwortlich:** Alexander Reinhaller

**Autor:innen:** Alexander Reinhaller, Veronika Seebacher-Shariat

## 1. Epidemiologie

- **Inzidenz** zwischen 1,8 und 4,8 pro 100.000 Frauen pro Jahr; machen etwa 10% bis 20% aller epithelialen Ovarialtumoren aus.
- **Alter bei Diagnosestellung:** Ungefähr ein Drittel aller Frauen bei Diagnose jünger als 40 Jahre.
- **Diagnose in frühen Stadien:** Mehrheit der BOT wird im Tumorstadium I diagnostiziert (70–80%); etwa 10% im Stadium II, 10–19% im Stadium III und weniger als 1% im Stadium IV.

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **Heterogene Gruppe von epithelialen Neoplasien** des Ovars mit atypischer epithelialer Proliferation *ohne* destruierende Stromainfiltration.
- **Als Zwischenstufe** zwischen benignem Zystadenom und invasivem Karzinom angesehen.
- **Insbesondere beim „low-grade“ Ovarialkarzinom** geht man von einer schrittweisen Entwicklung über einen Borderline-Tumor aus.

*Risikofaktoren:*

- **Zusammenhang zwischen BRCA-Gen-Mutationen und BOT** nicht zur Gänze geklärt. Die Rate an BRCA-Mutationen bei Patientinnen mit BOT dürfte jedoch wesentlich niedriger sein als beim invasiven Ovarialkarzinom (4% vs. 24%).
- **Infertilität/Infertilitätsbehandlung und BOT-Risiko:** Einige Arbeiten beschreiben Zusammenhang mit höherem BOT-Risiko, jedoch durch methodische Schwächen und kleine Fallzahlen limitierte Aussagekraft. Die bis dato größte Studie (retrospektive dänische Kohortenstudie zu 96.545 Frauen mit Fertilitätsproblemen) zeigte keinen Zusammenhang zwischen Infertilitätsbehandlung und BOT-Risiko; ausgenommen Progesteron-Behandlung mit höherem Risiko (RR 1,82; 95%-KI 1,03–3,24).
- **Zusammenhang zwischen HRT und BOT** unklar.

## 3. Diagnostik

- **Diagnose und präoperative Untersuchungen** analog zum epithelialen Ovarialkarzinom (siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom).

## 4. Histologie

- **Histologische Klassifizierung** entsprechend 4. Tumorklassifikation der WHO (*Kurman et al., 2014*).
- **Subtypen:** Großteil aller BOT weist serösen (60–70%) oder muzinösen (10–30%) histologischen Subtyp auf (*siehe Tab.*). Selten sind endometrioid, klarzellige, transitionalzellige (Brenner) und gemischte BOT.
- **Der Begriff der Mikroinvasion bei serösen BOT** wird bei Nachweis von kleinen (< 5 mm) epithelialen Zellgruppen im Stroma angewandt. Die Zellen proliferieren kaum und haben keinen negativen Einfluss auf das Überleben. Der Begriff des mikroinvasiven Karzinoms sollte vermieden werden.
- **Muzinöse BOT:** Das Epithel der muzinösen BOT entspricht entweder dem endozervikalen oder intestinalen Subtyp. Fortgeschrittene intestinale muzinöse BOT können mit Pseudomyxoma peritonei einhergehen, wobei hier die Prognose schlecht und der Primärtumor in den meisten Fällen dem Gastrointestinaltrakt zuzuordnen ist.  
Muzinöse BOT mit einem oder mehreren Herden (< 5 mm) einer Stromainvasion mit gering- bis mäßiggradigen Zelltypen werden als *MBT mit Mikroinvasion* definiert.
- **Implantate:** Als Implantate werden Läsionen am Peritoneum bezeichnet, sind fast ausschließlich mit serösen BOT assoziiert. Es handelt sich dabei um Papillen- oder Drüsenstrukturen mit gering- bis mäßiggradiger Zelltypie. **Wichtig:** Die ehemals als invasive Implantate bezeichneten Läsionen (infiltratives Wachstum in das umgebende Gewebe) werden jetzt als Low Grade Seröses Ovarialkarzinom bezeichnet (LGSOC – *siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom*).
- **Pathologische Diagnostik von BOT stellt eine große Herausforderung dar**, weshalb eine Bewertung durch gynäkoonkologisch erfahrene Patholog:innen sinnvoll ist.

## 5. Stadieneinteilung

- **Analog der FIGO-Stadieneinteilung 2014** des Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinoms (*siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom*).

Unterschiede seröse und muzinöse BOT		
	Seröse BOT	Muzinöse BOT
FIGO I	76%	96%
Bilateraler BOT	25%	2%
Extraovarielle Ausbreitung (peritoneale Implants)	25%	3,4%
- invasive Implants	3,6%	0,7%
Mikropapilläres Muster	15%	-
Mikroinvasion (i. e. ≤ 3 mm Durchmesser bzw. 10 mm <sup>2</sup> Fläche, keine Stromareaktion)	5%	5,9%
Intraepitheliales Karzinom	-	7,9%

Tabelle

## 6. Therapie

- Bei Verdacht auf Ovarialkarzinom oder BOT oder nach Zufallsdiagnose sollte die primäre bzw. Staging-Operation nach Möglichkeit in einem gynäkoonkologischen Zentrum stattfinden.
- In jedem Fall sollte eine Zweitbegutachtung der Histologie durch gynäkoonkologisch erfahrene Patholog:innen erfolgen.

### 6.1. Chirurgische Therapie

#### 6.1.1. Bedingungen für eine fertilitätserhaltende Operation

- Bestehender/potenzieller Kinderwunsch und gesicherte Nachsorge
- Aufklärung über 3,5-fach erhöhte Rezidivrate nach Fertilitätserhalt, bei jedoch in der Regel erneut kurativer Behandlungsmöglichkeit eines Rezidivs (maligne Transformation ca. 2%).

#### 6.1.2 Primäroperation

- Schritte der adäquaten Primäroperation/Staging:
  - nach Möglichkeit durch gynäkoonkologisches Team
  - Laparoskopie (FIGO I) oder Laparotomie (bei V. a. fortgeschrittenes Tumorstadium)
  - Exploration der gesamten Peritonealhöhle
  - Entnahme von Spülzytologie bzw. Aszites
  - Resektion des Ovarialtumors mit Vermeidung von intraabdomineller Tumorrupturn (ggf. Gefrierschnitt)
  - Exploration der gesamten peritonealen Oberflächen und Resektion aller sichtbaren Tumoren (Ziel der kompletten Zytoreduktion analog zum invasiven Ovarialkarzinom)
  - Entnahme von Peritonealbiopsien der parakolischen Rinnen beidseits, des Peritoneums im kleinen Becken und des Zwerchfells
  - infrakolische Omentektomie
  - Appendektomie bei muzinösem BOT bzw. bei auffälliger Appendix vermiformis
  - Inspektion der regionären Lymphknoten (periaortal und pelvin), Resektion auffälliger Lymphknoten, keine systematische Lymphadenektomie
  - totale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie
  - exakte Dokumentation inkl. Tumorausbreitung und postoperativer Tumorrest
- Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt:
  - unilaterale Salpingo-Oophorektomie
  - Zystektomie bei bilateralen Tumoren (*cave*: höheres Rezidivrisiko)
  - komplettes Staging wie oben beschrieben ohne Hysterektomie
  - Inspektion des kontralateralen Ovars und ggf. Tumor- oder Zystektomie
  - keine Biopsie eines unauffälligen kontralateralen Ovars

#### 6.1.3. Sonderfälle

- Nach operativer Entfernung eines BOT ohne Staging komplette Staging-OP:
  - inkomplettes Staging geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher
  - durch ein Re-Staging im Rahmen einer Zweitoperation kann dieses nahezu halbiert werden (HR 0,577; 95%-KI 0,362–0,922)
  - ggf. Überweisung an ein gynäkoonkologisches Zentrum
  - ggf. Zweitbegutachtung der Histologie durch erfahrene Gynäkopatholog:innen
  - Planung einer Re-Operation zum adäquaten Staging bzw. kompletter Resektion
  - Individualentscheidung nach entsprechender Aufklärung

- **Nach fertilitätserhaltender Operation und nach Abschluss der Familienplanung** individuelle Entscheidung über Komplettierungs-OP.

## 6.2. Adjuvante Therapie

- **Kein Vorteil durch eine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie**, auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien oder Implantaten.
- **Äußerst geringe Ansprechrate auf Chemotherapie** (3–4%).

## 6.3. Rezidivtherapie

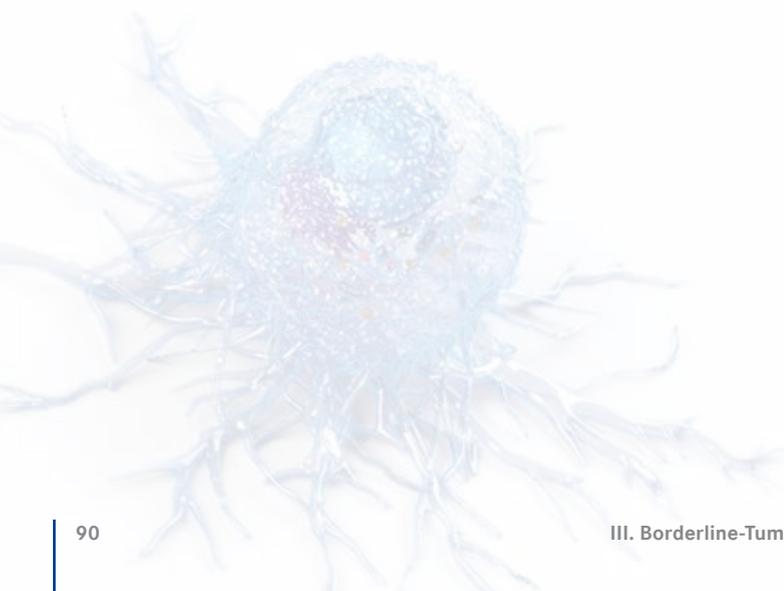
- **Falls BOT:**
  - keine Verschlechterung der Überlebensprognose
  - kurativer Therapieansatz
  - komplette chirurgische Tumorsektion anstreben
  - erneuter Fertilitätserhalt möglich, falls gesundes Ovargewebe vorhanden
- **Falls invasives Ovarialkarzinom:**
  - schlechte Überlebensprognose
  - Therapie analog Empfehlung für epitheliales Ovarialkarzinom (*siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom*).

## 7. Prognose

- **Rezidivrate des BOT** bei etwa 7,8%, wobei 70% aller Rezidive ebenfalls BOT darstellen und somit erneut mit einer exzellenten Überlebensprognose einhergehen.
- **Maligne Transformation** in ca. 1,6–2,3% aller BOT.
- **Spätrezidive:** Rezidive können auch nach mehr als 10 Jahren auftreten (31,8% aller Rezidive nach 5 Jahren, 10,4% nach 10 Jahren).
- **10-Jahres-Gesamtüberleben** (2.818 Patientinnen, SEER-Datenbank): FIGO I: 97%; FIGO II: 90%; FIGO III: 88%; FIGO IV: 69%.
- **Rezidivrate abhängig von der Primärtherapie:**
  - nach Hysterektomie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie: 6%
  - nach unilateraler Salpingo-Oophorektomie: 15%
  - nach Zystektomie: 36%
- **Prognostisch bedeutsame Faktoren:**
  - FIGO-Stadium (II/III vs. I): HR 2,49 (95%-KI 1,4–4,2)
  - peritoneale Implants: HR 3,0 (95%-KI 1,8–4,8)
  - inkomplettes Staging: HR 1,76 (95%-KI 1,15–2,7)
  - fertilitätserhaltende OP: HR 3,48 (95%-KI 2,2–5,4)
  - unilaterale Salpingo-Oophorektomie: HR 1,71 (95%-KI 1,1–2,6)
  - Zystektomie: HR 5,66 (95%-KI 3,15–10,17)
  - mikropapilläre Komponente (bei serösen BOT): HR 8,47 (95%-KI 2,42–29,6)

**Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)**

- Du Bois A., Ewald-Riegler N., De Gregorio N. et al.: Borderline tumours of the ovary; a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905
- Gershenson D.M., Sun C.C., Bodurka D. et al.: Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 48
- Harter P., Gershenson D., Lhomme C. et al.: Gynecologic Cancer Inter-Group (GCI) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: S5
- Koskas M., Uzan C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C. et al.: Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous Borderline Tumors of the Ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 40
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. et al.: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. WHO Classification of Tumours, Volume 6, 2014. WHO Press
- Lesieur B., Kane A., Duvillard P. et al.: Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 438.e1
- Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al.: Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707
- Ozenne A., De Berti M., Body G. et al.: Risk factors for recurrence of Borderline ovarian tumours after conservative surgery and impact on fertility: a multicentre study by the Francogyn group. *J Clin Med* 2022; 11: 3645
- Skirnisdóttir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L.: Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1897
- Tinelli R., Tinelli A., Tinelli F.G. et al.: Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 185
- Trimble C.L., Kosary C., Trimble E.L.: Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 34
- Uzan C., Kane A., Rey A., Gouy S. et al.: Prognosis and prognostic factors if the micropapillary pattern in patients treated for stage II and III serous borderline tumors of the ovary. *The Oncologist* 2011; 16: 189
- Uzan C., Muller E., Kane A., Rey A. et al.: Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2014; 25: 166
- Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al.: Behaviour of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658



# Maligne Keimzelltumoren des Ovars (mOGCT)

**Kapitelverantwortlich:** Alexander Reinhaller

**Autoren:** Alexander Reinhaller, Richard Schwameis

## 1. Epidemiologie

- **mOGCT (malignant Ovarian Germ Cell Tumors)** machen insgesamt etwa 5 % aller malignen Ovarialtumoren aus.
- **Die häufigsten malignen Keimzelltumoren** (*Einteilung siehe: 4. Histologie*) sind immature Teratome (35,6%), Dysgerminome (32,8%), Dottersacktumoren (= endodermale Sinustumoren, 14,5%), gemischte Keimzelltumoren (5,3%) (*siehe Tab. 1*).
- **Erkrankungsalter:** Typischerweise junge Patientinnen: 10–30 a; mOGCT (malignant Ovarian Germ Cell Tumors) machen 70% aller malignen ovariellen Neoplasien bei Patientinnen dieses Alters aus.

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **mOGCT entstehen aus primordialen Keimzellen des Ovars**
- **Derzeit keine effiziente Vorsorgeuntersuchung**
- **Maligne Keimzelltumoren wachsen außerordentlich schnell**, Diagnostik meist erst bei ausgedehnten Tumorumfängen.
- **Als Risikofaktor gelten HY-Antigen-positive Gonadendysgenesien** (Swyer-Syndrom, männlicher Karyotyp: 46, XY und weiblicher Phänotyp). Dabei besteht ein bis zu 80% hohes Risiko, ein an sich benignes Gonadoblastom zu entwickeln, das jedoch häufig mit anderen Elementen von

### Häufigkeitsverteilung von Keimzelltumoren

Immature Teratome	35,6%
Dysgerminome	32,8%
Dottersacktumor (= endodermaler Sinustumor)	14,5%
Embryonale Karzinome	4,1%
Reife Teratome mit maligner Transformation	2,9%
Teratokarzinome	2,6%
Chorionkarzinome	2,1%
Gemischte Keimzelltumoren	5,3%

*Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database of 1.262 malignant ovarian germ cell tumors 1973–2002*

**Tabelle 1**

Keimzelltumoren (vor allem Dysgerminom) vermischt ist.

Prophylaxe durch eine frühzeitige Entfernung der Streakgonade.

- **Beim reinen Ullrich-Turner-Syndrom** (Karyotyp 45, X0, weiblicher Phänotyp mit klassischen Stigmata) keine maligne Entartung der Streakgonaden. Keine prophylaktische Entfernung der Streakgonaden.
- **Das sog. „Hidden-Y-Chromosom“**, das beim reinen 45,X0-Karyotyp in 3–30% vorkommt, kann ein besonderes Problem darstellen (*Vlasak et al., 1999; Bianco et al., 2006*). Dabei handelt es sich um Y-chromosomale Fragmente, die nicht mit den klassischen zytogenetischen Nachweismethoden, sondern nur mittels PCR-Analyse erfasst werden können. Werden beim reinen Turner-Syndrom (45, X0) die Streakgonaden nicht entfernt, muss ein „Hidden-Y-Chromosom“ ausgeschlossen werden.
- **Bei Frauen mit Mosaikbildung (45,X0 und 46,XY) und Nachweis eines Y-Chromosoms oder von Y-chromosomalen Fragmenten** besteht ein erhöhtes Entartungsrisiko der dysgenetischen Streakgonaden – zur Vermeidung von Androblastomen, Dysgerminomen (häufig) und Dottersacktumoren (sehr selten) Indikation zur Entfernung.

### 3. Diagnostik

- **Symptomatik:**
  - schnell wachsende Tumoren (mediane Größe bei Diagnose 16 cm)
  - abdominelle Beschwerden, Obstruktion von Harnwegen, Obstipation, Subileus
  - seltener endokrine Symptomatik wie sekundäre Amenorrhö und positiver Schwangerschaftstest
  - Diagnose meistens im FIGO-Stadium I (auf das Organ begrenzt)
- **Präoperative Diagnostik bei Verdacht auf OGCT:**
  - Anamnese, gynäkologische Untersuchung, transvaginaler Ultraschall, Tumormarker, CT Thorax Abdomen, ggf. MRT des Beckens
  - Tumormarker **siehe Tab. 2**
- **Rezidivdiagnostik:** Erfolgt nach denselben Gesichtspunkten wie bei den epithelialen Ovarialkarzinomen.

**Tumormarker bei Keimzelltumoren**

	AFP	hCG	LDH
Immatures Teratom	±	-	±
Dysgerminom	-	±	+
Dottersacktumor	+	-	+
Embryonales Karzinom	±	+	±
Chorionkarzinom	-	+	±

Tabelle 2

## 4. Histologie

- **Maligne Keimzelltumoren** werden aufgrund der vermuteten histogenetischen Prinzipien eingeteilt, wobei häufig Kombinationen verschiedener Typen in einem Tumor beobachtet werden.

Einteilung:

- **Dysgerminom:** Besteht aus gleichförmigen, primordiale Keimzellen imitierenden Tumorzellen, die in einer frühen und indifferenten Differenzierungsphase arretiert sind, äußerst selten endokrin aktiv.
- **Teratom:** Tumoren mit embryonalem Ekto-, Meso- und Entoderm.
  - unreif (aus unreifem Embryonalgewebe) = malign
  - reif (solid, zystisch, fetiform) = Dermoid = benign; überwiegende Mehrzahl der Teratome
  - monodermal (nur ein Keimblatt) hoch spezialisiert (Struma ovarii, Karzinoid)
- **Dottersacktumor (= endodermaler Sinustumor):** typisch bunte Schnittfläche; histologisch retikuläres Netzwerk aus extraembryonalen Mesoblasten; produziert regelmäßig  $\alpha$ -Fetoprotein.
- **Embryonales Karzinom**
- **Polyembryom**
- **Nicht-gestationales Chorionkarzinom:** hCG-Produktion regelmäßig nachweisbar.
- **Gemischte Keimzelltumoren**

## 5. Stadieneinteilung

- **Analog der FIGO-Stadieneinteilung 2014** des Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinoms (siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom).

## 6. Therapie

### 6.1. Chirurgische Therapie

- **Eine fertilitätserhaltende Operation** ist in den meisten Fällen möglich. Unilaterale Adnexektomie + Stagingoperation.
- **Bei Auffälligkeiten der anderen Adnexe Biopsie** (keine Blindbiopsie).
- **Bei abgeschlossener Familienplanung** ist in Analogie zum epithelialen Ovarialkarzinom (EOC) eine Totalexstirpation sinnvoll.
- **Stagingoperation:** Peritonealbiopsien, Peritonealzytologie, Netzresektion in Analogie zum EOC erforderlich. Der Nutzen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt. In einer retrospektiven Datenbankanalyse bei über 2.700 Patientinnen konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen mit und ohne Lymphadenektomie gezeigt werden (*Nasioudis et al., 2020*). Andererseits war das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ein negativer Prognoseparameter (*Kumar et al., 2008*). Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen lag zwischen 10 und 18 %. Die genaue, offene Exploration insbesondere der paraaortalen Lymphknoten bis in Höhe linke Nierenvene sollte unbedingt durchgeführt und alle vergrößerten/suspekten Lymphknoten entfernt werden.
- **Bei fortgeschrittenen Stadien** ist eine optimale Zytoreduktion (R0-Resektion) anzustreben – verbessert Outcome (*Bafna et al., 2001*).
- **Bei nicht resektablem Tumor** Cisplatin-haltige neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender möglichst kompletter Tumorektomie erwägen.

## 6.2. Chemotherapie

- **mOGCT sind hoch chemotherapiesensibel.**
- **Standardchemotherapie:** Bleomycin/Etoposid/Cisplatin (BEP).
- **Keine Therapie** bei immatorem Teratom FIGO IA, Grad 1 und Dysgerminom FIGO Ia und Ib.
- **FIGO-Stadium Ia und andere Histologie und komplettes Staging:** 2 Zyklen BEP.
- **FIGO-Stadium Ib/c bei komplettem Staging und vollständiger Tumorresektion:** 2 Zyklen BEP (möglicherweise kann BEP in Frühstadien durch Cisplatin/Etoposid ersetzt werden (*Williams et al., 2004*).
- **FIGO-Stadium II:** 3 Zyklen BEP.
- **FIGO-Stadium III/IV und inkomplettes Staging bzw. inkomplette Tumorresektion:** (3–)4 Zyklen BEP.
- **Als Alternative zu BEP** (Gefahr der Lungenfibrose durch Bleomycin) Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (PEI).
- **Fertilitätsprotektion** mittels GnRH-Analoga sinnvoll; Add-back-Therapie mit z. B. östradiolhaltigem Pflaster oder Gel zur Linderung postmenopausaler Symptome möglich.

## 6.3. Radiotherapie

- **Dysgerminome sind ausgesprochen strahlensensibel;** bei den anderen mOGCT untergeordnete Bedeutung.

## 6.4. Rezidivtherapie

- **Bei Chemotherapie-naiven Patientinnen** (Dysgerminom im Stadium Ia, immatures Teratom im Stadium Ia, Differenzierungsgrad I, beides ohne  $\alpha$ -Fetoprotein-Erhöhung) BEP-Schema für 3–4 Zyklen.
- **Adjuvant vorbehandelte Patientinnen mit Dysgerminom** sind beim ersten Rezidiv noch ausgezeichnet behandelbar (Chemotherapie siehe unten). Radiotherapie als sehr gute Therapiealternative.
- **Bei entsprechendem therapiefreien Intervall (> 6 Monate)** Reinduktion mit platinhaltiger Chemotherapie.
- **Im Rezidivfall jedoch deutliche Prognoseverschlechterung** (Ausnahme Dysgerminom) (*Murugaesu et al., 2006*).
- **Folgende Chemotherapieregime** können in der Rezidivsituation Anwendung finden:
  - Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (PEI)
  - Vinblastin/Ifosfamid/Cisplatin (VIP)
  - Paclitaxel/Ifosfamid/Cisplatin (TIP)
- **Hohe Effektivität von Paclitaxel** in der Second-Line-Therapie bei rezidivierenden Keimzelltumoren.
- **Platinrefraktäre oder -resistente Erkrankung:**
  - Chemotherapiealternativen
  - Gemcitabin/Paclitaxel/Vincristin gefolgt von Actinomycin D/Cyclophosphamid (VAC)
  - Cisplatin/Vincristin/Methotrexat/Bleomycin, Actinomycin D/Cyclophosphamid/Etoposid (POMB/ACE)

## 7. Prognose

- **Seit Einführen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie** deutlich verbesserte Prognose von Keimzelltumoren des Ovars.
- **Prognostisch relevante Faktoren:** Histologie (Dysgerminom besser als andere).
- **Grading nach Scully** (1960) beim Teratom.
- **Tumorstadium** (entsprechend der FIGO-Einteilung für epitheliale Tumoren) – wichtigster Prognosefaktor.
- **Tumorrest nach primärer Debulking-Operation und evtl. das präoperative  $\alpha$ -Fetoprotein sowie dessen postoperativer Verlauf** (HWZ: 5 Tage) bei Dottersack-Tumoren und gemischten Keimzelltumoren (*Mangili et al., 2011*).

Zur **NACHSORGE** siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (*Seite 169*)

- Bafna U.D., Umadevi K., Kumaran C., Nagarathna D.S., Shashikala P., Tanseem R.: Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 2001 Jul-Aug; 11 (4): 300
- Bianco B., Lipay M.V., Melaragno M.I., Guedes A.D., Verreschi I.T.: Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Sep; 19 (9): 1113
- Kumar S., Shah J.P., Bryant C.S., Imudia A.N., Cote M.L., Ali-Fehmi R., Malone Jr. J.M., Morris R.T.: The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 125-32
- Mangili G., Sigismondi C., Gadducci A., Cormio G., Scollo P., Tateo S., Ferrandina G., Greggi S., Candiani M., Lorusso D.: Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Nov; 21 (8): 1414
- Murugaesu N., Schmid P., Dancy G., Agarwal R., Holden L., McNeish I. et al.: Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24 (30): 4862
- Nasioudis D., Ko E.M., Haggerty A.F., Lori Cory L., Giuntoli R.L., Burger R.A., Morgan M.A., Latif N.A.: Performance of lymphadenectomy for apparent early stage malignant ovarian germ cell tumors in the era of platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2020; 157: 613-618
- Vlasak I., Plöchl E., Kronberger G., Bergendi E., Rittinger O., Hagemann M., Schmitt K., Blümel P., Glatz J., Fekete G., Kadrnka-Lovrencic M., Borkenstein M., Häusler G., Frisch H.: Screening of patients with Turner syndrome for „hidden“ Y-mosaicism. *Klin Padiatr* 1999; 211 (1): 30
- Williams S.D., Kauderer J., Burnett A.F., Lentz S.S., Aghajanian C., Armstrong D.K.: Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004 Dec; 95 (3): 496

# Maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

**Kapitelverantwortlich:** Alexander Reinhaller  
**Autoren:** Alexander Reinhaller, Richard Schwameis

## 1. Epidemiologie

- **Inzidenz in Europa:** 0,13, bedeutet etwa 600 Neuerkrankungen in Europa pro Jahr.
- **Heterogene Gruppe seltener Tumoren** mit teils benignem, teils malignem Charakter.
- **Keimstrang-Stroma-Tumoren** machen etwa 5% der Ovarialtumoren aus, wobei im Gegensatz zu den Keimzelltumoren *keine besondere Altersabhängigkeit* besteht.
- **Granulosazell-Stroma-Tumoren** machen 70% der Keimstrang-Stroma-Tumoren bzw. 2–5% aller malignen Ovarialtumoren aus.
  - entwickeln sich meist unilateral (Bilateralität: < 5%) in allen Altersgruppen, verhalten sich semimalign
  - aufgrund der regelmäßigen Östrogenproduktion sind über 35% der Granulosazell-Tumoren mit einer Endometriumhyperplasie und etwa 10% mit einem Adenokarzinom des Endometriums assoziiert
  - etwa 5% der Granulosazell-Tumoren werden vor dem Pubertätsalter diagnostiziert (juvener Typ)
  - Pseudopubertas praecox bei 80% der Patientinnen
  - 97% der Patientinnen im FIGO-Stadium I bei Diagnose
- **Thekome** sind gutartig, werden in allen Altersgruppen diagnostiziert, treten meist unilateral auf (Bilateralität: 2%).
  - Östrogen-, selten auch Androgenproduktion mit Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Blutungsanomalien, Virilisierung
- **Androblastome** (Sertoli-Leydigzell-Tumoren, Arrhenoblastom) sind selten, meist einseitig, 20% malign.
  - frühe Symptomatik (Zyklusstörungen, Virilisierung), Diagnose meist im Stadium I
  - in 60% Androgenüberschuss nachweisbar – erhöhte Testosteronspiegel, gelegentlich erhöhtes Androstendion
  - Sertoli-Leydigzell-Tumoren können auch Östrogene produzieren
  - Sertolizell-Tumoren – extrem selten, meist benign
  - Leydigzell-Tumoren – extrem selten, meist benign

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **Keine effiziente Vorsorgeuntersuchung verfügbar**
- **Gehäuftes Auftreten von Sertoli-Leydigzell-Tumoren** beim Peutz-Jeghers-Syndrom (autosomal dominant vererbte Erkrankung mit ausgedehnter Polyposis des Gastrointestinaltrakts sowie Haut- und Schleimhautpigmentierung).

- **Assoziation zwischen juvenilem Granulosazell-Tumor** und Morbus Ollier (polytope chondromartige Knorpelwucherungen unklarer Ätiologie) und dem Maffucci-Syndrom (Kombination von multiplen Hämangiomen und chondromartigen Knorpelwucherungen).
- **Risikofaktor für Androblastome** sind Streakgonaden bei HY-Antigen-positiven Syndromen (siehe Kapitel *Maligne Keimzelltumoren des Ovars*).

### 3. Diagnostik

#### 3.1. Klinische Symptomatik

- **Diagnose meistens in frühen Stadien**
- **Abdominelle Symptome** wie Schmerzen, Druckgefühl, Zunahme des Bauchumfangs, Obstipation, selten akutes Abdomen.
- **Hormonsekretion** verursacht Pubertas praecox, Meno-/Metrorrhagie, Brustspannen, Postmenopausenblutung, Virilisierung.
- **Oft auch asymptomatisch**

#### 3.2. Tumormarker

- **Tumormarker bei Keimstrang-Stroma-Tumoren** *siehe Tab. 1.*

#### 3.3. Diagnosesicherung

- **Klinische Untersuchung** (in 80% palpable Resistenz tastbar).
- **Granulosazell-Tumoren** werden durch ihre große Masse – manchmal solide, manchmal zystisch-multilokulär – und ihre starke Vaskularisation mittels der M-Kriterien als hochsuspekt-malignitätsverdächtig erfasst (*Van Holsbeke et al., 2008*).
- **Das Gleiche gilt auch für Sertolizell-Tumoren, Sertoli-Leydigzell-Tumoren und Leydigzell-Tumoren** (meist solide ohne akustisches „shadowing“, das als B-Kriterium für Dermoide gilt) (*Demidov et al., 2008*).
- **Computertomografie**, allenfalls MRT.
- **Tumormarker** *siehe Tab. 1.*
- **Intraoperativ Schnellschnittuntersuchung**

#### 3.4. Rezidivdiagnostik

- **Wie beim epithelialen Ovarialkarzinom** (siehe Kapitel *Epitheliales Ovarialkarzinom*).

Tumormarker bei Keimstrang-Stroma-Tumoren							
Histologie/TM	AFP	E <sub>2</sub>	Inhibin B	Testosteron	Androstendion	DHEA	AMH
Granulosazell-Tumor	-	±	+	±	-	-	+
Theko-Fibrom	-	-	-	-	-	-	-
Sertoli-Leydigzell-Tumoren	±	±	±	±	±	±	-

Tabelle 1

## 4. Histologie

- **Keimstrang-Stroma-Tumoren** (Klassifikation *siehe Tab. 2*) sind solide Tumoren und enthalten Granulosazellen, Thekazellen, Bindegewebe, Sertoli- und Leydigzellen, Steroidzellen oder leiten sich von Zellen des gonadalen Stromas in unterschiedlicher Differenzierung ab.
- **Häufig sind Kombinationen** der einzelnen Tumortypen.
- **2/3 dieser Tumoren sind endokrin aktiv** (bilden Östron, Östradiol, Progesteron, Hydroxy-Progesteron, Androstendion, Testosteron sowie atypische Metaboliten).

## 5. Stadieneinteilung

- **Analog der FIGO-Stadieneinteilung 2014** des Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinoms (*siehe Kapitel Epitheliales Ovarialkarzinom*).

## 6. Therapie

### 6.1. Chirurgische Therapie

- **Abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie** (Laparotomie oder Laparoskopie).
- **Exploration der gesamten Abdominalhöhle**
- **Evtl. Netzresektion infrakolisch**
- **Systematische Lymphadenektomie nicht empfohlen**
- **Entfernung suspekter Lymphknoten**
- **Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung im Stadium Ia:**
  - unilaterale Adnexentfernung
  - fraktionierte Kürettage obligat
  - Stadium Ib und höher – optimale Zytoreduktion (R0) wie bei epithelalem Ovarialkarzinom (EOC) (*Bridgewater et al., 1999*)
- **Tumorruptur verschlechtert Prognose** (*cave: Laparoskopie*).
- **Die chirurgische Komplettresektion (R0) ohne Tumortraumatisierung** ist der wichtigste Erfolgsparameter in der Behandlung von Keimstrang-Stroma-Tumoren.

#### WHO-Klassifikation der Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars

##### 1. Granulosa-Stromazell-Tumoren

- Granulosazell-Tumor
  - adulter Typ (95%)
  - juveniler Typ (5%)
- Theko-Fibrom-Tumoren
  - Thekom – benign
  - Fibrom – benign
  - Fibrosarkom

##### 2. Sertoli-Stromazell-Tumoren

- Sertolizell-Tumor
- Leydigzell-Tumor
- Sertoli-Leydigzell-Tumor

##### 3. Gynandroblastom

- Steroidzell-Tumor

Tabelle 2

## 6.2. Adjuvante Therapie

- **Granulosazell-Tumor:**
  - bei FIGO-Stadium I und kompletter Tumorresektion klinische Kontrollen (*Pectasides et al., 2008*)
  - bei fortgeschrittenen Stadien oder Rezidiven BEP-Schema (*siehe Maligne Keimzelltumoren des Ovars*)
  - platin- und taxanhaltige Schemata vielversprechend (*Brown et al., 2005*)
  - evtl. endokrine Therapie als Erhaltungstherapie in fortgeschrittenem Stadium
- **Sertoli-Leydigzell-Tumor:**
  - FIGO Ia, G1: keine weitere adjuvante Therapie
  - FIGO Ia, G2 bzw. G3 und alle höheren Stadien: Paclitaxel/Carboplatin

## 6.3. Endokrine Therapie

- **Beim Granulosazell-Tumor** Aromatasehemmer (*Freeman et al., 2006*), Medroxyprogesteronazetat, GnRH-Analoga (*Kaupilla et al., 1992*)

## 6.4. Radiotherapie

- **Untergeordnete Bedeutung** bei Keimstrang-Stroma-Tumoren.

## 6.5. Rezidivtherapie

- **Bei Sertoli-Leydigzell-Tumoren** wurden Frührezidive mit foudroyantem Verlauf im Rahmen einer Schwangerschaft beobachtet. Die an den Zellen dieser Tumoren reichlich nachzuweisenden LH-Rezeptoren scheinen für das rasche Wachstum unter hCG-Einfluss verantwortlich zu sein (*Widschwendter et al., 1999*).
  - effektive Kontrazeption 2 Jahre nach Primärtherapie empfohlen
- **Wenn möglich chirurgische Resektion** (nur Komplettresektion sinnvoll, R0).
- **Chemotherapie** (BEP, Carboplatin/Paclitaxel).
- **Hormon- bzw. antihormonelle Therapie** (*siehe endokrine Therapie*)

## 7. Prognose

- **Das chirurgische Stadium** ist der wichtigste und verlässlichste Prognoseparameter.
- **Androblastom:** 20% malign; chirurgisches Stadium bester Prognoseparameter; wesentlich für die Prognose ist der Differenzierungsgrad: entdifferenzierte Tumoren aggressivster Tumortyp.
- **Bei Granulosazell-Tumoren unterschiedliches Rezidivverhalten von adultem und juvenilem Typ:**
  - bei der juvenilen Form früh – in den ersten 3 Jahren nach erfolgter Primärdiagnose –, mit raschem, aggressivem Verlauf
  - beim adulten Typ nach vielen Jahren (median 6 Jahre), langsames Fortschreiten (medianes Überleben nach Rezidiv: 5 Jahre)
  - Mortalität ca. 70% bei erfolgreichem Rezidiv
- **Tumorruptur bei OP** verschlechtert Prognose (*cave: Laparoskopie*).

## Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)

- Bridgewater J.A., Rustin G.J.: Management of non-epithelial ovarian tumours. *Oncology* 1999; 57 (2): 89
- Brown J., Shvartsman H.S., Deavers M.T., Ramondetta L.M., Burke T.W., Munsell M.F., Gershenson D.M.: The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (2): 489-96
- Demidov V.N., Lipatenkova J., Vikhareva O., Van H.C., Timmerman D., Valentin L.: Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 85
- Freeman S.A., Modesitt S.C.: Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 755
- Kauppila A., Bangah M., Burger H., Martikainen H.: GnRH agonist analog therapy in advanced/recurrent granulosa cell tumors: further evidence of a role of inhibin in monitoring response to treatment. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6 (4): 271
- Mom C.H., Engelen M.J., Willems P.H., Gietema J.A., ten Hoor K.A., de Vries E.G., van der Zee A.G.: Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365
- Pectasides D., Pectasides E., Psyrri A.: Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (1): 1
- Van Holsbeke C., Domali E., Holland T.K., Achten R., Testa A.C., Valentin L., Jurkovic D., Moerman P., Timmerman D.: Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 450
- Widschwendter M., Meduri G., Loosfelt H., Schröcksnadel H., Hittmair A., Müller-Holzner E., Zeimet A.G.: Fulminant recurrence of a Sertoli-Leydig cell tumour during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (3): 284

# Endometriumkarzinom

*Kapitelverantwortlich und Autor:innen: Alain Zeimet, Nicole Concin, Edgar Petru*

## 1. EPIDEMIOLOGIE

- **Häufigster maligner Tumor** des weiblichen Genitaltrakts.
- **Inzidenz und Mortalität in Österreich** (über die letzten 20 Jahre) konstant: altersstandardisierte Inzidenz 12/100.000, d. h. ca. 940 neu aufgetretene Fälle/Jahr in Österreich.
- **Altersverteilung:** 90% > 50 Jahre alt, 5% < 40 Jahre; 20% prämenopausal.
- **Stadienverteilung:** Stadium I 77%; Stadium II 7%; Stadium III 13%; Stadium IV 3% (Haltia et al., 2014; Korczynski et al., 2011).

## 2. ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN

- **Metabolisches Syndrom und Adipositas:** Ca. 70% aller Patientinnen sind adipös (Courneya et al., 2005); RR 1,32 für Übergewicht (BMI 25–30), RR 2,54 für Adipositas (BMI > 30); pathophysiologische Grundlage: verstärkte periphere Konversion von Androgen in Östrogen; bei metabolischem Syndrom zusätzliche unabhängige Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes, Hypertriglyceridämie und Hypertonie (auch Typ-1-Diabetes als Risikofaktor).
- **Endogene Östrogen-Exposition:** Z. B. bei polyzystischem Ovar-Syndrom, früher Menarche, später Menopause, Östrogen-produzierenden Tumoren (z. B. Granulosazell- und Thekazell-Tumoren), Nulliparität infolge Infertilität.
- **Exogene Östrogen-Exposition:**
  - *Tamoxifen-Therapie* (beim Mammakarzinom) wirkt östrogenagonistisch auf das Endometrium (bei postmenopausalen Frauen 4-faches Risiko; bei prämenopausalen Frauen keine Risiko-steigerung); Risiko durch verlängerte Expositionsdauer (z. B. auf 10 Jahre) erhöht, die Risiko-Nutzen-Abwägung dennoch eindeutig auf der Seite des therapeutischen Nutzens; auch nach Therapieende fortbestehendes Risiko (Ferguson et al., 2006): 37% der Tamoxifen-assoziierten Endometriumkarzinome nach Therapieende diagnostiziert
  - *alleinige Östrogentherapie in der Postmenopause* (Risiko 4- bis 8-fach nach 2–3 Jahren und 10- bis 30-fach nach > 5-jähriger Monotherapie erhöht (Kombinationstherapie mit Progesteron über wenigstens 12 Tage pro Einnahmezyklus kann Risiko neutralisieren)
- **Heredität:** 1,8 bis 3% erblich bedingt – zumeist Lynch-Syndrom-assoziiert (früher: HNPCC = Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer; Lebenszeitrisko 45–65% für ein Endometriumkarzinom) sowie sehr selten beim Cowden-Syndrom (PTEN-Keimbahnmutation).
- **Risikoreduktion** durch Multiparität, orale Kontrazeption und Rauchen (Erhöhung des Progesteronspiegels), körperliche Aktivität, Gewichtskontrolle, adäquate Blutzucker-Einstellung bei Diabetes und Blutdruck-Einstellung bei Hypertonie.

## 3. DIAGNOSTIK

### 3.1. Klinische Symptomatik

- **Azyklische prä-, peri- und postmenopausale Blutungen** bereits im Stadium I bei 90% aller Patientinnen.
- **Symptome bei fortgeschrittenen Karzinomen:** Blutungsanämie sowie diverse abdominale Symptome, zunehmender Bauchumfang (Aszites), Obstipation, urologische Symptome (Miktionsprobleme bis Harnstau).

### 3.2. Vorsorgeuntersuchungen und Screening

- **Bei symptomlosen Frauen:** Ultraschallscreening des Endometriums *nicht* empfohlen (keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, hohe Raten an falsch-positiven Befunden).
- **Bei symptomatischen Frauen ab der Perimenopause:** Histologische Abklärung des Endometriums, allem voran bei postmenopausalen vaginalen Blutungen.
- **Bei Frauen mit einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko:** Lediglich beim Lynch-Syndrom ab dem 35. Lj. Empfehlung zum transvaginal-sonografischen Endometrium-Screening in Kombination mit einer jährlichen Endometrium-Biopsie (Pipelle); bei Tamoxifenbehandlung Abklärung bei unerwarteten Blutungsanomalien.
- **Individuelles Vorgehen bei Risikopatientinnen mit sonografisch „suspektem“ Endometrium** (Endometriumdicke > 11 mm; verstärkter Flow in der Doppler-Sonografie, inhomogenes Schallmuster, großer Polyp, Sero- oder Hämatometra): bei sonografisch festgestellten Polypen > 15 mm etwa 3% Malignitätsrisiko und 11,4% Risiko für prämaligne Läsionen (*Ben-Arie et al., 2004*);  
**Cave:** Sonografisch suspektes Endometrium unter Tamoxifenbehandlung ist häufig, stellt sich bei asymptomatischen Frauen meist als atrophes unauffälliges Endometrium heraus (jedoch weiterführende Abklärung bei vaginaler Blutung!).

**Notabene:** Bei Frauen mit postmenopausalen Blutungen und einer Endometriumhöhe von < 4 mm sind nur äußerst selten Karzinome zu finden (Gull et al., 2000). Auch bei perimenopausaler Menometrorrhagie und einer Endometriumhöhe < 8 mm besteht kein erhöhtes Risiko.

### 3.3. Histologische Abklärung

- **Prinzipiell bei allen Frauen mit anhaltenden atypischen Meno-Metrorrhagien**, aber im Besonderen bei Blutungen in der Postmenopause (> 60-fach erhöhtes Risiko) (*Ben-Arie et al., 2004*).
- **Endometriumkarzinom histologisch ausschließen:**
  - bei einmaliger Blutung in der Postmenopause und einem sonografisch gut darstellbaren Endometrium unter 4 mm keine Abklärung notwendig; bei wiederholter Blutung histologische Abklärung erforderlich (siehe Leitlinien Schweiz, Schottland und ACOG)
  - bei Flüssigkeitsansammlungen im Cavum uteri (Muko-, Pyo-, Hämato- und Aerometra sonografisch nicht unterscheidbar; keine Korrelation zwischen Flüssigkeitsvolumen/-ausdehnung und Rate an Endometriumkarzinomen)
  - bei asymptomatischen Patientinnen mit nachgewiesenen atypischen endometrialen Zellen im Pap-Abstrich (Risiko für invasiven Tumor etwa 3–17%, für signifikanten neoplastischen Prozess 9–38%) (*Wright et al., 2007*; *Beal et al., 2007*)
  - perimenopausal bei rezidivierenden azyklischen Blutungen (Metrorrhagie) oder Hypermenorrhö

**Anzeige**

- bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen, v. a. beim Lynch-Syndrom (siehe oben)
- **Diagnostische Hysteroskopie (HSK) und fraktionierte Kürettage („Goldstandard“ der histologischen Diagnosesicherung):**
  - Ausspülen von Tumorzellen durch die Tuben in den Bauchraum durch die Hysteroskopie ohne negativen Einfluss auf die Prognose eines evtl. diagnostizierten Karzinoms (*Ben-Arie et al., 2008*)
  - Die prätherapeutische Differenzierung zwischen FIGO-Stadium I und II ist nicht immer möglich. Eine genaue hysteroskopische Beurteilung des Zervixkanals bezüglich der Lokalisation des Tumors sowie die Trennung des Kürettagematerials aus dem Zervixkanal von dem aus dem Corpus können beim histologischen Nachweis einer zervikalen Stromainvasion zur Diagnose eines Karzinoms des FIGO-Stadiums II führen. Die Konsequenz hiervon: präoperativer Ausschluss einer Organüberschreitung des Tumors im Hinblick auf eine adäquate Planung einer angepassten Operation (vor allem Rektaluntersuchung zur Beurteilung einer Parametrieninfiltration).
  - Durch die Endometrium-Biopsie mittels Pipelle, die als ebenbürtig zur einfachen Kürettage (ohne HSK) angesehen wird, können größere Eingriffe und Narkosen eingespart werden. Das gilt vor allem für die Abklärung von Blutungen in der Postmenopause und für den Ausschluss eines Endometriumkarzinoms. In einer Metaanalyse von 4 Studien konnte für die Pipelle in der Karzinomdiagnostik in der Postmenopause eine Sensitivität von 99,6% und in 9 Studien mit Mischkohorten von postmenopausalen und prämenopausalen Frauen eine Sensitivität von 91 % ermittelt werden. Die Spezifität lag jeweils über 99%. Für die Diagnostik der atypischen Hyperplasie war die auf 9 Studien bezogene Sensitivität mit 81 % niedriger, die Spezifität lag über 98%. Die Rate an Nicht-Durchführbarkeit einer Pipelle-Biopsie wurde mit 10% angegeben (*Dijkhuizen et al., 2000*). Bei Risikogruppen (z. B. Lynch-Syndrom etc.) sowie bei Patientinnen unter medikamentöser organerhaltender Therapie einer atypischen Hyperplasie oder eines frühen Endometriumkarzinoms ist bei wiederholten Biopsien mittels Pipelle eine Kombination mit einer sog. „Office“-Hysteroskopie (ebenfalls ohne Allgemeinnarkose) zur gezielten Beurteilung und Entnahme großzügig in Erwägung zu ziehen.  
Bei Persistenz von Blutungsanomalien ist unbedingt auf eine klassische HSK und fraktionierte Kürettage zurückzugreifen.

**Notabene:** Wenn eine Biopsie mittels Pipelle durchgeführt wird, kann die diagnostische Treffsicherheit durch eine vorangehende Office-HSK erhöht werden.

### 3.4. Zur prätherapeutischen Abklärung eines Endometriumkarzinoms notwendige Untersuchungen

- **Bei den üblichen niedrigen Stadien I und II:**
  - gynäkologische Untersuchung inklusive Pap-Abstrich und evtl. Kolposkopie
  - transvaginale Sonografie
  - klinische Untersuchung
  - Thoraxröntgen
  - präoperatives Routinelabor
- **Bei Verdacht auf fortgeschrittene Tumorerkrankung oder sonografischem Nachweis von Aszites:**
  - weitere bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET-CT)
  - Zysto-/Rektoskopie nur bei Verdacht auf Rektum- und Blasenbefall

## 4. HISTOLOGIE

### 4.1. Endometriumhyperplasien

- **Laut WHO-Klassifikation 2002** 4 Typen (*siehe Tab. 1*): Zell-Atypien (endometriale intraepitheliale Neoplasien [EIN]) erhöhen Risiko für maligne Progression deutlich (*Ronnett et al., 2002; Baak et al., 2005; Kurman et al., 1985*).
- **Vorgehen:** Bei einfacher Endometriumhyperplasie ohne Atypien konservative Therapie mit Gestagenen, bei Endometriumhyperplasie mit Atypien Hysterektomie (*Baak et al., 2005*).
- **Wird keine Hysterektomie durchgeführt (z. B. bei Kinderwunsch):** Gestagentherapie, Kontrolle durch regelmäßige Biopsien (wegen Rezidivrisikos von ca. 40% auch nach Verschwinden der atypischen Hyperplasie) bis zur Hysterektomie nach erfülltem Kinderwunsch (*Gallos et al., 2012; Baek et al., 2016*).

### 4.2. Typ-I- und Typ-II-Klassifikation von Endometriumkarzinomen (*siehe Tab. 2, 3*)

- **Typ-I-Karzinome:**
  - 85% aller Karzinome („Driver-Mutation“ in über 65% PTEN-Mutation; wesentlich seltener Mutationen von KRAS, CTNNB1 und PIK3CA)
  - meist reine endometrioiden Adenokarzinome, selten adenosquamöse Karzinome (Plattenepithelkomponente nicht prognostisch)
- **Typ-II-Karzinome:**
  - seröse und klarzellige Karzinome machen ca. 15% aller Endometriumkarzinome aus und zeigen in ca. 80% eine p53-Mutation als „Driver-Mutation“
  - entdifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome (maligner Müller'scher Misch tumor; MMMT)
- **Mischformen** („Endometrial cancers of mixed histology“): In der Regel endometrioiden Karzinome mit Anteilen von Typ-II-Karzinomen von > 10%, welche die Prognose und Therapieentscheidung bestimmen.

### 4.3. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms

- **TCGA-Klassifikation (*siehe Tab. 4*):** Durch eine weiterführende molekulare Klassifikation im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) wurden die Endometriumkarzinome in 4 verschiedene molekulare Subklassen unterteilt (*Kandoth et al., 2013*):

#### Endometriumhyperplasie (+ endometriale intraepitheliale Neoplasie – EIN) und Risiko für eine Progression zum Karzinom

	Risiko für Progression	
	<i>Kurman (1985)</i>	<i>Baak (2005)</i> (mit EIN)
Einfache Endometriumhyperplasie	1%	0,6%
Komplexe (adenomatöse) Hyperplasie	3%	22%
Einfache Hyperplasie mit Atypien	8%	17%
Komplexe Hyperplasie mit Atypien	29% (Typ-I-Karzinome)	38%

Tabelle 1

- **Molekulare Klasse 1 – POLE-mutierte Karzinome** (Mutation im Polymerase- $\epsilon$ -Gen): zeigen eine sehr hohe Mutationsrate und werden somit auch als *ultramutierte* Karzinome bezeichnet. Ihre Häufigkeit beträgt ca. 9%.
- **Molekulare Klasse 2 – „MSI high“-Karzinome**, d. h. hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität. Diese wird durch eine Defizienz von einem der Mismatch-Repair-Proteine (*MLH1*; *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EPCAM*) hervorgerufen. Die Defizienz kann durch eine Keimbahnmutation in einem der entsprechenden Gene (Lynch-Syndrom), durch eine somatische Mutation oder als Ausnahme durch eine Hypermethylierung des Promotors des *MHL1*-Gens im Tumor bedingt sein. Diese Karzinome weisen eine hohe Mutationsrate auf und werden als *hypermultiert* angesehen.
- **Molekulare Klasse 3 – No Specific Marker Profile (NSMP)**: Diese Klasse zeichnet sich durch eine geringe Alterationsfrequenz der Genkopien-Anzahl („*low copy number alterations*“) und einen *TP53*-Wildtyp-Status aus. Darüber hinaus zeigt diese Klasse kein sonstiges spezifisches Mutations- oder Marker-Profil; d. h. die durchaus gefundenen malignitätsrelevanten Mutationen sind vielfältig und nicht typenspezifisch.
- **Molekulare Klasse 4 – „Copy number high – serous-like“**: Charakterisiert durch eine hohe Frequenz an Alterationen der Genkopien-Anzahl, eine Prävalenz von *TP53*-Mutationen von weit über 90% sind diese Tumoren meist von seröser Grad-3-Histologie. Die bestehende Mutationsarmut ist ein weiteres wesentliches Merkmal.
- **ProMisE-Kriterien (siehe Tab. 4)**: Zur genaueren Typisierung des Endometriumkarzinoms wird heute von der Molekularpathologie eine Bestimmung der sog. ProMisE-Kriterien (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) – Immunhistochemie von p53, MMR-Proteinen sowie *POLE*-Mutationsstatus – verlangt, da diese durchaus Auswirkungen auf mögliche Therapieentscheidungen haben können (siehe Tab. 9).

### Histologie des Endometriumkarzinoms

<b>Karzinome</b>	<b>95 %</b>
endometrioides Adenokarzinom	80%
Varianten mit squamöser Differenzierung	5 %
klarzelliges Karzinom	5 %
serös-papilläres Karzinom (UPSC)	5 %
<b>Seltene Formen</b> (muzinöses Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, undifferenzierte Karzinome, Mischtypen)	<b>5 %</b>

Tabelle 2

### Klassifikation des Endometriumkarzinoms (WHO 2002)

Typ I	Typ II
Endometrioides Adenokarzinom, muzinöses Adenokarzinom, Varianten mit squamöser Differenzierung	Serös-papilläres Karzinom (UPSC), klarzelliges Karzinom, Karzinosarkom (MMMT), entdifferenzierte Karzinome
Grad 1 bis Grad 3	Grad 3
Östrogenabhängig	Nicht östrogenabhängig
Adipositas, Östrogenexposition	Unabhängig von Adipositas und Östrogen-Exposition
Geringe myometrane Invasion	Tiefe myometrane Invasion
Perimenopause, jüngeres Alter	Postmenopause, höheres Alter

Tabelle 3

## 4.4. Voraussetzungen für eine adäquate histologische Befundung

- **Beurteilung des Abradates (Kürettage) (siehe Tab. 5):** Auch bei nur fokalem Nachweis von Typ-II-Tumorgewebe in einem Typ-I-Karzinom oder Polypen ist darauf hinzuweisen; ebenfalls, wenn bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie eine Abgrenzung von einem Typ-I-Karzinom nicht sicher getroffen werden kann.
- **Intraoperative histologische Gefrierschnitt-Untersuchung (siehe Tab. 6):** Zielsetzung ist die Differenzierung zwischen Low-Risk- und High- bzw. Intermediate-Risk-Karzinomen (siehe 5.3.), Beurteilung des Stadiums und somit Indikationsstellung zu einem allfälligen erweiterten operativen Vorgehen.
- **Grenzen der intraoperativen histologischen Gefrierschnitt-Untersuchung:**
  - in 95% intraoperative histologische Unterscheidung zwischen Low-Risk- und Intermediate- oder High-Risk möglich, größter Unsicherheitsfaktor ist die Beurteilung des Einbruchs in Lymphgefäße (LVSI = Lymphvascular Space Involvement) (Egle et al., 2008)
  - Beurteilung der Infiltrationstiefe über 50% im Schnellschnitt: Sensitivität schwankt erheblich zwischen 73% und 94% (Egle et al., 2008; Franchi et al., 2000) (vor allem bei Low-Grade- und Low-Stage-Erkrankungen keine hohe Konkordanz mit der endgültigen Histologie [Leitao et al., 2008])

Molekulare Klassifikation von Endometriumkarzinomen: TCGA-Klassen* und molekularpathologische Testung nach den ProMisE-Kriterien**			
TCGA-Klassen	Häufigkeit	Molekularpathologische Testung nach den ProMisE-Kriterien***	Prognostische Relevanz
<b>Klasse 1:</b> <b>POLE-mutierte Karzinome</b> - „ultramutiert“ - hohe Mutationsrate	ca. 9%	<b>POLE-Mutation</b>	exzellente Prognose
<b>Klasse 2:</b> <b>„MSI high“-Karzinome</b> - „hypermutiert“ - hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) - <b>Defizienz von MMR-Proteinen</b> (DNA-Mismatch-Reparaturproteine)	ca. 28%	<b>Defizienz von MMR-Proteinen</b> (MLH1; MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)	mittlere Prognose
<b>Klasse 3:</b> <b>No Specific Marker Profile (NSMP)</b> - Vielfalt nicht typenspezifischer Mutationen - geringe Alterationsfrequenz der Genkopien-Anzahl - <b>TP53-Wildtyp</b>	ca. 50%	<b>Keine p53-(abn)</b> (häufig Hormonrezeptor-Positivität)	inhomogene Gruppe mit mittlerer Prognose (weite Streubreite)
<b>Klasse 4:</b> <b>„Copy number high – serous-like“</b> - hohe Alterationsfrequenz der Genkopien-Anzahl - meist seröse Tumoren Grad 3 - über 90% mit <b>TP53-Mutation</b>	ca. 12%	<b>Immunhistochemisch p53-(abn)</b>	schlechteste Prognose

\* The Cancer Genome Atlas; \*\* ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer); molekulares Klassifikationssystem basierend auf den TCGA-Subgruppen; \*\*\* Testung im Gefrierschnitt möglich

Nach: Kandath et al., 2013; Kommoss et al., 2018

Tabelle 4

- 2/3 falsch-negative Befunde der intraoperativ untersuchten Lymphknoten (*Pristauz et al., 2009*)
- Ann.:** Im Rahmen des Sentinel-LK-Konzeptes sollten die entfernten LK dennoch zur Schnellschnitt-Untersuchung gelangen, nicht um einen Tumorbefall festzustellen, sondern um Lymphknoten-Gewebe zu verifizieren.

• **Histologische Aufarbeitung von Operationspräparaten** *siehe Tab. 7.*

**Histologischer Befund des Kürettage-Materials**

- Art der Läsion
- bei Hyperplasie: Einteilung nach WHO
- bei Karzinom: - Tumorart, histologische Entität (WHO)
  - Grading (WHO)
  - Tumortyp (I, II)
  - allfällige Infiltration endozervikaler Drüsen oder endozervikalen Stromas

Tabelle 5

**Intraoperative histologische Untersuchung**

- Dicke des Myometriums an der Stelle der maximalen Infiltration in mm
- maximale Invasionstiefe in mm
- minimaler Abstand zur Serosa in mm
- Befall des unteren Uterinsegments?
- Befall von Lymphgefäßen, Venen?
- Grading (1, 2, 3)
- Befall der Adnexe?

Tabelle 6

**Histologischer (End-)Befundbericht zu Operationspräparaten**

**Hysterektomiepräparat:**

- Tumortyp (WHO)
- Grading (WHO)
- Stadium (pTNM; FIGO)
- Infiltrationstiefe (Anteil am Gesamtmyometrium, mm)
- Dicke des Restmyometriums in mm
- Nachweis einer endometrialen Hyperplasie
- R-Klassifikation (UICC)
- Lymph- oder Blutgefäßinvasion; LVSI, V-Status (bei LVSI soll zwischen fokal [= solitär] und multifokal [= substanziiell] unterschieden werden)

**Molekulardiagnostik:**

- MMR-Proteine [IHC]
- p53 [IHC]
- (L1CAM [IHC])
- POLE-Mutationsstatus

**Lymphadenektomiepräparate:**

- Zahl der entnommenen und histologisch untersuchten Lymphknoten
- Zahl befallener Lymphknoten
- Lokalisation der befallenen Lymphknoten
- größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase
- Kapseldurchbruch

**Sentinel-Lymphknoten:**

- sind als solche auszuweisen
- dezidiertes Bericht über Ultra-Staging
  - Mikrometastasen
  - isolierte Tumorzellen

Tabelle 7

## 5. STADIENEINTEILUNG UND RISIKOBEURTEILUNG

### 5.1. TNM- und FIGO-Klassifikation *siehe Tab. 8*

### 5.2. Risikobeurteilung des Tumors in Bezug auf Lymphknotenbefall und Rezidivwahrscheinlichkeit

- **Auf Basis einschlägiger histologischer Befunde des Kürettagematerials und der präoperativen klinischen Diagnostik** vorläufige Einschätzung und Einteilung in Risikogruppen (Low-, Intermediate-, Intermediate-High- und High-Risk-Tumoren) zur Operationsplanung fallweise möglich.
- **Intraoperative Überprüfung** durch klinische und histologische Gefrierschnitt-Beurteilung zur Anpassung der Radikalität der Operation (insbes. Lymphadenektomie, Debulking).
- **In Zusammenschau** des abschließenden Stadiums und der endgültigen histologischen Ergebnisse definitive Beurteilung des Rezidivrisikos (essenziell für die Indikationsstellung allfälliger adjuvanter Therapien). Hierzu sollten auch die sog. ProMisE-Kriterien (*siehe 4.3.*) Berücksichtigung finden.

#### TNM-, FIGO-Klassifikation 2010

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Primärtumor
T1	I	Tumor auf das Corpus uteri beschränkt
T1a	Ia	keine Invasion oder Invasion < 50% des Myometriums
T1b	Ib	Invasion ≥ 50% der Myometriumdicke infiltriert
T2	II	Infiltration des Stromas der Cervix uteri
T3	III	Ausdehnung des Tumors über den Uterus hinaus, aber auf das kleine Becken beschränkt*
T3a	IIIa	Befall der Uterusserosa und/oder der Adnexe
T3b	IIIb	Befall der Vagina und/oder des Parametriums, direkt oder metastatisch
N1	IIIc	Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten
N1	IIIc1	Befall pelviner Lymphknoten
N1	IIIc2	Befall paraaortaler Lymphknoten (mit oder ohne Befall pelviner Lymphknoten)
T4	IVa	Tumorbefall von Blasen- oder Rektumschleimhaut (exkl. bullöses Ödem)
M1	IVb	Fernmetastasen (exkl. Vaginalmetastasen, Serosa im kl. Becken, Adnexe; inkl. Lymphknotenmetastasen außerhalb der pelvinen und paraaortalen Region)

\* eine positive Peritonealzytologie muss gesondert berichtet werden, ändert das Tumorstadium aber nicht

Nach: Pecorelli et al., 2009

Tabelle 8

### 5.3. Risikogruppen und Ausbreitungssituationen (Colombo et al., 2016)

- **Low-Risk-Karzinome** (minimales Risiko für einen Lymphknotenbefall [bis 3%] und Rezidiv):
  - ausschließlich Typ-I-Karzinome
  - Grading 1 und 2 (G1, G2)
  - < 50% Invasionstiefe (FIGO-Stadium Ia)
  - kein Lymphgefäß- oder Venenbefall (Lindauer et al., 2003)
- **Intermediate-Risk-Karzinome** (intraoperativ wie High-Risk-Karzinome zu behandeln):
  - ausschließlich Typ-I-Karzinome
  - ≥ 50% Invasionstiefe (FIGO-Stadium Ib) und G1, G2
  - kein nachweisbarer Lymph- oder Veneneinbruch
- **Intermediate-High-Risk-Karzinome:**
  - ausschließlich Typ-I-Karzinome
  - < 50% Invasionstiefe (FIGO-Stadium Ia), aber G3
  - FIGO-Stadium Ia oder Ib mit Lymphgefäßeinbruch (LTVSI)
- **High-Risk-Karzinome** (höchstes Risiko für LK-Befall [bis über 30%] und Rezidiv):
  - ≥ 50% Invasionstiefe (FIGO-Stadium Ib) und G3
  - FIGO-Stadium II
  - FIGO-Stadium III ohne Tumorrest
  - alle Typ-II-Karzinome (seröse, klarzellige, entdifferenzierte Karzinome, Karzinosarkome [MMMT]), unabhängig vom Stadium
- **Lokoregional fortgeschrittene Karzinome:** FIGO-Stadium III mit Tumorrest und FIGO-Stadium IVa.
- **Metastasierte Erkrankung:** FIGO-Stadium IVb (Colombo et al., 2016).

### 5.4. Molekulare Marker und Rezeptoren zur Risikobeurteilung

- **Miteinbeziehung in die individuelle Risikobeurteilung** scheint schon heute trotz fehlender prospektiver Studien sinnvoll.
- **p53-Überexpression und hohe (≥ 9%) S-Phase-Fraktion** im Kürettagematerial sind mit einem 7-fach erhöhten Rezidivrisiko und einem 10-fach erhöhten Sterberisiko assoziiert (Silverman et al., 2000). Die immunhistochemische (IHC) p53-Untersuchung ist Teil der ProMisE-Kriterien (siehe Tab. 4 und 9).
- **POLE-Mutationsstatus** (ad ProMisE-Kriterien): *POLE*-Mutationen (im Polymerase-ε-Gen) weisen beim Endometriumkarzinom auf eine exzellente Langzeit-Prognose hin und erlauben es, trotz der oft bizarren, histologisch Grad-3-Tumoren mit allen Zeichen hoher Malignität auf eine adjuvante Therapie zu verzichten. Voraussetzung ist jedoch, dass es sich wirklich um Mutationen in der Exonuklease-Domäne des *POLE*-Gens handelt, die darüber hinaus in einem „Hotspot“-Bereich dieser Domäne liegen. Tumoren mit einer entsprechenden Mutation werden als ultramutierte und somit hochimmunogene Malignome angesehen, die für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Frage kommen.
- **Adhäsionsmolekül L1CAM (CD 171)** zur Vorhersage erhöhter Rezidivraten (insbesondere hämatogener Rezidive) und eines schlechten Überlebens (Zeimet et al., 2013).
- **Fehlende Expression des Östrogenrezeptors** bei Typ-I-Tumoren des Stadiums I ist mit erhöhten Raten an Lymphknotenmetastasen assoziiert (Gehrig et al., 1999).
- **Bestimmung des HER2-Status** in Analogie zum Mammakarzinom (IHC und FISH): Bei serösen Endometriumkarzinomen unbedingt erforderlich zu einer möglichen zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab (Fader et al., 2018) und evtl. auch als duale HER2-Blockade in Kombination mit Pertuzumab (beides als Off-Label Use). Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 (Trastuzumab-

Emtansin) könnte in schwierigen alternativlosen Therapieentscheidungen bei HER2-positivem serösem EC (*als Off-Label Use*) eine Option darstellen.

**• Zukünftiges Potenzial der molekularen Charakterisierung:**

- Vorhersage der Wirksamkeit zielgerichteter Therapie im Sinne einer „personalisierten Präzisionsmedizin“ (*siehe HER2-Status*)
- Hilfestellung bei den klassischen Therapieentscheidungen (operative Radikalität; adjuvante Systemtherapien) durch Feststellung eines erhöhten Rezidivrisikos

**Definition der prognostischen Risikogruppen laut ESGO/ESTR/ESP-Leitlinie 2020, in die sowohl klinisch-pathologische Parameter als auch (sofern bekannt) molekulare Parameter einfließen**

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt
<b>Low-Risk-Karzinome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium Ia, endometrioid + low-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I-II, <b>POLEmut</b>, Endometriumkarzinome, ohne Tumorrest</li> <li>• Stadium Ia, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid + low-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> </ul>
<b>Intermediate-Risk-Karzinome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium Ib, endometrioid + low-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> <li>• Stadium Ia, endometrioid + high-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> <li>• Stadium Ia, nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, entdifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt), ohne myometriale Invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium Ib, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid + low-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> <li>• Stadium Ia, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid + high-grade* + LVSI negativ oder fokal</li> <li>• Stadium Ia, <b>p53-(abn)</b> und/oder nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, entdifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt), ohne myometriale Invasion</li> </ul>
<b>High-Intermediate-Risk-Karzinome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I, endometrioid + substanziale LVSI, unabhängig von Grad und Invasionstiefe</li> <li>• Stadium Ib, endometrioid + high-grade*, unabhängig vom LVSI-Status</li> <li>• Stadium II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid + substanziale LVSI, unabhängig von Grad und Invasionstiefe</li> <li>• Stadium Ib, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid + high-grade*, unabhängig vom LVSI-Status</li> <li>• Stadium II, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid</li> </ul>
<b>High-Risk-Karzinome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium III-IVa, ohne Tumorrest</li> <li>• Stage I-IVa, nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, entdifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt), mit myometrialer Invasion und ohne Tumorrest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium III-IVa, <b>MMRd/NSMP</b>, endometrioid, ohne Tumorrest</li> <li>• Stadium I-IVa, <b>p53-(abn)</b>, Endometriumkarzinome, mit myometrialer Invasion, ohne Tumorrest</li> <li>• Stadium I-IVa, <b>NSMP/MMRd</b>, serös, entdifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom mit myometrialer Invasion, ohne Tumorrest</li> </ul>
<b>Fortgeschrittene, metastasierte Karzinome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium III-IVa, mit Tumorrest</li> <li>• Stadium IVb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium III-IVa, mit Tumorrest, jeglicher molekulare Typus</li> <li>• Stadium IVb, jeglicher molekulare Typus</li> </ul>

*Zu Endometriumkarzinomen mit POLEmut im Stadium III-IVa und Klarzellkarzinomen im Stadium I-IVa mit MMRd oder NSMP mit myometrialer Invasion sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um diese Patientinnen einer prognostischen Risikogruppe in der molekularen Klassifikation zuzuordnen. Es braucht dazu noch prospektive Studien.*

*\* nach dem binären FIGO-Grading werden Grad-1- und Grad-2-Karzinome als low-grade klassifiziert und Grad-3-Karzinome als high-grade*

*Legende: p53-(abn): p53 abnormal, MMRd: Mismatch-Repair-defizient, NSMP: Nonspecific Molecular Profile, POLEmut: Polymerase ε mutiert*

*Modifiziert nach: Concin et al., 2020*

**Tabelle 9**

## 5.5. Screening auf Lynch-Syndrom

- **Alle Endometriumkarzinome** sollten auf die Expression der Lynch-Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und EPCAM) mittels IHC untersucht werden.
- Bei fehlendem Nachweis dieser Lynch-Proteine ist nach Aufklärung der Patientin gemäß dem Gentechnik-Gesetz eine Keimbahn-Mutationsanalyse durchzuführen. Jedoch soll auch beim immunhistochemischen Nachweis aller Lynch-Proteine das Screening durch eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (mittels PCR aus Tumorgewebe) erweitert werden (siehe AGO-Empfehlungen) (Zeimet et al., 2017).
- **Die Diagnose „Lynch-Syndrom“** ist nur mittels Keimbahndiagnostik aus dem Blut nach entsprechender Aufklärung der Patientin entsprechend dem Gentechnik-Gesetz zu stellen.
- **Prädiktion für Immuntherapie:** Nachweis eines somatischen oder Keimbahn-Defekts im DNA-Mismatch-Reparatursystem gilt als wichtiger Prädiktor für das Ansprechen auf eine Immuntherapie mittels sog. Checkpoint-Inhibitoren.

## 6. THERAPIE

### 6.1. Vorgehen bei Kinderwunsch

- **Uterus-erhaltendes Vorgehen** ist möglich: bei Vorliegen eines Grad-1-Karzinoms im Stadium Ia, allerdings ohne (!) myometrane Tumordinfiltration (sicherer Ausschluss dieser durch Sonografie und MRI-Untersuchung).
- **Eine molekulare Tumorcharakterisierung** ist auf jeden Fall indiziert (IHC von Progesteronrezeptoren [PR], p53, MMR-Proteine und L1CAM sowie *POLE*-Mutationsstatus). Die Patholog:innen sollten auf eine ausgeprägte Heterogenität der Markerexpression hinweisen.
- **Gestagen-Dauertherapie** (Medroxyprogesteronazetat 250 mg/d [-500 mg/d]), Megestrolazetat (160 mg/d [-320 mg/d]), auch Levonorgestrel-haltige Spiralen (Colombo et al., 2016). Letztere lokalen hormonellen Maßnahmen können durch eine orale Zusatztherapie komplementiert werden.
- Ob eine zusätzliche **hysteroskopisch totale bzw. partielle Endometrium-Resektion** die onkologischen und/oder die reproduktiven Ergebnisse verbessert bzw. verschlechtert, ist derzeit aus Mangel an vertrauenswürdigen Daten nicht zu sagen.
- **Verlaufskontrolle** in 3-monatlichen Abständen mittels Hysteroskopie und Endometriumbiopsie.
- **Bei Befundpersistenz oder -progredienz** Hysterektomie indiziert.
- **Patientinnenaufklärung:** Auf die Möglichkeit eines fehlenden Ansprechens und hohe Rezidivrate (ca. 40%) ist besonders hinzuweisen („informed consent“); d. h. die Patientin sollte nach erfülltem Kinderwunsch mit einer Hysterektomie/Salpingektomie einverstanden sein.
- **Zur zeitnahen Erfüllung des Kinderwunsches** ist die Patientin an eine reproduktionsmedizinische Institution zuzuweisen.

### 6.2. Primäre chirurgische Therapie

#### 6.2.1. Allgemeine Aspekte

- **Durch präoperative diagnostische Maßnahmen sowie durch eine intraoperative histologische Evaluierung** erfolgt Einteilung in Low-, Intermediate- und High-Risk-Endometriumkarzinome (präoperative Aufklärung der Patientin bei vermutetem Low-Risk-Karzinom über eine mögliche Erweiterung der Operation mit Lymphadenektomie und Debulking).

- **Risikoadaptiertes systematisches Vorgehen** bei der Operation selbst ratsam, um die onkologisch geforderten Kriterien auch sicher einzuhalten (*siehe Tab. 10, 11*).
- **In fortgeschrittenen Stadien** immer an die besonderen Gegebenheiten der Erkrankung, die Komorbiditäten und Präferenzen der Patientin angepasstes Vorgehen.
- **Im FIGO-Stadium IVa** bei günstigen Verhältnissen evtl. Exenteratio pelvis zu erwägen.
- **Im Stadium FIGO IVb** systemische Therapie im Vordergrund; bei auf das Abdomen beschränkter Metastasierung oder isolierten, resezierbaren Fernmetastasen sowie nach kompletter Remission nach Chemotherapie kann zusätzlich eine Entfernung des inneren Genitales in Frage kommen.

### 6.2.2. Vorgehen bei Primäroperation

- **Bei allen Frühstadien** (Stadium I und II vermutet unabhängig vom LK-Befall [IIIC1/2]) laparoskopischer Weg zu bevorzugen (mediane Laparotomie, wenn notwendig). Dabei sollte immer eine Entfernung der Sentinel-Lymphknoten *beidseits* durchgeführt werden.
- **Nur Operateur:innen**, die sowohl eine pelvine als auch paraaortale Lymphadenektomie laparoskopisch bzw. offen beherrschen.
- **Rein vaginales Vorgehen** nur bei signifikanten Begleiterkrankungen.
- **Inspektion der gesamten Bauchhöhle** (suspekte Areale biopsieren bzw. exzidieren und intraoperativ histologisch untersuchen).
- **Bei extrauterinem Tumorbefall** ergibt ein optimales Debulking einen Überlebensvorteil (*Lambrou et al., 2004; Havrilesky et al., 2007*).
- **Um eine Tumorverschleppung zu vermeiden:** Vor Beginn von Manipulationen am Uterus Tuben abklemmen (bzw. veröden), auf ein Anhängen des Uterus mit scharfem Instrumentarium (Krallen etc.) und in jedem Fall auf ein Morcellement verzichten (sowohl laparoskopisch als auch vaginal).
- **Adnexektomie aus folgenden Überlegungen obligat:**
  - Vorkommen von Mikrometastasen in den Adnexen (im Stadium I in bis 9%, in höheren Stadien bis 20%)
  - primäres Zweitmalignom in den Ovarien bei 5%
  - erwünschte Verminderung der Östrogenproduktion

#### Low-Risk-Karzinome: systematisches chirurgisches Vorgehen

- Inspektion der gesamten Bauchhöhle
- komplette Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie
- intraoperative Histologie des Operationspräparats

Tabelle 10

#### Intermediate-Risk-, High-Risk-Karzinome: systematisches chirurgisches Vorgehen

- Inspektion der gesamten Bauchhöhle
- Entnahme von Spülzytologien aus dem Douglas und den parakolischen Gruben sowie subdiaphragmatisch
- komplette Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie
- intraoperative Histologie des Operationspräparats
- Sentinel-Lymphknoten, falls ein- oder beidseitig keine Darstellung, dann systematische Lymphadenektomie auf der(n) entsprechenden Seite(n)
- Parametrienresektion nur bei sehr die Zervix überschreitendem parametranen Befall
- bei Typ-II-Karzinomen zusätzlich Omentektomie, multiple peritoneale Biopsien
- bei extrauterinem Tumorbefall Debulking (möglichst auf R0)

Tabelle 11

- **Adnexerhaltung** bei Frauen unter 45 Jahren mit einem endometrioiden Endometriumkarzinom, Grad 1 oder 2, im FIGO-Stadium Ia, ohne Familienanamnese für Ovarialkarzinom bzw. bekannte BRCA-Keimbahn-Mutation oder bekanntes Lynch-Syndrom.
- **Bei der Diagnose eines Zervixbefalls im fraktionierten Kürettagematerial** Möglichkeit eines falsch positiven Befundes (verschleppter Tumor aus dem Cavum uteri) bedenken.
- **FIGO-Stadium II:**
  - *histologischer Nachweis einer Infiltration in das endozervikale Stroma* (cave: nicht des Myometriums – maligne Zellformationen ohne Bezug zum Stroma wie z. B. ein Herunterwachsen des Karzinoms in den Zervikalkanal oder in die Zervixdrüsen reichen nicht zur Diagnose eines Stadiums II)
  - *bei der diagnostischen Hysteroskopie* ist auf eine genaue Beurteilung des Zervikalkanals zu achten (meistens kann die endgültige Beurteilung der Cervix uteri erst am Hysterektomiepräparat intraoperativ erfolgen)
  - *Indikation für eine systematische Lymphadenektomie:* Die größte bisher publizierte Studie zum Zervixbefall (*Watanabe et al., 2010*) zeigt, dass im Gegensatz zu früheren Annahmen ein Befall der Parametrien nur in Einzelfällen vorliegt, allerdings bei 93% der Stadium-II-Fälle mehr als eines der folgenden zusätzlichen Risikokriterien: - Infiltration von mehr als 50% des Myometriums, - retroperitonealer pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall, - Ovarialmetastasen, - positive Peritonealzytologie, Lymphgefäßinvasion (LVSI); **im Stadium II ist somit auf jeden Fall ein Lymphknoten-Staging indiziert**
  - *Resektion der Parametrien* (radikale Hysterektomie) ist nur bei klinisch zervixüberschreitenden Karzinomen (siehe Wichtigkeit der präoperativen digital rektalen Parametrium-Beurteilung und intraoperativen abdominellen Parametrienpalpation) zur kompletten Tumorentfernung indiziert
- **Omentektomie** ist nur bei serösen Endometriumkarzinomen, nicht aber bei klarzelligen oder entdifferenzierten Karzinomen oder bei Karzinosarkomen (MMMT) indiziert (*Colombo et al., 2016*).
- **Lymphknoten-Staging (Lymphadenektomie und Sentinel-Lymphknoten Konzept):**
  - *Eine systematische Lymphadenektomie* (vollständige pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zum Abgang der linken Nierenvene) ist bei unauffälligem Lymphknotenstatus eine Staging- und keine therapeutische Maßnahme (*Kitchener et al., 2009*); kein Überlebensvorteil in einer Cochrane-Analyse (*May et al., 2010*) – eine laufende prospektiv-randomisierte Studie der deutschen AGO (ECLA-Trial) wird versuchen, diese These endgültig zu klären. Die Sinnhaftigkeit einer Lymphadenektomie als Staging-Prozedur liegt demnach in der Festlegung der späteren adjuvanten Therapie (siehe FIGO-Stadium IIIc und Indikation zur Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie).
  - *Die Indikation zum Lymphknoten-Staging* ist im Stadium I bei Intermediate-, Intermediate-High- und High-Risk-Fällen (*siehe 5.3.*) sowie im FIGO-Stadium II (= High-Risk) gegeben (durch präoperative und intraoperative histologische Untersuchung festgestellt).
  - An sich ist eine vollständige systematische Lymphadenektomie laut der FIGO noch Bestandteil des operativen Stagings. Dennoch hat sich das *Sentinel-Lymphknoten-Konzept*, auch bei derzeitigem Fehlen einer Level-I-Evidenz, in den letzten Jahren im Routinealltag zusammen mit der primär laparoskopischen Vorgangsweise bei allen Frühstadien durchgesetzt. Die Detektionsraten sind bei der Indozyanin-Grün-Markierung am besten und somit ist zur Detektion eine Infrarot- oder Laserkamera vonnöten. Der Farbstoff wird in 4 Portionen zu je 0,5 ml bei 9:00 und 15:00 jeweils oberflächlich (1–2 mm) und tief (1 cm) in die Portio injiziert (*Rossi et al., 2017*). Die beidseitig entfernten Sentinel-LK sollen am Gefrierschnitt untersucht werden, um festzustellen, ob es sich um LK-Gewebe handelt. Gelingt die Darstellung einseitig oder beidseitig nicht, ist bei Intermediate-, Intermediate-High- und High-Risk-Fällen wie bisher eine systematische Lymphadenektomie durchzuführen.

- Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, *bei allen* präoperativ histologisch verifizierten Endometriumkarzinomen eine beidseitige Entfernung der Sentinel-Lymphknoten durchzuführen, da es nicht so selten zu einer „Up-Graduierung“ von Low-Risk-Fällen in der endgültigen Histologie kommen kann.
- *Klinisch auffällige LK* sind im Sinne eines Debulkings immer zu entfernen und im Gefrierschnitt histologisch zu untersuchen; bestätigt sich Befall, sind alle weiteren vergrößerten und suspekten LK zu entfernen.
- *Wird ein Tumorbefall bei einem der Sentinel-LK in der endgültigen Histologie* (pathologisches Ultra-Staging) festgestellt, ist keine Komplettierung der Lymphadenektomie notwendig. Es kommt lediglich zu einem Up-Staging zu einem FIGO-Stadium IIIc 1 oder 2, was allerdings zu keinen operativen therapeutischen Konsequenzen (Komplettierungs-OP) führt (*Khouri-Collado et al., 2016*) (Befall der paraaortalen LK bei bis zu 7,5% bei G2-Tumoren bzw. bis 30% bei G3-Tumoren).
- *Pathologisches Ultra-Staging*: Es ist darauf hinzuweisen, dass das Ultra-Staging an den gewonnenen Lymphknoten einen essenziellen Bestandteil des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts darstellt und von den zuständigen Patholog:innen einzufordern ist. Hierbei wird jeder der zur histologischen Untersuchung eingesandten Sentinel-Lymphknoten in multiplen, genau festgelegten Schnittstufen systematisch aufgearbeitet und durch mehrere Pankeratin-IHC-Untersuchungen komplettiert, um auch einen minimalen Tumorbefall des Sentinels zu diagnostizieren.
- *Minimaler Tumorbefall (Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen)* – Definition: Mikrometastasen > 0,2 mm bis ≤ 2 mm, isolierte Tumorzellen ≤ 0,2 mm: Bei Mikrometastasen ist eine adjuvante Therapie indiziert. Bei isoliertem Tumorzell-Befall ist im Prinzip auf eine adjuvante Therapie zu verzichten, es sei denn, es besteht ein substanzialer LVSI, ein Grad-3-Tumor oder eine sehr tiefe myometrane Infiltration (*Bogani et al., 2019*).

### 6.3. Primäre Radiotherapie

- **Ultima Ratio** bei wirklich inoperablen Patientinnen in Form einer kombinierten perkutanen und intrakavitären Radiotherapie (alleinige intrakavitäre Therapie nur bei kleinen Tumoren und relevanten Kontraindikationen gegen eine Perkutanbestrahlung im absolut palliativen Setting).

### 6.4. Primäre Chemotherapie

- **Dem Stadium FIGO IV (insbesondere IVb) vorbehalten** (palliative Situation).
- **In Einzelfällen** zusätzliche operative Entfernung des Uterus zur Blutstillung und intraabdominales Debulking.
- **Auch im FIGO-Stadium IVa** kann u. U. eine palliative „neoadjuvante“ Chemotherapie (Schemata *siehe 6.7. Rezidivtherapie*) eine Operabilität erzielen.

### 6.5. Adjuvante Therapie

#### 6.5.1. Allgemeine Aspekte

- **Adjuvante Chemotherapie:** Die GOG-122-Studie (*Randall et al., 1995*) untersuchte Fälle im FIGO-Stadium III und IV und verglich eine Kombination von Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> plus Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, q21, 7 Zyklen gefolgt von 1 Zyklus Cisplatin-Monotherapie mit einer Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy in 20 Fraktionen plus 15 Gy perkutaner Beckenbestrahlung. Im Falle unbekannter oder positiver paraaortaler Lymphknoten erfolgte zusätzlich eine paraaortale Boost-Bestrahlung.

Ergebnis: deutlicher Vorteil für die Chemotherapie (PFS: 59% vs. 46%; und auch im OS: 70% vs. 59%). Allerdings war nur ein Teil der Patientinnen lymphadenektomiert. Es ist somit für diese Gruppe die alleinige adjuvante Chemotherapie einer alleinigen Radiotherapie möglicherweise vorzuziehen. Individuelle Begleitumstände wie z. B. das Alter der Patientinnen (verminderte myeloische Reserve) sind als limitierend zu beachten. Zwischenzeitlich hat sich die Kombination aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 m<sup>2</sup> als dem Cisplatin/Doxorubin-Schema gleichwertig durchgesetzt.

- **Adjuvante Radiochemotherapie:** Die NSGO-NC-9501/EORTC-55991-Studie (Hogberg *et al.*, 2007) verglich bei 382 Patientinnen in den Stadien I bis III eine alleinige adjuvante Radiotherapie mit einer sequenziell verabreichten Radiochemotherapie (d. h. 4 Zyklen Chemotherapie nach Abschluss der Radiotherapie, wobei verschiedene Schemata appliziert werden konnten: Cisplatin/Doxorubicin bzw. Epirubicin oder Paclitaxel/Carboplatin oder Paclitaxel/Carboplatin/Doxorubicin oder Paclitaxel/Carboplatin/Epirubicin). Ergebnis: Vorteile für die sequenzielle Radiochemotherapie im 5-Jahres-Gesamtüberleben (82% vs. 74%) und im progressionsfreien Überleben (83% vs. 74%) – allerdings nur für Typ-I-Karzinome und nicht für Typ-II-Karzinome. Da bei weniger als der Hälfte der Patientinnen ein adäquates LK-Staging durchgeführt wurde, ist der Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie bei Patientinnen mit optimalem Lymphknoten-Staging und negativen Lymphknoten bei Karzinomen ab einem Intermediate-Risk durch diese Studie nicht zu belegen (Hogberg *et al.*, 2008; Kong *et al.*, 2007).

In einer Post-hoc-Analyse der PORTEC-3-Studie (Inklusionskriterien: FIGO-Stadium I Grad 3; Stadien II und III sowie seröse und klarzellige Karzinome) gelang es, Überlebensvorteile (OS und Event-freies Überleben) durch eine adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie festzustellen. Dabei wurden die größten Vorteile für Karzinome im Stadium III und bei serösen Karzinomen festgestellt. Der Radiochemotherapie-Arm der PORTEC-3 bestand aus der Zugabe von 2 Zyklen Cisplatin-Monotherapie während der Radiotherapie und 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel in klassischer Dosierung 2 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie (de Boer *et al.*, 2019).

Allerdings zeigte die GOG-158-Studie, dass eine adjuvante Radiochemotherapie (nach dem PORTEC-3-Schema) keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Carboplatin-Paclitaxel-Chemotherapie über 6 Zyklen für Karzinome im Stadium III und IV in Bezug auf das DFS aufweisen konnte. Es war zwar durch die Radiochemotherapie die lokale Kontrolle verbessert (Reduktion der Anzahl der Vaginal-, Becken- und paraaortalen Rezidive), allerdings wurde eine signifikant höhere Rate an Fernmetastasen im Radiochemotherapie-Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie festgestellt (Matei *et al.*, 2019).

### 6.5.2. Adjuvante Therapie bei Low-Risk-Karzinomen

- **Empfehlung:** Keine adjuvante Therapie.  
**Begründung:** *Kein Vorteil durch adjuvante Radio-, Chemo- oder endokrine Therapie (Cochrane Database, 2000); im Zweifelsfall ist bei myometraner Infiltration < 50% von G2-Karzinomen eine Brachytherapie der Scheide zu erwägen.*

### 6.5.3. Adjuvante Therapie bei Intermediate-Risk- und High-Intermediate-Risk-Karzinomen

- **Empfehlung** bei optimalem Staging inklusive Sentinel-LK bzw. systematischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie:
  - Brachytherapie bei negativen LK (Stadium I) vor allem bei Patientinnen über 60 Jahren**Begründung:** *Daten der PORTEC-1- (Creutzberg *et al.*, 2000) und PORTEC-2-Studie (Nout *et al.*, 2010) (427 Patientinnen mit Intermediate-High-Risk-Tumoren postoperativ entweder perkutan bestrahlt [46 Gy in 23 Fraktionen] oder vaginale Brachytherapie [21 Gy in 3 Fraktionen oder 30 Gy Low-Dose-*

Rate)]; median 34 Monate Nachbeobachtungszeit; kein Vorteil durch perkutane Bestrahlung; bei Patientinnen über 60 Jahre im Stadium pT1b verbesserte Überlebensrate nach vaginaler Brachytherapie.

#### 6.5.4. Adjuvante Therapie bei High-Risk-(Typ I)-Karzinomen

##### • Empfehlung im FIGO-Stadium I:

- Brachytherapie zur Reduktion der Vaginalrezidive
- Teletherapie des kleinen Beckens kann zur Reduktion lokoregionaler Rezidive erwogen werden

**Begründung:** In MRC-ASTEC- und NCIC-CTG-EN.5-Studien (Blake et al., 2009) (905 Fälle des Stadiums I mit High-Intermediate-Risk-Karzinomen, postoperativ perkutan bestrahlt vs. keine adjuvante Therapie) weder im rezidivfreien noch Gesamtüberleben Vorteil durch Radiotherapie; lediglich verbesserte Rate an Vaginalstumpfrezidiven.

Eine Metaanalyse (Johnson et al., 2007) zeigt durch eine externe Radiotherapie bei Typ-I-Tumoren mit Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums und hohem Malignitätsgrad (FIGO Ib, G3) einen DFS-Vorteil für 10% der Patientinnen (durch Vermeidung lokoregionaler Rezidive);

Die Wertigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei Intermediate- oder High-Risk im Stadium I und II ist gegenwärtig Gegenstand einer randomisierten Phase-III-Studie (ENGOT-EN2-DGCG/EORTC).

- aus molekularer Sicht zeigt eine retrospektive Analyse, dass FIGO Stadium Ib oder II oder Grad 3 endometrioiden Karzinome ausschließlich von einer adjuvanten Radiotherapie in puncto Überleben profitieren, wenn sie einen „MSI high“-Status aufweisen (Kommoss et al., 2019)
- bei POLE-mutierten Karzinomen im FIGO-Stadium I kann laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie 2020 auf jegliche adjuvanten Maßnahmen verzichtet werden (Concin et al., 2020; **siehe Tab. 9**).

##### • Empfehlung im FIGO-Stadium II:

- Indikation zur externen Radiotherapie (plus Brachytherapie-Boost) ist großzügig zu stellen, insbesondere bei Grad-3-Tumoren und/oder eindeutiger substanzialer (= multifokaler) LVSI; bei dieser Konstellation ist auch eine systemische Therapie in Erwägung zu ziehen, da eine multifokale LVSI mit einem hohen Fernmetastasen-Risiko einhergeht (Bosse et al., 2015)
- bei Grad-1- und Grad-2-Karzinomen ohne LVSI könnte eine alleinige Brachytherapie insbesondere bei Patientinnen mit höherer Komorbidität als Alternative angesehen werden

**Begründung:** Bei Patientinnen mit FIGO-Stadium-II-Typ-1-Endometriumkarzinomen führt die externe Radiotherapie unabhängig von der Art der durchgeführten Operation zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben; naturgemäß höchster Benefit bei sog. Hochrisiko-Patientinnen (Colombo et al., 2016); dieses gilt im Besonderen, wenn eine MMR-Defizienz („MSI high“-Situation) besteht (Kommoss et al., 2019). Bei einer mittels IHC festgestellten p53-Überexpression = p53-Abnormalität (abn) im Karzinom ist auf jeden Fall eine Radiochemotherapie in Erwägung zu ziehen (siehe unten) (León-Castillo et al., 2020).

- auch im FIGO-Stadium II ist bei POLE-mutierten Karzinomen auf jegliche adjuvanten Maßnahmen zu verzichten (**siehe Tab. 9**; ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie; Concin et al., 2020)

##### • Empfehlung im FIGO-Stadium III:

- in der Regel Chemotherapie plus Brachytherapie (**Begründung:** Randall-Daten, GOG-122)
- alternativ: Radiochemotherapie (externe Bestrahlung plus Chemotherapie)

**Begründung:** Am häufigsten wird das Stadium III aufgrund positiver Lymphknoten als IIIc1 (pelvin) oder IIIc2 (paraaortal) diagnostiziert; die Chemotherapie dürfte gegenüber der ausschließlichen Radiotherapie besonders bei Tumornachweis außerhalb des Uterus (befallene Lymphknoten) Vorteile bringen. PORTEC-3 zeigt nur im Stadium III ein signifikant besseres Event-freies Überleben durch die Addition einer gleichzeitigen und sequenziellen Chemotherapie zur alleinigen Radiotherapie (siehe oben). Für den Routinealltag ist im FIGO-Stadium III der Vergleich zwischen einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie und einer Radiochemotherapie am wichtigsten. In der das FIGO-Stadium III und IVa sowie alle Typ-II-Karzinome betreffenden, randomisierten GOG-158-Studie, die am ASCO-Meeting 2017 präsen-

tiert wurde, konnte kein Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie gezeigt werden, allerdings war die Rate an Scheiden- und Beckenrezidiven signifikant geringer im Radiochemotherapie-Arm. Im Gegensatz hierzu war die Rate der Fernmetastasierungen im Radiochemotherapie-Arm jedoch signifikant höher als für die klassische Carboplatin/Paclitaxel-Therapie. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die geringere Zytostatika-Gesamtdosis im angewandten Radiochemotherapie-Schema (das gleiche wie im experimentellen Arm der PORTEC-3-Studie) zurückzuführen (Matei et al., 2017).

- in Bezug auf die molekulare Tumorcharakterisierung und die **Auswahl der Therapiemodalität** hat eine weitere explorative Post-hoc-Subanalyse der PORTEC-3-Studie (siehe oben) ergeben, dass jene Karzinome mit einer IHC-festgestellten p53-(abn) die einzige molekulare Gruppe ist, die von einer Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie bezügl. RFS und OS signifikant profitiert, und dass bei den MMR-Defizienten, NSMP oder *POLE*-mutierten Karzinomen eine zusätzliche Chemotherapie zu keinem klinischen Benefit führt (León-Castillo et al., 2020)
- in den seltenen Fällen eines Stadiums III bei *POLE*-mutierten Karzinomen sollte aufgrund der nur geringen zur Verfügung stehenden Daten laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie 2020 auf eine adjuvante Therapie *nicht* verzichtet werden (Concin et al., 2020) (siehe Tab. 9)

### 6.5.5. Adjuvante Therapie bei Typ-II-Karzinomen

- **Empfehlung bei serösen Karzinomen:** Chemotherapie;

dies gilt auch für frühe seröse Karzinome, die das Myometrium nicht infiltrieren.

**Begründung:** Von relevanten Vorteilen durch adjuvante Maßnahmen bezügl. OS ist beim serösen Endometriumkarzinom auszugehen. Eine retrospektive Multicenter-Studie mit 636 Patientinnen mit einem serösen Karzinom im FIGO-Stadium I und II zeigte eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie kombiniert mit einer lokalen Brachytherapie der Scheide (Kurnit et al., 2019).

Eine PORTEC-3-Subgruppen-Analyse der inkludierten serösen Karzinome konnte zeigen, dass diese Subgruppe am meisten von einer Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie profitierte (de Boer et al., 2019).

Cochrane-Review (Humber et al., 2007): unter adjuvanter Radiotherapie Reduktion lokoregionärer Rezidive, aber kein OS-Vorteil.

Frühe seröse Karzinome ohne Infiltration des Endometriums profitieren laut einer retrospektiven Studie mit 1.709 Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie im Sinne einer signifikanten Verlängerung des OS. Eine alleinige Radiotherapie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Nasioudis et al., 2020).

- **alleinige Chemotherapie:** platinhaltige Chemotherapie vor allem in der Kombination von Paclitaxel und Carboplatin über 6 Zyklen; bei Kontraindikation alternativ Cisplatin + Anthrazyklin
- **Radiochemotherapie:** PORTEC-3-Schema

- **Klarzellige Karzinome:** Besonders für die klarzelligen Karzinome des Subtyps NSMP (ca. 50% ohne p53-[abn] in der IHC) lässt sich eine prognostische Risikoabschätzung aufgrund der sehr geringen Daten kaum durchführen (Concin et al., 2020) und somit ist eine Vorhersage des Benefits einer adjuvanten Therapie, mit welcher Modalität auch immer, zum gegebenen Zeitpunkt unmöglich. Derzeit werden diese Fälle meistens mit einer Chemotherapie oder seltener mit einer Radiochemotherapie behandelt.

### 6.5.6. Adjuvante Therapie bei nicht optimaler Primäroperation

- **Empfehlung:** In Fällen mit fehlender Adnexektomie und/oder fehlender oder nicht gelungener Sentinel-Markierung und fehlender oder inkompletter Lymphadenektomie bei Intermediate- oder Intermediate-High- bzw. High-Risk-Tumoren (z. B. Zufallsbefund bei vaginaler Hysterektomie) sollte das operative Staging je nach Situation in einer Zweitoperation komplettiert werden. Ist diese nicht möglich oder erwünscht, ist bezüglich der adjuvanten Therapie folgendes Vorgehen indiziert:
  - *Intermediate- + Intermediate-High-Risk-Fälle ohne LVSI:* Brachytherapie der Scheide
  - *Intermediate- + Intermediate-High-Risk-Fälle mit LVSI:* Teletherapie des kleinen Beckens
  - *High-Risk-Fälle (FIGO-Stadium I und II):* Teletherapie des kleinen Beckens bzw. immer häufiger Radiochemotherapie; insbesondere beim Stadium II Grad 3 oder LVSI sollte zusätzlich eine sequenzielle Chemotherapie in klassischer Dosis über 6 Zyklen in Betracht gezogen werden
- **Begründung:** *Bei jeder Form einer diagnostizierten LVSI besteht ein erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung. Dieses ist bei einer multifokalen LVSI mit einer HR von 3,6 höher als bei einer fokalen LVSI mit einem HR von 2,4 (Bosse et al., 2015). Diese Risikoabschätzungen sollen neben dem Alter und den Komorbiditäten der Patientin in die Therapieentscheidung einfließen.*

## 6.6. Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Endometriumkarzinoms

- **Lokal fortgeschrittene Fälle** sind sehr individuell zu behandeln, wobei meist interdisziplinäre Therapiekonzepte als Kombination einzelner Therapiemodalitäten (Chirurgie und/oder systemische Therapie und/oder Strahlentherapie) zum Tragen kommen.
- **Im metastasierten Setting** steht naturgemäß die platinhaltige oder anthrazyklinhaltige Polychemotherapie im Vordergrund. Hier gilt als belegt, dass eine Carboplatin-Paclitaxel-Kombination einer Dreierkombination Cisplatin-Paclitaxel-Doxorubicin onkologisch ebenbürtig, aber besser verträglich ist (Miller et al., 2020). Falls keine Kontraindikationen bestehen, kann eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab (als Off-Label Use) zu der Carboplatin-Paclitaxel-Therapie hinzugefügt und als Maintenance-Therapie bis zum Progress weitergeführt werden (Lorusso et al., 2019).  
Präliminäre Daten der sog. RUBY-Studie dürften darauf hinweisen, dass der Zusatz des PD-1-Inhibitors Dostarlimab zur Carboplatin-Paclitaxel-Therapie, gefolgt von einer Dostarlimab-Erhaltungstherapie bis zu 3 Jahren, zu Überlebensvorteilen führen, insbesondere bei fortgeschrittenen und metastasierten Karzinomen mit MMRd. Diese Therapie ist derzeit noch nicht zugelassen, könnte aber in geraumer Zeit zu einer neuen und wichtigen Therapieoption werden.

## 6.7. Rezidivtherapie

### 6.7.1. Allgemeine Aspekte zum Rezidiv

- **70–90% in den ersten 3 Jahren nach Primärtherapie** (17% in der Vagina bzw. am Vaginalstumpf, 32% im kleinen Becken, 51% als Fernmetastasen [besonders Lunge]).
- **Überwiegender Teil symptomatisch:** Blutung aus Vagina, Enddarm oder Blase; Schmerzen (im Becken, Abdomen, Hüften, Rücken); Husten, Kurzatmigkeit oder Beinschwellung. Diese Hinweiszeichen sind abzuklären!

### 6.7.2. Therapie des Lokalrezidivs

- **Bei gut resezierbaren Rezidiven** chirurgische Therapie. Eine R0-Resektion ist auf jeden Fall anzustreben. Bei Bedenken und wenig Aussicht auf R0-Resektion ist gleich eine Strahlentherapie einer chirurgischen Therapie vorzuziehen.

- **Bei Inoperabilität** (Lokalisation bzw. hohe Komorbidität und häufig Non-in-sano-Resektion) Radio-Teletherapie.
- **Ist weder OP noch Radiotherapie möglich:** Palliative Systemtherapie (Chemotherapie, endokrine Therapie).

### 6.7.3. Therapie isolierter Rezidive am Vaginalstumpf

- **Kurative Therapie zugänglich:** Ist bereits eine adjuvante Radio-Teletherapie erfolgt und liegt nach Ausschluss einer Fernmetastasierung (PET-CT) ein kurativer operativer Ansatz vor, kann hier eine radikale Resektion (vordere und/oder hintere Exenteration) erfolgen (bei R0-Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von 40%).
- **Umschriebene Rezidive am Scheidenende:** Wurde keine adjuvante Radiotherapie durchgeführt, sollte primär eine externe Teletherapie des kleinen Beckens durchgeführt werden, je nach Größe (geringe Chancen einer totalen Tumorclearance durch die Strahlentherapie) kann eine Rezidivresektion mit nachfolgender Bestrahlung erwogen werden.
- **Wenn operative Entfernung nicht möglich** oder zu mutilierend, ist die alleinige Radiotherapie eine probate Alternative (Langzeit-Remissionen damit möglich).
- **Bei inoperablem Befund und erfolgter adjuvanter Radiotherapie** Brachytherapie (Spickung) zu erwägen.
- **Multimodale Strategien** mit „neoadjuvanter“ Chemotherapie oder Radiotherapie vor einer chirurgischen Resektion bzw. Exenteration bei selektierten Patientinnen.

## 6.8. Palliative Systemtherapie

- **Indiziert**, wenn in der Rezidivsituation oder bei Vorliegen von Metastasen weder eine Operation noch eine Radiotherapie möglich sind. In diesen Situationen kann in der Second-Line-Behandlung besonders bei „MSI high“-Tumoren auch auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zurückgegriffen werden. Bei Mikrosatelliten-stabilen Tumoren besteht in klinischen Studien in der Second- oder Third-Line-Therapie die Möglichkeit einer Kombination dieser Immuntherapie mit Multikinase-Inhibitoren (z. B. Lenvatinib); für diese Kombination liegt in genau dieser Situation seit November 2019 eine FDA-Zulassung vor.

### 6.8.1. Palliative Chemotherapie

- **Kombination Carboplatin/Paclitaxel** als Standard (GOG-209-Studie: *Miller et al., 2012; Miller et al., 2020*). Auch in dieser Situation wird diese Therapie in Zukunft – je nach Zulassung – durch den PD-1-Inhibitor Dostarlimab, sowohl konkomitant zur Chemotherapie als auch als Erhaltungstherapie, komplementiert werden können.
- **Einzelsubstanzen** wie Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin mit Responderaten zwischen 21 und 36 % (medianes OS nur zwischen 7 und 9,5 Monaten).
- **Auswahl hinsichtlich der Toxizität** in der Palliativsituation besonders kritisch zu treffen.

### 6.8.2. Palliative endokrine Therapie

- **Indiziert**, wenn Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie bei Rezidiven oder Metastasen ausscheiden.
- **Gestagene** (z. B. 200 mg Medroxyprogesteronazetat/d) bei Progesteronrezeptor-positiven Karzinomen (meist Typ I), Ansprechrate bis zu 40%; häufig thromboembolische Komplikationen.
- **Weiters:** Aromataseinhibitoren, Tamoxifen weniger geeignet (Ansprechrate von 10%); besser: Fulvestrant (nur östrogenantagonistische Effekte am Endometrium); GnRH-Analoga (Ansprechen 11%).
- **Kombination von endokriner Therapie mit Chemotherapie** ohne Vorteil vs. alleiniger Chemo.

**Anzeige**

### 6.8.3. Palliative molekulare oder biologische Therapien

- **Gegenwärtig außerhalb von Studien noch kein Stellenwert** bei rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom.
- **Evtl. Salvage-Therapie** mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus in Kombination mit Aromatasehemmer und Metformin (Ansprechraten um 50%).
- **Oben erwähnte Ansätze einer Immuntherapie** mit sog. Immuncheckpoint-Inhibitoren (Anti-PD-1; Anti-PD-L1); haben in der Second-Line-Therapie eine FDA-Zulassung bei Neoantigen-reichen Karzinomen mit Defekten des Mismatch-Repair-Mechanismus (siehe „MSI high“; Lynch-Syndrom).
- Nach durchgeführter Chemotherapie ist **bei progredienten Nicht-„MSI high“- bzw. MMR-defizienten Karzinomen**, bei denen weder eine operative Behandlung noch eine Strahlentherapie in Frage kommen, eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib durch die FDA zugelassen. Laufende Studien überprüfen, ob diese Kombination unabhängig vom MS-Status und histologischen Subtyp beim fortgeschrittenen und rezidivierten Endometriumkarzinom in der Primärtherapie der klassischen Chemotherapie überlegen ist.

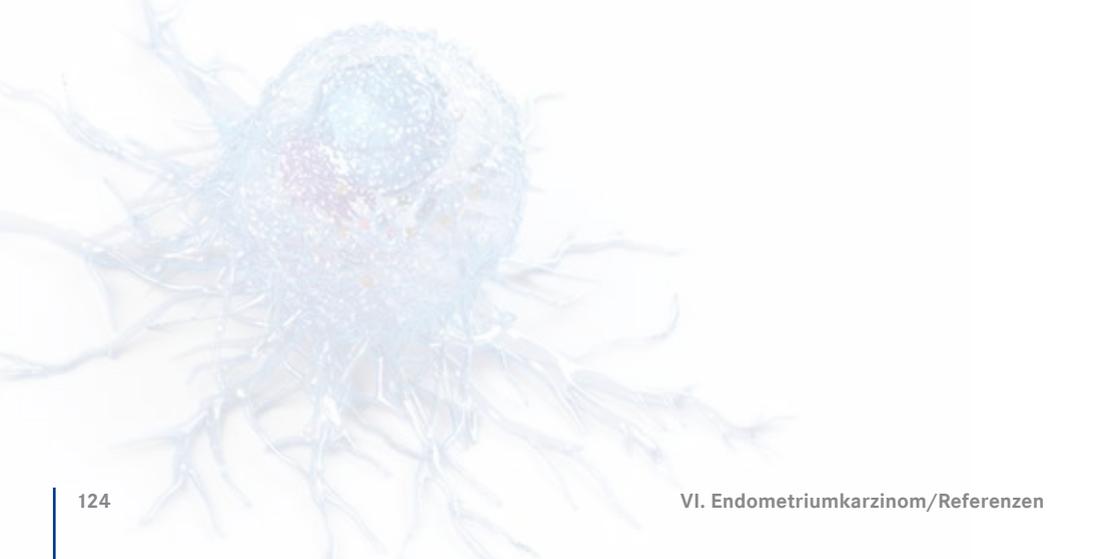
## 7. PROGNOSE

- **Folgende unabhängige Prognosefaktoren** sind bisher bekannt:
  - Stadium (im Rahmen der Primäroperation gesicherte Tumorausbreitung inklusive LK-Befalls)
  - histologische Entität (Typ-II-Karzinome: schon bei geringem myometranen Befall rasch Lymph- und Gefäßbahninvasion und früh Adnex- bzw. Fernmetastasen)
  - Differenzierungsgrad
  - primärer Tumordurchmesser
  - Rezeptorstatus
  - molekulare Klassifizierung laut TCGA (*Kandoth et al., 2013*) (**siehe Tab. 9**).
  - ethnischer Hintergrund (afrikanischer Hintergrund mit höherem Risiko für undifferenzierte und Typ-II-Tumoren vs. Kaukasierinnen)
- **LVSI (Lymphovascular Space Involvement)**: Fokaler (solitärer) und vor allem der multifokale Lymphgefäßbefall erhöhen sowohl das Lokalrezidiv- als auch das Fernrezidiv-Risiko
- **Vermeehrt auch Hinweise auf Alter > 60 Jahre** als negativer Prognosefaktor.

Zur **NACHSORGE** siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)

- Aslan D.L., Crapanzano J.P., Harshan M., Erroll M., Vakil B., Pirog E.C.: The Bethesda System 2001: recommendation for reporting of benign appearing endometrial cells in Pap tests of women age 40 years and older leads to unwarranted surveillance when followed without clinical qualifiers. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (1): 86-93
- Baak J.P., Mutter G.L., Robbey Set al.: The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103: 2304-12
- Baek J.S., Lee W.H., Kang W.D., Kim S.M.: Fertility-preserving treatment in complex atypical hyperplasia and early endometrial cancer in young women with oral progestin: Is it effective? *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59 (1): 24-31. doi: 10.5468/ogs.2016.59.1.24
- Beal H.N., Stone J., Beckmann M.J., McAsey M.E.: Endometrial cells identified in cervical cytology in women > or = 40 years of age: criteria for appropriate endometrial evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (6): 568.e1-5; discussion 568.e5-6
- Ben-Arie A., Goldchmit C., Laviv Y., Levy R., Caspi B., Huszar M., Dgani R., Hagay Z.: The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115 (2): 206-210
- Ben-Arie A., Tamir S., Dubnik S., Gerner O., Ben Sushan A., Dgani R., Peer G., Barnett-Griness O., Lavie O.: Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (4): 813-819
- Blake P., Swart A.M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M.K., Armos C., Quian W. (ASTEC/EN.5 Study Group): Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9658): 137-46
- Bogani G., Murgia F., Ditto A., Raspagliesi F.: Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 676-683
- Bosse T., Peters E.E., Creutzberg C.L., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Mens J.W. et al.: Substantial lympho-vascular space invasion (LTVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1742-50
- Cochrane Database, Syst Rev 2000; (2): CD001045
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Mirza M.R., Sessa C., ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (1): 16-41
- Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D. et al.: ESGO/ESTR/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 0: 12-39
- Courneya K.S., Karvinen K.H., Campbell K.L., Pearcey R.G., Dundas G., Capstick V. et al.: Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 422-430
- Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper C.P., Lybeert M.L., Jobsen J.J., Wárlám-Rodenhuis C.C., De Winter K.A., Lutgens L.C., van den Bergh A.C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: a multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355 (9213): 1404-1411
- de Boer S.M., Powell M.E., Mileschkin L., Katsaros D. et al.: Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273-1285
- Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brölmann H.A., Heintz A.P.: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72
- Egle D., Griesemann B., Zeimet A.G., Müller-Holzner E., Marth C.: Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (3): 286-92
- Fader A.N., Roque D.M., Siegel E., Buza N., Hui P., Abdelghany O. et al.: Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/*neu*. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2044-2051
- Ferguson S.E. et al.: Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 322-326
- Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2159-2166
- Fleming G.F., Filiaci V.L., Bentley R.C., Herzog T., Sorosky J., Vaccarello L., Gallion H.: Phase III randomized trial of doxorubicin plus cisplatin versus doxorubicin plus 24 h paclitaxel plus filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Ann Oncol* 2004; 15 (8): 1173-1178
- Fotopoulou C., Kraetschell R., Dowdy S., Fujiwara K., Yaegashi N., Laruso D., Casado A., Mahner S., Herzog T.J., Kehoe S., Vergote I., Miller D.S., Marth C., Fujii S., Sehouli J.: Surgical and systemic management of endometrial cancer: an international survey. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (4): 897-905
- Franchi M., Ghezzi F., Melpignano M. et al.: Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 357-63
- Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K.: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (4): 266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011
- Gehrig P.A., Van Le L., Olatidoye B., Gerads J.L.: Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86 (10): 2083-2089
- Gull B., Carlsson S., Karlsson B., Ylöstalo P., Milsom I., Granberg S.: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post-menopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 509-515
- Haltia U.-M., Bützow R., Leminen A., Loukovaara M.: FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol* 2014; 25 (1): 30-35
- Havrilesky L.J., Cragun L.M., Calingaert B., Alvarez Secord A., Valea F.A., Clarke-Pearson D.L., Berchuck A., Soper J.T.: The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (2): 401-405
- Hogberg T., Rosenber P., Kristensen G. et al.: A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9505/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007; 25: 247s
- Hogberg T.: Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20 (6): 463-9
- Humber C.E., Tierney J.F., Symonds R.P., Collingwood M., Kirwan J., Williams C., Green J.A.: Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane Collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 409-420
- Johnson N., Cornes P.: Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007; 114: 1313-20
- Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R. et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network. Nature* 2013; 497: 67-73
- Khoury-Collado F., St. Clair C., Abu-Rustum N.R.: Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* 2016; 21: 461-466
- Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., Amos C., Parmar M.K. & ASTEC study group: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009; 373 (9658): 125-36
- Kommoss S., Reijnen C., Küsters-Vandeveldel H.V.N., Prinsen C. et al.: Mismatch repair deficiency as a predictor of adjuvant radiotherapy response in endometrioid endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15\_suppl): 5586
- Kommoss S. et al.: Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29 (5): 1180-1188
- Kong A. et al., Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD003916
- Korczynski J., Jesionek-Kupnicka D., Gottwald L., Piekarski J.: Comparison of FIGO 1989 and 2009 Recommendations on Staging of Endometrial Carcinoma: Pathologic Analysis and Cervical Status in 123 Consecutive Cases. *International Journal of Gynecological Pathology* 2011; 30 (4): 328-334
- Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J.: The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *CA Cancer J Clin* 1985; 56: 403-12
- Kurnit K.C., Pedra Nobre S., Fellman B.M., Iglesias D. et al.: A comparison of adjuvant therapy approaches for patients with early-stage uterine serous carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15\_suppl): 5517
- Kwon J.S., Francis J.A., Qiu F. et al.: When is a pathology review indicate in endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1124
- Lacey J.V. Jr., Sherman M.E., Rush B.B. et al.: Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 788-92
- Lambrou N.C., Gomez-Martin O., Mirhashemi R., Beach H., Salom E., Almeida-Parra Z., Penalver M.: Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 93 (3): 653-58
- Leitao M.M. Jr., Kehoe S., Barakat R.R. et al.: Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 244-48

- León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E., Mileskin L.R. et al.: Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38 (29): 3388–3397
- Lindauer J., Fowler L.M., Manolitsas T.P., Copeland L.J., Eaton L.A., Ramirez N.C., Crohn D.E.: Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003; 91 (3): 547–551
- Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N., Pignata S. et al.: Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 – A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 406–412
- Matei D., Filiaci V., Marcus E Randall M.E., Mutch D. et al.: Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2317–2326
- Matei D., Filiaci V., Randall M. et al.: A randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally debulked, advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 5505
- May K., Bryant A., Dickinson H.O., Kehoe S., Morrison J.: Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub2
- Miller D., Filiaci V., Fleming G., Mannel R., Cohn D., Matsumoto T. et al.: Randomized phase III noninferiority trial of first-line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 771
- Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S., Cohn D.E. et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020; 38 (33): 3841–3850
- Nasioudis D., Roy A.G., Ko E.M., Cory L. et al.: Adjuvant treatment for patients with FIGO stage I uterine serous carcinoma confined to the endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30 (8): 1089–1094
- Nout R.A., Smit V.T., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W., Slot A., Kroese M.C., van Bunnigen B.N., Ansink A.C., van Putten W.L., Creutzberg C.L.; PORTEC Study Group: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375 (9717): 816–23
- Parslow M., Lifegaard Ø., Klintrop S., Pedersen B., Jønsson L., Eriksen P. S., Ottesen B.: Risk factors among young women with endometrial cancer: A Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23–29
- Pecorelli S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol and Obstet* 2009; 105: 103–104
- Pristauz G., Bader A.A., Regitnig P., Haas J., Winter R., Tamussino K.: How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2009; 115 (1): 12–17
- Randall M.E., Spirtos N.M., Dvoretzky P.: Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III); Gynecologic Oncology Group Study No. 122. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 19: 13–5
- Ronnett B.M., Kurman R.J.: Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the female genital tract. Editor: Robert J. Kurman, Fifth Edition 2002. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
- Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalicci J. et al.: A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–392
- Silverman M.B., Roche P.C., Kho R.M., Keeney G.L., Li H., Podratz K.C.: Molecular and cytogenetic pretreatment risk in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77 (1): 1–7
- Smith-Bindman R., Weiss R., Feldstein V.: How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 558
- Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand: Stand 02.10.2015)
- Thippen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Malfetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Liao S.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 1; 22 (19): 3902–3908
- Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. et al.: Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 160–67
- Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., Lim P.C., Burke J.J.2nd, Alberts D., Curtin J.: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 Feb; 106: 812–819
- Watanabe Y., Satou T., Nakai H., Etoh T., Dote K., Fujinami N., Hoshiaki H.: Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (5): 1027–34
- Wright T.C. Jr., Massad S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D., for the 2006 American society for Colposcopy and Cervical Pathology – sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct; 346–355
- Zeimet A.G., Mori H., Petru E., Polterauser S., Reinthaller A., Schauer, C. et al.: AGO Austria recommendation on screening and diagnosis of Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296 (1): 123–127
- Zeimet A.G., Reimer D., Huszar M., Winterhoff B., Puistola U., Abdel-Azim S., Müller-Holzner E., Ben-Arie A., van Kempen L.C., Petru E. et al.: L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1142–1150



# Uterussarkome

**Kapitelverantwortlich und Autoren:** Edgar Petru, Alain Zeimet

In diesem Kapitel werden die eigentlichen Sarkome des Uterus, das Leiomyosarkom, das undifferenzierte Sarkom, das endometriale Stromasarkom sowie das Adenosarkom, besprochen. Das Karzinosarkom (früher: maligner Müller'scher Misch tumor), auch maligner, gemischter mesenchymaler Tumor oder maligner, gemischter mesodermaler Tumor genannt, ist monoklonalen epithelialen Ursprungs und gehört zu den entdifferenzierten Endometriumkarzinomen.

## 1. Epidemiologie

- **Inzidenz in Europa:** 0,5/100.000.
- **3–9 %** aller Uterusmalignome.
- **Leiomyosarkome am häufigsten** (ca. 60–70 % aller Uterussarkome); „low-grade“ endometriale Stromasarkome, „high-grade“ endometriale Stromasarkome und undifferenzierte Sarkome jeweils ca. 10 %, Adenosarkome < 5 %).
- **Erkrankungsalter:** 40–60 Jahre (beim Leiomyosarkom median ca. 50 Jahre; beim „high-grade“ endometrialen Stromasarkom und undifferenzierten Sarkom ca. 60 Jahre, beim Adenosarkom im 6. und 7. Lebensjahrzehnt).

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **Vielfach ungeklärt**
- **Frauen afrikanischen Ursprungs**
- **Höheres Lebensalter**
- **Li-Fraumeni-Syndrom** (erblicher Defekt des p53-Tumorsuppressorgens).

## 3. Diagnostik

- **Kein effektives Screening möglich**
- **Meist unerwarteter Befund** nach Hysterektomie.
- **Bildgebende Verfahren** können ein uterines Sarkom nicht sicher ausschließen.
- **Standarduntersuchung vaginaler Ultraschall:** Bei endometrialem Stromasarkom inhomogenes Endometrium, schlechte Abgrenzung gegenüber dem Myometrium; beim Leiomyosarkom meist unterschiedlich echogene Raumforderung der Uteruswand mit bizarrer Innenstruktur und verstärktem Blutfluss.
- **Stellenwert der MRT unklar:** Obwohl häufig durchgeführt, existieren zur MRT-Untersuchung bislang keine validierten wissenschaftlichen Studiendaten (*Sumi et al., 2015*).
- **Computertomografie** des Thorax und des Beckens nach Diagnosestellung eines Uterussarkoms als Stagingmaßnahme empfohlen (*S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021*).

• **Symptome:**

- häufig asymptomatisch
- keine spezifischen Symptome im Vergleich zum Endometriumkarzinom (S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021)
- bei 2/3 der Patientinnen Blutungsstörungen in der Prä-, Peri- und Postmenopause (dennoch stellt die Hysteroskopie/Kürettage kaum ein probates diagnostisches Tool für das Leiomyosarkom dar, während die Diagnose eines Stromasarkoms und Adenosarkoms hiermit durchaus gestellt werden kann)
- Unterbauchschmerzen
- „rasch wachsendes Myom“ in der Postmenopause
- bei primärer Fernmetastasierung selten Atemnot, Husten und Oberbauchbeschwerden

## 4. Histologie

• **Leiomyosarkom:**

- Auftreten solitär oder in Kombination mit Leiomyomen
- bei 2/3 der Fälle intramural, seltener submukös oder subserös
- Lokalisation zu 95% im Corpus und zu 5% in der Cervix uteri
- makroskopisch auf der Schnittfläche grau-weiß, weich, fischfleischartig, ausgeprägte Koagulationsnekrosen, Einblutungen, evtl. myxoid-zystisch
- histologisch Tumorzellnekrosen, ein hoher Grad der zellulären Atypie und ein hoher Mitoseindex (> 10 Mitosen pro 10 Gesichtsfeldern mit hoher Vergrößerung [HPF]) für die Diagnosestellung ausschlaggebend (mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein)
- prognostische Aussagekraft von Hormonrezeptoren unklar

**Chirurgisches FIGO-„Staging“ des Leiomyosarkoms und des endometrialen Stromasarkoms des Uterus anhand histopathologischer Befunde**

<b>Stadium I</b>	Tumor auf den Uterus beschränkt
Ia	≤ 5 cm
Ib	> 5 cm
<b>Stadium II</b>	Tumor greift auf das Becken über
Ila	Befall der Adnexe
Ilb	Befall des extrauterinen Beckengewebes
<b>Stadium III</b>	Befall abdomineller Strukturen
IIla	1 Lokalisation
IIlb	> 1 Lokalisation
IIlc	Metastasen in den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
<b>Stadium IV</b>	
IVa	Tumoreinbruch in Harnblase und/oder Rektum
IVb	Fernmetastasen

Tabelle 1

- **Endometriales Stromasarkom (ESS):**
  - „low-grade“ endometriales Stromasarkom (ESS): geringgradige zytologische Atypien, häufige Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren
  - undifferenziertes endometriales Sarkom (früher „high-grade“ ESS): hochgradige zytologische Atypien (*Reich et al., 2007*), sehr selten Expression von Hormonrezeptoren
- **Undifferenziertes Sarkom:**
  - keine Beziehung zum *endometrialen* Stromasarkom
  - hochgradige Zellpolymorphie, als „high-grade“ Tumor einzustufen
  - in der Regel makroskopische Nekrosen
  - sehr mitosenreich
  - destruierendes Wachstum
  - Prognose besonders ungünstig
- **Adenosarkom:**
  - prinzipiell günstige Prognose (Mortalität 10–25%)
  - polypoid schwammartiges Wachstum im Cavum uteri
  - ungünstige Risikofaktoren: tiefe myometrane Invasion, Lymphgefäßinvasion, hochmaligne heterologe Stromakomponente, extrauterine Metastasen, sarkomatöse Überwucherung („sarcomatous overgrowth“)
  - Mortalität beim Adenosarkom mit sarkomatöser Überwucherung bis 75%

## 5. Stadieneinteilung

- FIGO-Staging des Leiomyosarkoms und des endometrialen Stromasarkoms des Uterus *siehe Tab. 1.*
- FIGO-Staging beim endometrialen Stromasarkom und Adenosarkom des Uterus *siehe Tab. 2.*

FIGO-Staging beim endometrialen Stromasarkom und Adenosarkom des Uterus	
<b>Stadium I</b>	Tumor auf den Uterus beschränkt
Ia	Tumor auf Endometrium/Endozervix beschränkt und ohne myometrane Invasion
Ib	≤ 50% myometrane Invasion
Ic	> 50% myometrane Invasion
<b>Stadium II</b>	Tumor greift auf das Becken über
IIa	Befall der Adnexe
IIb	Befall des extrauterinen Beckengewebes
<b>Stadium III</b>	Befall abdomineller Strukturen
IIIa	1 Lokalisation
IIIb	> 1 Lokalisation
IIIc	Metastasen in den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
<b>Stadium IV</b>	
IVa	Tumoreinbruch in Harnblase und/oder Rektum
IVb	Fernmetastasen

Tabelle 2

## 6. Therapie

### 6.1. Chirurgische Therapie

- **Exstirpation des Uterus in toto** im Mittelpunkt (*siehe Tab. 3*).
- **Morcellement des Uterus** bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf Malignität kontraindiziert, da sich hierdurch eine Prognoseverschlechterung ableiten würde.
- **Operatives Vorgehen beim Leiomyosarkom, demn endometrialen Sarkomen sowie dem undifferenzierten Sarkom** *siehe Tab. 3*.
- **Beim Leiomyosarkom zu beachten:**
  - selten Metastasen in die Adnexe (3,5%) und intraperitoneal (5%); eine lymphogene Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten ist ebenso selten (8%) (*Major et al., 1993; Leitao et al., 2004*)
  - die Tumorausbreitung erfolgt am häufigsten hämatogen in die Lunge
- **Bei „low-grade“ endometrialen Stromasarkomen (ESS) zu beachten:** Stellen indolente Tumoren mit der Neigung zu Rezidiven selbst nach Jahrzehnten dar (*Berchuck et al., 1990; Li et al., 2008*).
- **Eine Adnexektomie bei ESS** wird laut der S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021 weder bei „low-grade“ oder „high-grade“ ESS noch bei der prä- oder postmenopausalen Patientin empfohlen, da keine Effekte auf das Überleben zu erwarten sind. Bei erfülltem Kinderwunsch bzw.

#### Chirurgisches Vorgehen beim Leiomyosarkom, endometrialen Sarkom sowie undifferenzierten Sarkom

	Leiomyosarkom	„Low-grade“ endometria- les Stromasarkom (ESS)	„High-grade“ ESS und undifferenziertes Sarkom
Uterus	komplette Hysterektomie ohne Morcellement		
Adnexe <i>Prämenopause</i>	Belassen der Ovarien möglich ( <i>Giuntoli et al., 2003;</i> <i>Berchuck et al., 1988,</i> <i>Gadducci et al., 1996</i> ) Adnexektomie bds.	Adnexektomie bds. nicht indiziert	Adnexektomie bds. nicht indiziert
<i>Postmenopause</i>		Adnexektomie bds. nicht obligat	Adnexektomie bds. nicht obligat
Lymphadenektomie	nicht bei diagnostisch unauffälligen Lymphknoten		
Isolierte Rezidive/ Metastasen	Prüfung, ob operative oder lokaltherapeutische Maßnahmen indiziert sind	wiederholte Metastasen- resektion kann Tumorkontrolle über Jahre bewirken	

Tabelle 3

#### Anwendung einer adjuvanten Radiotherapie beim Leiomyosarkom und endometrialen Stromasarkom

	Leiomyosarkom	„Low-grade“ endometria- les Stromasarkom (ESS)	„High-grade“ ESS und undifferenziertes Sarkom
Adjuvante Radiotherapie	keine Indikation ( <i>Reed et al., 2008;</i> <i>Giuntoli et al., 2003</i> )	nicht bei R0-Resektion ( <i>Weitmann et al., 2001</i> )	dazu liegen keine wissen- schaftlich validierten Studiendaten vor ( <i>S2k-Leitlinie</i> <i>Uterussarkom 2021</i> )

Tabelle 4

bei der postmenopausalen Patientin ist es allerdings zweckmäßig, eine beidseitige Salpingektomie bzw. eine beidseitige Adnexektomie durchzuführen.

## 6.2. Adjuvante Radiotherapie

- **Randomisierte EORTC-55874-Studie** – adjuvante pelvine Radiotherapie versus keine Radiotherapie beim Uterussarkom (Leiomyosarkom, endometriales Stromasarkom, Karzinosarkom) im Stadium I und II (*Reed et al., 2008* – viel zitierte Studie, aber Vorsicht bei der Interpretation!):
  - pelvine Rezidivrate durch die Radiotherapie signifikant von 24% auf 14% gesenkt ( $p = 0,004$ )
  - diese Reduktion der pelvinen Rezidivrate ist auf einen therapeutischen Effekt der Radiotherapie bei Karzinosarkomen (ad Endometriumkarzinom) zurückzuführen, ein Effekt auf die pelvine Rezidivrate wurde bei den „richtigen“ Sarkomen nicht nachgewiesen!
  - allerdings kein Unterschied beim progressionsfreien und Gesamtüberleben
- **Indikationen zur Radiotherapie** des Leiomyosarkoms und der endometrialen Sarkome **siehe Tab. 4.**
  - in Ausnahmefällen ist bei einer R1- oder vor allem R2-Resektion eine Radiotherapie in Erwägung zu ziehen (*S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021*); aufgrund der geringen Strahlensensibilität dieser Tumoren ist diese Situation jedoch klar eine Domäne der Chemotherapie

## 6.3. Endokrine Therapie

- **Antihormontherapie beim endometrialen Stromasarkom (ESS) („low-grade“):**
  - eine adjuvante Antihormontherapie kann individuell in Abhängigkeit von Risikofaktoren, wie höherem Tumorstadium oder Resttumor, diskutiert werden; Aromatasehemmer (*Leunen et al., 2004*) oder Gestagene (z. B. Medroxyprogesteronazetat) als Optionen
  - von einer Hormonersatztherapie muss aufgrund der Östrogenabhängigkeit des „low-grade“ ESS abgeraten werden (*S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021*)
- **Antihormontherapie beim Leiomyosarkom:**
  - bis zu 40% der Leiomyosarkome exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren (*Leitao et al., 2004*)
  - in Einzelfällen wurde in der Palliativsituation eine Regression von Leiomyosarkom-Rezidiven auf Hormonentzug durch Ovariectomie, Gestagen-Therapie oder Therapie mit Aromatasehemmern beschrieben (*Hardman et al., 2007; Abu-Rustum et al., 1997; Reich et al., 2007*)

## 6.4. Chemotherapie

- **Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie siehe Tab. 5.**
- **Generell ist die Indikation zur adjuvanten Polychemotherapie mit großer Zurückhaltung zu stellen.** Darauf weist auch die Metaanalyse zum Frühstadium des Leiomyosarkoms aus dem Jahr 2019 hin (*Chae et al., 2019*).
- **Die Kombination von Gemcitabin und Docetaxel** (*Hensley et al., 2009 und 2013*) wurde in größeren Serien untersucht und ist akzeptabel verträglich. Eine randomisierte Studie, in der die adjuvante Kombination von Docetaxel und Gemcitabin gefolgt von Doxorubicin mit Observanz verglichen wurde, hat v. a. aufgrund geringer Rekrutierungszahlen ein inkonklusives Ergebnis erbracht (*Hensley et al., 2018*). Somit liegt bislang kein Beweis der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie vor.
- **Tumorrest oder eine R1/R2-Resektion** ist die wichtigste oder fast die einzige Indikation zur Chemotherapie bei Sarkomen des Uterus. Sie ist eher zu erwägen als eine Radiotherapie.

- In der metastasierten Situation stellen sowohl eine Monotherapie mit **Doxorubicin** als auch **Docetaxel + Gemcitabin** wirksame Therapieoptionen dar, wobei die Kombination der Monotherapie in einer Studie nicht überlegen war (*Seddon et al., 2017*). *Doxorubicin-Monotherapie ist als Standard anzusehen.*

In der randomisierten LMS-04-Studie der French Sarcoma Group war die Kombination von **Doxorubicin und Trabectedin über 6 Zyklen gefolgt von Trabectedin allein** als Erhaltungstherapie (bei Progressionsfreiheit bis zu 17 Zyklen) einer gängigen Doxorubicin-Monotherapie in der ersten Therapielinie signifikant überlegen (*Pautier et al., 2022*). Das mediane PFS war mit 12,2 versus 6,2 Mon. deutlich verbessert (HR 0,41), ebenso das Gesamtüberleben (30,5 versus 24,1

### Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie beim Leiomyosarkom, endometrialen Stromasarkom und undifferenzierten Uterussarkom

	Leiomyosarkom	„Low-grade“ endometriales Stromasarkom (ESS)	„High-grade“ ESS und undifferenziertes Sarkom
Adjuvante Chemotherapie	ist nicht indiziert, kann aber in begründeten Fällen in Abhängigkeit von Risikofaktoren, wie höheres Stadium, fraglicher postoperativer Tumorrest, oder rasch zu erwartender Rezidivierung in Betracht gezogen werden ( <i>S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021; Pautier et al., 2013; Hensley et al., 2009 und 2013</i> )	nicht indiziert	kann in speziell begründeten Fällen durchgeführt werden

Tabelle 5

### Mögliche Systemtherapie-Schemata beim endometrialen Stromasarkom (ESS) und undifferenzierten Sarkom mit postoperativem Resttumor oder Fernmetastasen (S2k-Leitlinie Uterussarkom 2015)

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen (vor Chemotherapie-Applikation ausreichende Hydratation mit mindestens 1 l NaCl 0,9% über mehrere Stunden)
Ifosfamid	2 g/m <sup>2</sup> /Tag	i. v.	Tag 1–3	
Mesna	120 mg (Bolus über 15 min), danach 1,5 g/m <sup>2</sup> (über 24 h)	i. v.	Tag 1	
		i. v.	Tag 1–3	
Carboplatin	AUC 6	i. v.	Tag 1	alle 4 Wochen
PEG-liposomales Doxorubicin	40 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	
Ifosfamid	1,5 g/m <sup>2</sup> /Tag	i. v.	Tag 1–5	alle 3 Wochen
Mesna	1,5 g/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. (24-h-Infusion)	Tag 1–5	
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
Trabectedin	1,1 mg/m <sup>2</sup> (3 h)	i. v.	Tag 1	
Trabectedin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1 (24-h-Gabe)	alle 3 Wochen
Anastrozol oder Letrozol	1 mg/Tag 2,5 mg/Tag	p. o. p. o.	täglich	kontinuierlich bis zur Progression; Voraussetzung ist ein Nachweis von Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe

Nach Adaptierung der S2k-Leitlinie Uterussarkom, AWMF-Registernummer 015/074, August 2015

Tabelle 6

Mon.; HR 0,73). Allerdings betrug die Rate febriler Neutropenien trotz standardisierter Prophylaxe mit Pegfilgrastim 24 versus 11 %, jene einer Grad-3–4-Thrombopenie 20 versus 0% und Grad-3–4-Übelkeit/Erbrechen 12 versus 1 %. Doxorubicin/Trabectedin stellt bei Patientinnen mit gutem Karnofsky-Status, intakter Leber- und Nierenfunktion sowie solider Compliance eine vielversprechende Option dar.

- **Mögliche Chemotherapieschemata beim Leiomyosarkom sowie beim endometrialen Stromasarkom bzw. undifferenzierten Sarkom *siehe Tab. 6 und 7.***

## 7. Prognose

- **Tumorstadium** ist wichtigster Prognoseparameter.
- **Prognose des Leiomyosarkoms:**
  - 53–71 % der Leiomyosarkome rezidivieren
  - 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I beträgt 51 %, im Stadium II 25% (*Abeler et al., 2009*)

### Mögliche Systemtherapie-Schemata beim Leiomyosarkom

Schema	Dosierung	Applikationsform	Applikationstag	Intervall, Bemerkungen
<b>(Adjuvant)</b>				
Doxorubicin	75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
Gemcitabin Docetaxel + G-CSF (Filgrastim) oder pegyliertes Filgrastim gefolgt von: Doxorubicin	900 mg/m <sup>2</sup> (90 min) 75(–100) mg/m <sup>2</sup> (60 min) 30–48 Mio. E/Tag 6 mg/Tag 60 mg/m <sup>2</sup>	i. v. i. v. s. c. s. c. i. v.	Tag 1 + 8 Tag 8 Tag 9–15 Tag 9 Tag 1	alle 3 Wochen x 4 Zyklen  alle 3 Wochen x 4 Zyklen
<b>Bei postoperativem Resttumor bzw. Fernmetastasen</b>				
Doxorubicin	75 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1	alle 3 Wochen
Doxorubicin Trabectedin pegyliertes Filgrastim <i>anschließend Erhaltungstherapie: Trabectedin</i>	60 mg/m <sup>2</sup> 1,1 mg/m <sup>2</sup> (3 h) 6 mg/Tag 1,1 mg/m <sup>2</sup> (3 h)	i. v. i. v. s. c. i. v.	Tag 1 Tag 1 Tag 2 Tag 1	alle 3 Wochen (6 Zyklen)  alle 3 Wochen (bis zu 17 Zyklen)
Gemcitabin Docetaxel + G-CSF (Filgrastim) oder pegyliertes Filgrastim	900 mg/m <sup>2</sup> (90 min) 75(–100) mg/m <sup>2</sup> (60 min) 30–48 Mio. E/Tag 6 mg/Tag	i. v. i. v. s. c. s. c.	Tag 1 + 8 Tag 8 Tag 9–15 Tag 9	alle 3 Wochen
Doxorubicin Ifosfamid	60 mg/m <sup>2</sup> 2–3 g/m <sup>2</sup> /Tag	i. v. i. v.	Tag 1 Tag 1–3	alle 3 Wochen
Ifosfamid	2 g/m <sup>2</sup> /Tag	i. v.	Tag 1–3	alle 3 Wochen
Gemcitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> /Tag	i. v.	Tag 1 + 8 + 15	alle 4 Wochen
Trabectedin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1 (24-h-Gabe)	alle 3 Wochen
Pazopanib	800 mg/Tag	p. o.	täglich	kontinuierlich bis zur Tumorprogression

Nach: S2k-Leitlinie Uterussarkom 2021; Seddon et al., 2017; Pautier et al., 2022

Tabelle 7

- Tumorstadium und damit die extrauterine Ausbreitung als wichtigster Prognosefaktor (*Evans et al., 1988; Jones et al., 1995*)
- höheres Alter als negativer Prognosefaktor
- akzidentelles intraoperatives Morcellement prognostisch sehr ungünstig
- **Prognose des endometrialen Stromasarkoms (ESS):**
  - chirurgisches Stadium als wichtigster Prognosefaktor (*Bodner et al., 2001; Chang et al., 1990*)
  - generell weisen ESS eine etwas bessere Prognose als alle anderen Sarkome des Uterus auf, neigen aber zu Spätrezidiven

**Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)**

- Abeler V. et al.: Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970–2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009; 54: 355–364
- Abeler V. et al.: Diagnostic immunohistochemistry in uterine sarcomas: a study of 397 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30 (3): 236–243
- Abu-Rustum N.R. et al.: Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 850–852
- Berchuck A. et al.: Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 845–50
- Berchuck A. et al.: Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60–65
- Bodner K. et al.: Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 160–165
- Brooks S.E. et al.: Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204–208
- Burns B. et al.: Morphologic features of prognostic significance in uterine smooth muscle tumors: a review of eighty-four cases. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 109–114
- Chae S.H. et al.: Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 638–650
- Chan J.K. et al.: Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1210–1215
- Chang K.L. et al.: Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 415–438
- D'Angelo E., Prat J.: Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (1): 131–139
- Demetri G.D. et al.: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced and metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196
- Ducimetière F. et al.: Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6 (8): e20294
- Evans H.L. et al.: Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. *Cancer* 1988; 62: 2239–2247
- FIGO committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104: 179
- Gadducci A. et al.: Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 247–253
- Gadducci A. et al.: The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 129–142
- Garg G. et al.: Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol* 2010; 118: 8–13
- Giuntoli R.L. 2nd et al.: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460–469
- Goff B.A. et al.: Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (1): 105–109
- Hardman M.P. et al.: Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 518–520
- Hensley M.L. et al.: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824–2831
- Hensley M.L. et al.: Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (3): 563–7
- Hensley M.L. et al.: Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119 (8): 1555–61
- Hensley M.L. et al.: Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: A phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3324–3330
- Jones M.W. et al.: Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 243–249
- Kurihara S. et al.: Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1228–38
- Leath C.A. 3rd et al.: A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 630–634
- Leitao M.M. et al.: Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 209–212
- Lee C.H. et al.: 14–3–3 fusion oncogene in high-grade endometrial stromal sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 929–934
- Leitao M.M. et al.: Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004; 101: 1455–1462
- Leunen M. et al.: Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 769–771
- Li N. et al.: Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: A retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 306–311
- Lissoni A. et al.: Conservative management of endometrial stromal sarcoma in young women. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 364–367
- Major F.J. et al.: Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71: 1702–1709
- Malouf G.G. et al.: Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I–II endometrial stromal sarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 2102–2106
- Muss H.B. et al.: Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma: a randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide: a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1985; 55: 1648–1653
- Nordal R.N. et al.: Leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma of the uterus. A survey of patients treated in the Norwegian Radium Hospital 1976–1985. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 110–115
- Okuno S. et al.: Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer* 2002; 94: 3225–3229
- Omura G.A. et al.: A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1240–1245
- Omura G.A. et al.: A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52: 626–632
- Parker W.H. et al.: Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 414–418
- Pautier P. et al.: A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013; 24 (4): 1099–104
- Pautier P. et al.: Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 1425–1431
- Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S. et al.: Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): A randomized, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1044–1054
- Peters W.A. 3rd et al.: Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1015–1020
- Petru E. et al.: Gynecologic Cancer Intergroup (GCGI) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143: 69–74
- Sanfilippo R. et al.: Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcoma: A retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecol Oncol* 2011; 23 (3): 553–6
- Reed N.S. et al.: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–18
- Reed N.S. et al.: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an EORTC Gynaecological Cancer Group study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818
- Reich O., Regauer S. et al.: Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000; 82: 1030–1034
- Reich O., Regauer S. et al.: Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 347–352
- Riopel J. et al.: Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402–406
- Seddon B., Strauss S., Whelan J. et al.: Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1397–1410
- Sumi A. et al.: Assessment of MR imaging as a tool to differentiate between the major histological types of uterine sarcomas. *Magn Reson Med Sci* 2015; 14 (4): 295–304
- Sutton G. et al.: Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996a; 62: 226–229
- Sutton G. et al.: Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996b; 87: 747–750
- Sutton G. et al.: Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 556–559
- S2k-Leitlinie Uterussarkom, AWMF-Registernummer 015/074, April 2021; [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-074.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-074.html)
- Tanner E.J. et al.: High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 27–31
- Wade K. et al.: Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 364–367
- Weitmann H.D. et al.: Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 739–48

# Zervixkarzinom

**Kapitelverantwortlich:** Christoph Grimm

**Autor:innen:** Christoph Grimm, Elmar Joura, Christian Schauer, Alina Sturdza

## 1. Epidemiologie

- **Inzidenz des Zervixkarzinoms:** ca. 8/100.000 Frauen/Jahr.
- **Typisches Erkrankungsalter:** 1. Gipfel 35.–40. Lebensjahr, 2. Gipfel 60.–70. Lebensjahr.
- **70 % Prozent aller Zervixkarzinome** werden durch die HPV-Subtypen 16 und 18 ausgelöst.

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

### 2.1. Allgemein

- **Humanes Papilloma-Virus (HPV):** Persistierende HPV-Infektion als Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms.
  - Risikofaktoren für persistierende HPV-Infektion: HIV-Infektion, Immunsuppression, Nikotinabusus
  - hohe „Clearance“: zirka 80 % aller Frauen erleiden im Lauf ihres Lebens eine HPV-Infektion; in ca. 75 % subklinisch; bei über 80 % aller HPV-Infizierten nach 12 Monaten molekularbiologisch nicht mehr nachweisbar
  - Häufigkeitsgipfel der HPV-Infektion zwischen dem 20. und 25. Lj.
  - HPV-Prävalenz je nach Kontinent zwischen 6,6 % (Europa) und 22,9 % (Afrika)

### 2.2. Primärprävention

- **HPV-Impfung** (gentechnisch hergestellte prophylaktische Totimpfstoffe):
  - gilt als effektiv und sicher (*FUTURE II study group 2007; Paavonen et al., 2007*)
  - persistierende HPV-Infektionen werden durch Impfstoffe gegen die entsprechenden HPV-DNA-Viren in 95–100 % der Fälle verhindert
  - sowohl HPV-induzierte Kondylome als auch Präkanzerosen effektiv durch die HPV-Impfung verhinderbar (*Donovan et al., 2010; Brotherton et al., 2011; Munoz et al., 2009*)
  - kein therapeutischer Effekt, wenn aktuell eine Läsion an der Zervix (z. B. CIN II) besteht
  - nicht indiziert ist vor der HPV-Impfung eine HPV-Virustypisierung der Zervix oder die Bestimmung spezifischer Serum-Antikörpertiter
- **derzeit 2 Impfstoffe in Österreich:**
  - Gardasil®: 4-fach-Impfstoff gegen HPV 6/11/16/18; Aktivimpfstoff der L1-Proteinhülle; Impfschema: 0, 2, 6 Monate; Wirksamkeit dzt. mind. 8 Jahre
  - Gardasil® 9: 9-fach-Impfstoff; 6/11/16/18/31/33/45/52/58; Aktivimpfstoff der L1-Proteinhülle; Impfschema: 0, 2, 6 Monate; soll zusätzlich 4–18 % der HPV-induzierten Karzinome verhindern

- **Zielpopulation:**

- um den höchsten Effekt zu erzielen, möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität („HPV-naiv“) im jungen Lebensalter (9.-12. Lebensjahr) impfen (Details zum Impfprogramm mit einer Übersicht über die Impfangebote in den einzelnen Bundesländern siehe Broschüre „HPV-Impfung gegen Krebs“ der Österreichischen Krebshilfe: <https://www.krebshilfe.net/services/broschueren/broschuere/80>)
- auch junge Frauen bis ca. 25 profitieren – sollten in „Catch-up-Programmen“ geimpft werden
- alle sexuell aktiven Frauen und Männer bis zum 45. Lebensjahr
- Frauen bei Zustand nach Konisation profitieren von einer HPV-Impfung möglichst zeitnah während oder nach der Konisation

- **Besondere Populationen:**

- bei bekannter Schwangerschaft sollte nicht geimpft werden (jedoch keine absolute Kontraindikation)
- keine ausreichende Datenlage zum Nutzen bei Frauen über 45 – daher keine klare Empfehlung dafür, jedoch ebenfalls möglich (es gibt kein medizinisches Alterslimit für die Impfung)

## 2.3. Sekundärprävention

- **Derzeit in Österreich opportunistisches Screening** und kein organisiertes Screening mittels Zytologie (**siehe Tab. 1**); mit Empfehlung zur jährlichen Durchführung einer zytologischen Abstrichkontrolle (in organisiertem Screeningsettings Intervall auf bis zu 3 Jahre erweiterbar).
- **Reduktion der tumorspezifischen Mortalität** durch zytologisches Screening in epidemiologischen Studien gezeigt.
- **Mittlerweile Vielzahl an HPV-Testverfahren** – die gängigsten:
  - Hybrid Capture II®: Hybridisierung der Virus-DNA, Unterscheidung in 13 High-Risk- und 5 Low-Risk-Typen, von der FDA zugelassen, ist derzeit Methode der 1. Wahl
  - Cobas 4800®: DNA-PCR, Nachweis von 14 High-Risk-Typen, darüber hinaus isolierter Nachweis der HPV-Typen 16 und 18, von der FDA zugelassen
- **Organisierte Screening-Programme** mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren, die auf HPV-Testung allein oder HPV-Kotestung mit Zytologie basieren, führen bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind, nach 3 oder 5 Jahren in der zweiten Screeningrunde zu einer signifikant deutlicheren Senkung der Neuerkrankungen an CIN III+ (82/100.000) als Programme, die auf einem alleinigen organisierten zytologischen Screening mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren basieren (159/100.000; RR 0,59) (*ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, SWEDESCREEN*).
- **Jeder suspekter makroskopische Befund an der Portio** sollte mittels Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Biopsie weiterführend abgeklärt werden.

## 3. Diagnostik

### 3.1. Klinische Hinweise

- **Blutungsanomalien:** Kontaktblutungen typischerweise postkoital bzw. Metrorrhagien oder Blutung in der Postmenopause.
- **Fluor** oft bräunlich oder blutig tingiert, häufig übel riechend.
- **Dysurie und Pollakisurie** durch Harnwegsinfekt, Ureterkompression bzw. -infiltration oder Harnblaseninfiltration.

Österreichische Gynäkologische-Zytologie-Nomenklatur 2018 mit Bethesda-Äquivalent

Pap	Textliche Befundwiedergabe Zervixzytologie	Äquivalent: Bethesda 2015
0	<b>Nicht beurteilbar</b>	Unsatisfactory for evaluation
	<b>a) nicht bearbeitet wegen technischer und/oder administrativer Mängel ... (Ursache angeben)</b>	a) Rejected specimen (not processed) because ... (specimen not labelled, slide broken, etc.)
	<b>b) bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen ... (Ursache angeben – siehe Abstrichqualitätskriterien)</b>	b) Fully evaluated, unsatisfactory specimen: Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of ... (obscuring blood, etc.)
I	<b>Normales, altersentsprechendes Zellbild (inkl. Plattenepithelmetaplasie) in gut beurteilbaren und repräsentativen Abstrichen; vermehrte Entzündungszellen ohne Epithelalteration; Atrophie ohne Zytolyse in repräsentativen Abstrichen</b>	Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)
II	<b>Entzündliche (wenn möglich Organismus angeben: Pilze, Trichomonaden, HSV, bakterielle Mischflora etc.), reaktiv/reparative oder degenerative Veränderungen; Hyper- und Parakeratose; tubare Metaplasie; schwangerschafts-assoziierte Zellen; normale Endometriumzellen (nur bei klinischer Angabe postmenopausal oder Frau ≥ 45 Jahre); Bestrahlungs-assoziierte Zellveränderungen; atrophes Zellbild mit Zytolyse</b>	Negative for intraepithelial lesion or malignancy/other (NILM)
	<b>Normales, altersentsprechendes Zellbild, allerdings mit eingeschränkter Abstrichqualität</b>	
III	<b>Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (SIL oder invasives Karzinom nicht auszuschließen)</b>	Atypical squamous cells – undetermined significance (ASC-US)
	<b>Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität; atypische unreife Metaplasie, HSIL oder invasives Karzinom nicht auszuschließen</b>	Atypical squamous cells – cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)
IIID	<b>HPV-assoziierte Zellveränderungen (Koilozyten, Dyskeratozyten)</b>	Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
	<b>Zellen einer niedriggradigen squamösen intraepithelialen Läsion/Neoplasie (LSIL). Optional: Entspricht vormals einer CIN I oder geringgradigen Dysplasie</b>	
IIIG	<b>Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial oder nicht näher zuordenbar) eher proliferativ, reaktiv</b>	Atypical endocervical or endometrial or glandular cells (NOS or specify in comment) (AGC)
	<b>Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial) mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen</b>	Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic (AGC)
IV	<b>Zellen einer hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsion/Neoplasie (HSIL). Optional: Entspricht vormals einer CIN II/III oder mäßiggradigen – hochgradigen Dysplasie</b>	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
	<b>Zellen eines endozervikalen Adenocarcinoma in situ (AIS)</b>	Endocervical AIS

Tabelle 1 weiter auf der nächsten Seite

PAP-Gruppe	Textliche Befundwiedergabe Zervixzytologie	Äquivalent: Bethesda-System 2015
V	<b>Zellen eines (vermutlich) invasiven Plattenepithelkarzinoms</b>	Squamous cell carcinoma
	<b>Zellen eines Adenokarzinoms</b> (wenn möglich spezifizieren: endozervikal oder endometrial oder extrauterin)	Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS)
	<b>Zellen anderer maligner Tumoren</b> (wenn möglich Tumorzelltyp gemäß aktueller WHO-Klassifikation angeben)	Other malignant neoplasms (specify)

Nach: Reich et al., Geburtsh Frauenheilk 2018

Tabelle 1

- **Schmerzen im Beckenbereich, Lumbalgien** (Infiltration des Plexus sacralis, rezidivierende Pyelonephritis durch Harnstau).
- **Obstipation** (durch Rektumkompression bzw. -infiltration).
- **Schwellung einer/beider unteren Extremität/-en** (Lymphstau, Thrombose).
- **Oft asymptomatisch bei Frühstadien**

### 3.2. Abklärung

- **Initial** meist auffälliger Pap-Abstrich und/oder positiver HPV-Test.
- **Danach Abklärung mittels Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Biopsie** zur Diagnose-sicherung; bei nicht aussagekräftiger Biopsie manchmal diagnostische Konisation notwendig.
- **Klinische Untersuchung:** Beschreibung der Tumorausdehnung und -größe, endozervikale Abgrenzbarkeit, Vaginalbefall, Parametrienbefall, Hydronephrose, LK-Metastasen mittels Tastuntersuchung, Abdomen, Nieren, LK-Stationen, Spiegeluntersuchung, bimanuelle Tastuntersuchung, rektale Tastuntersuchung, Vaginalsonografie, Nierenultraschall.
- **Weiterführende Bildgebung:** CT Thorax/Abdomen zur Beurteilung der LK-Stationen, zum Ausschluss von Fernmetastasen und einer Hydronephrose; MRT kleines Becken zur Beurteilung der Tumorgöße, Parametrieninfiltration, Tumorausdehnung; ggf. PET-CT aufgrund der höheren Sensitivität für LK-Befall als CT und MRT.

### 3.3. Rezidiv-/Metastasendiagnostik

- **Die meisten Rezidive** werden in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung diagnostiziert; Rezidive treten insbesondere im Becken auf.
- **Diagnose auf Basis folgender klinischer Hinweise bzw. Untersuchungen:**
  - klinische Symptome (Schmerzen, Blutungen, Fluor, Schwellungen)
  - äußere körperliche Untersuchung (Schwellung des Abdomens, der unteren Extremität bzw. von Lymphknoten, Klopfschmerz der Nierenlager)
  - gynäkologische Untersuchung: sichtbarer und/oder tastbarer Tumor
  - Nierenabklärung (Harnstau): frühe Diagnostik einer Hydronephrose (Rezidiv, Ureterstenose, Ureterstriktur) kann den Funktionsverlust der Niere, der v. a. palliativ-zytostatische Therapie-möglichkeiten beschränken würde, verhindern
  - evtl. SCC-Tumormarker-Erhöhung (Squamous Cell Carcinoma Antigen) beim Plattenepithelkarzinom bzw. CA-125 beim Adenokarzinom
  - CT Thorax/Abdomen oder PET-CT bei Rezidivverdacht
  - MRT des Beckens bei Rezidivverdacht

- wenn möglich histologische Sicherung mittels endozervikaler Kürettage, direkter lokaler Biopsie oder CT-gezielter Biopsie
- Thoraxröntgen bei Rezidivverdacht
- Skelettröntgen, Knochenszintigrafie, MRT bei Verdacht auf Knochenmetastasen

## 4. Histologie

- **Histopathologische Diagnosen und deren klinische Bedeutung *siehe Tab 2.***

Histologische Diagnosen der Malignome der Zervix	
Histologischer Typ	Häufigkeit, Anmerkungen
CIN I (zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- leichte Dysplasie</li> <li>- spontane Rückbildung in ca. 80%</li> <li>- Kontrolle in (3-)6 Monaten</li> </ul>
CIN II (Grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mittelgradige Dysplasie</li> <li>- spontane Rückbildung in ca. 40-60%</li> <li>- Kontrolle in (3-)6 Monaten</li> <li>- bei Persistenz über den Zeitraum von 2 Jahren und in Ausnahmefällen (weitere Kontrollen nicht garantiert) LLETZ als „See and treat“-Maßnahme indiziert</li> </ul>
CIN III (Grad 3): Carcinoma in situ (CIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hochgradige Dysplasie</li> <li>- spontane Rückbildung nur in ca. 20%</li> </ul>
Mikroinvasives Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- keine (!) klinische Diagnose, oft in der Tiefe des Zervikalkanals lokalisiert</li> <li>- mikroskopische Diagnose auf der Basis der Histologie (am besten aus dem Konus nach Resektion im Gesunden!)</li> </ul>
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80% aller Zervixkarzinome (verhornend, nicht-verhornend)</li> <li>- wichtigste Sonderformen v. a. verruköses Karzinom (meist hochdifferenziert, hohe Lokalrezidivneigung)</li> </ul>
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zunehmende Häufigkeit</li> <li>- 12-15% aller Zervixkarzinome</li> <li>- Prognose in einigen Studien ungünstiger als jene beim Plattenepithelkarzinom (z. B. <i>Landoni et al., 1997</i>)</li> <li>- Sonderformen v. a. villoglanduläres Karzinom (günstige Verlaufsform)</li> <li>- klarzelliges Karzinom: keine schlechtere Prognose als andere Adenokarzinome</li> <li>- seröses Karzinom: &lt; 1% aller Zervixkarzinome mit ungünstiger Prognose</li> <li>- Adenoma malignum: &lt; 1% aller Zervixkarzinome mit ungünstiger Prognose</li> </ul>
Adenosquamöses Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zirka 3% aller Zervixkarzinome</li> <li>- kontroverse Angaben, ob diese Histologie tatsächlich mit schlechterer Prognose assoziiert ist</li> </ul>
Neuroendokrines, kleinzelliges Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>in 0,5%, besonders ungünstige Prognose, frühe Entwicklung von Fernmetastasen, evtl. humorale Aktivität wie Morbus Cushing (<i>Petru et al., 2005</i>).</li> <li>Prognostisch relevant scheint v. a. das FIGO-Stadium zu sein, der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie ist unklar (<i>Lee et al., 2007</i>)</li> </ul>
Melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr selten, eine radikale Hysterektomie mit freien Resektionsrändern ist Therapie der Wahl</li> </ul>
Metastasen anderer Malignome	<ul style="list-style-type: none"> <li>vor allem Endometrium, Mamma, Harnblase, Magen</li> </ul>

Tabelle 2

## 5. Stadieneinteilung

- **Lokale Ausbreitung** betrifft Parametrien, Vagina, Corpus uteri, seltener Harnblase und Rektum (das Zervixkarzinom bleibt üblicherweise lange auf das Becken beschränkt).
- **Lymphogene Ausbreitung** erfolgt in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (LK). Eine direkte Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten via Ligg. infundibulopelvica ohne vorherigen Befall der pelvinen Lymphknoten ist sehr selten. Extrem selten ist ein primärer Befall inguinaler, mediastinaler oder supraklavikulärer Lymphknoten.
- **Entwicklung von Fernmetastasen** in die Lunge und seltener in das Skelettsystem oder die Leber erfolgt meistens spät.

### FIGO-Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (Oktober 2018)

Stadium I	Tumor auf Zervix beschränkt (Ausdehnung auf Corpus uteri kann vernachlässigt werden)
Ia	Exklusiv mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom mit max. Invasionsstiefe von < 5 mm <sup>a</sup>
Ia1	Stromainvasion < 3 mm
Ia2	Stromainvasion ≥ 3 bis < 5 mm
Ib	Invasives Karzinom mit gemessener max. Invasionsstiefe ≥ 5 mm (größer als Ia), Läsion auf Cervix begrenzt <sup>b</sup>
Ib1	Invasives Karzinom mit ≥ 5 mm Stromainvasion und < 2 cm in größter Ausdehnung
Ib2	Invasives Karzinom mit ≥ 2 cm und < 4 cm in größter Ausdehnung
Ib3	Invasives Karzinom ≥ 4 cm in größter Ausdehnung
Stadium II	Tumorausdehnung über den Uterus hinaus, aber ohne das distale Drittel der Vagina und die Beckenwand zu erreichen
IIa	Tumorausdehnung auf die proximalen zwei Drittel der Vagina ohne Ausdehnung in das Parametrium
IIa1	Invasives Karzinom < 4 cm in größter Ausdehnung
IIa2	Invasives Karzinom ≥ 4 cm in größter Ausdehnung
IIb	Tumorausdehnung in das Parametrium, ohne die Beckenwand zu erreichen
Stadium III	Tumorausdehnung in das distale Vaginaldrittel und/oder bis an die Beckenwand und/oder Hydronephrose/stumme Niere und/oder Beteiligung pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten
IIIa	Tumorausdehnung in das distale Vaginaldrittel, ohne die Beckenwand zu erreichen
IIIb	Tumorausdehnung inklusive Beckenwand und/oder Hydronephrose/stumme Niere (außer aus bekannter anderer Ursache)
IIIc	Tumorausdehnung auf pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgöße und -ausdehnung (r- und p-Notierung) <sup>c</sup>
IIIc1	Nur pelvine Lymphknoten-Metastasen
IIIc2	Paraaortale Lymphknoten-Metastasen
Stadium IV	Tumorausdehnung über das kleine Becken hinaus oder Beteiligung (bioptisch gesichert) der Blasen- oder Rektummukosa
IVa	Tumorausdehnung auf benachbarte Beckenorgane
IVb	Fernmetastasen

<sup>a</sup> Bildgebung und Pathologie können, wenn verfügbar, in allen Stadien die klinischen Befunde hinsichtlich der Tumorgöße und -ausdehnung ergänzen.

<sup>b</sup> Eine vaskuläre bzw. lymphatische Beteiligung ändert das Staging nicht. Die laterale Ausdehnung der Läsion wird nicht mehr berücksichtigt.

<sup>c</sup> Zusatz von r (Bildgebung) und p (Pathologie) als Hinweis, aufgrund welcher Befunde eine Zuordnung zu Stadium IIIc erfolgte (IIIc<sub>r</sub> bzw. IIIc<sub>p</sub>). Die Bildgebungsmodalität oder Pathologie-Technik sollten immer dokumentiert werden.

Tabella 3

- **Intraperitoneale Ausbreitung** erfolgt via Zellabschilferung; im FIGO-Stadium Ib–IVa wird primär bei 5 % intraperitoneales Tumorwachstum dokumentiert (*Podczaski et al., 1989*).
- **FIGO-Staging: Cave:** Neue FIGO-Klassifikation 2018 (*siehe Tab. 3*) publiziert (*Bhatla et al., 2018*). Dadurch ergeben sich wichtige Änderungen: 1. Die Bildgebung mittels MRT und (PET-)CT zählt für die Stadieneinteilung – somit ist der Lymphknotenstatus erstmalig in die FIGO-Klassifikation integriert; 2. das FIGO-Stadium Ia (es zählt nur mehr die Invasionsstiefe) und Ib (3 statt bisher 2 Gruppen) wird neu eingeteilt; 3. Einteilung in pelvinen und paraaortalen LK-Befall (analog dem Endometriumkarzinom) und Angabe, ob diese Information auf radiologischen (r) oder histologischen (p) Ergebnissen beruht.
- So wie bei der Einführung der neuen FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms ist daher bei der FIGO-Stadium-Angabe immer das Jahr der verwendeten FIGO-Klassifikation in Klammer anzugeben, um Verwechslungen in den kommenden Jahren zu vermeiden.
- **Bildgebung** spielt im klinischen Alltag eine wesentliche Rolle.
  - bezüglich der lokalen Ausbreitung klinische Untersuchung und MRT
  - bezüglich des Parametrienbefalls MRT präziser als CT und die klinische Untersuchung (GOG 183; *Mitchell et al., 2006*)

## 6. Therapie

- **Stadienangepasster Therapiealgorithmus** *siehe Tab. 4*.

### 6.1. Chirurgische Primärtherapie

#### 6.1.1. Präoperative Abklärung

- Operabilität der Patientin, Alter, Menopausenstatus, Kinderwunsch, Voroperationen, Symptome, Komorbiditäten, Therapiewunsch, Zugangsweg.

Stadienangepasster Algorithmus zur Therapie des Zervixkarzinoms	
Stadium (FIGO-Klassifikation)	Primärtherapie
FIGO Ia1	Konisation in sano bzw. simple Hysterektomie; <i>cave:</i> wenn Gefäß- und/oder Lymphgefäßeinbruch: zusätzlich pelvine SLN bzw. LNE
FIGO Ia2	simple Hysterektomie bzw. modifiziert radikale Hysterektomie oder bei Kinderwunsch Konisation in sano bzw. Trachelektomie und pelvine SLN bzw. LNE
FIGO Ib1 + Ib2	pelvine SLN bzw. LNE; wenn pelvine LK negativ: modifiziert radikale Hysterektomie bzw. bei Kinderwunsch: modifiziert radikale Trachelektomie; wenn pelvine LK positiv: Radiochemotherapie
FIGO Ib3–IIa	pelvine LNE; wenn pelvine LK negativ: radikale Hysterektomie; wenn pelvine LK positiv: Radiochemotherapie; oder direkt Radiochemotherapie mit ggf. vorheriger paraaortaler LNE
FIGO IIb–IVa	primäre Radiochemotherapie mit ggf. vorheriger paraaortaler LNE oder Lymphknotendebulking nach Rücksprache mit der Strahlentherapie
FIGO IVb	primäre Chemotherapie evtl. inkl. lokaler Strahlentherapie

*Bei histologisch positiven pelvinen Lymphknoten kann eine paraaortale Lymphadenektomie überlegt werden, um die Notwendigkeit des paraaortalen Strahlenfeldes besser definieren zu können.  
SLN: Sentinel-Lymphknoten-Entfernung; LNE: Lymphadenektomie; LK: Lymphknoten*

Tabelle 4

### 6.1.2. Fertilitätserhalt

- Bei prämenopausalen Frauen mit Kinderwunsch erfolgt eine exakte Aufklärung bezüglich fertilitätserhaltender Therapieoptionen.
- Bei einem Zervixkarzinom FIGO Ia1 bzw. Ia2 besteht die Möglichkeit einer Konisation +/- pelviner Lymphadenektomie (LNE bei FIGO Ia1 und LVSI bzw. FIGO Ia1 und mind. 2 Risikofaktoren lt. S3-Leitlinie bzw. bei FIGO Ia2).
- Kriterien für eine Trachelektomie (Diaz et al., 2008):
  - histologisch verifiziertes Zervixkarzinom (Adeno-, adenosquamöses bzw. Plattenepithelkarzinom)
  - ≤ FIGO-Stadium Ib2 (FIGO 2018) (optimal bei Tumordurchmesser < 2 cm, möglich bei 2–4 cm)
  - Kinderwunsch
  - kein klinischer Hinweis auf Infertilität
  - kein Hinweis auf Metastasen (CT, PET-CT)
  - mind. 4–6 Wochen Abstand zu Konisation
  - Alter der Patientin ≤ 45 Jahre

### 6.1.3. Operation

- Radiologisch auffällige Lymphknoten (LK) (pelvin/paraaortal):
  - bei radiologisch fraglich positiven LK oder unklarer Dignität: gezielte LK-Exstirpation → wenn negativ: pelvine LNE und Fortsetzen der Operation am Uterus (Konisation, Hysterektomie, Trachelektomie etc.) → wenn positiv: evtl. Clipmarkierung des kranialsten positiven LK und evtl. paraaortale LNE, jedoch keine Operation am Uterus (d. h. keine HE, radikale HE, [radikale] Trachelektomie) und ad primäre Radiochemotherapie
  - bei großen radiologisch eindeutigen LK-Metastasen: ad Radiochemotherapie, evtl. davor (nach Rücksprache mit Strahlentherapie) LK-Debulking
- Radiologisch unauffällige LK:
  - systematische pelvine LNE evtl. inkl. Schnellschnitt
  - wenn histologisch negativ: Fortsetzen der Operation und HE, radikale HE oder radikale Trachelektomie. Nachdem sich in der randomisiert-kontrollierten Studie von Ramirez et al. bei Patientinnen mit Operation über einen minimal invasiven Zugang ein schlechteres Überleben als bei Patientinnen mit offenem Operationszugang zeigte, stellt die Laparotomie den Standardzugangsweg dar (Ramirez et al., 2018). Ein Abweichen davon (z. B. auf Wunsch der Patientin) sollte mit der Patientin ausführlich diskutiert und exakt dokumentiert werden.
  - wenn histologisch positiv: keine Operation am Uterus (d. h. keine HE, radikale HE, [radikale] Trachelektomie) und ad primäre Radiochemotherapie; evtl. vor Radiochemotherapie paraaortale LNE zur Definition des paraaortalen Strahlenfeldes
- Alleinige pelvine Sentinel-LK-Exstirpation (SLN): kein Standardverfahren, kann jedoch bei entsprechender Expertise bei Malignomen < FIGO Ib2 eingesetzt werden. Entscheidend ist dabei die exakte Umsetzung des SLN-Algorithmus:
  - Resektion des/-r proximalsten markierten pelvinen LK bilateral
  - pathologische Aufarbeitung der SLN-LK mittels Ultrastaging
  - Resektion weiterer LK, wenn radiologisch oder intraoperativ auffällig
  - wenn SLN nicht darstellbar: ipsilaterale systematische pelvine LNE und Inspektion, ob ein medialer markierter LK-Kanal direkt nach präsakral verläuft; wenn ja, LK-Exstirpation präsakral

### 6.1.4. Sonderfälle/Ausnahmen

- **Kleinzelliges Zervixkarzinom:** modifizierte radikale HE + LNE.
- **„An-konisiertes“ Zervixkarzinom:** OP mit mind. 4, besser 6 Wochen Abstand zur Konisation.

## 6.2. Primäre Radiochemotherapie

### 6.2.1. Prätherapeutisch

- **Durchuntersuchung mittels MRT Becken und PET-CT** bei allen Frauen mit einem Zervixkarzinom, denen eine primäre Chemo-Irradiatio angeboten wird.
- **Eine Stagingoperation der Lymphknoten** kann diesen Patientinnen im Einzelfall angeboten werden (üblicherweise endoskopisch durchgeführte Operation mit paraaortaler +/- pelviner Lymphadenektomie, um das Bestrahlungsfeld zu definieren) (*Uzan et al., 2011*). Die definitive Therapie, d. h. Radiochemotherapie, darf sich jedoch dadurch nicht um mehr als 30 Tage verzögern.

### 6.2.2. Indikation

- **Immer bei:** FIGO IIb–IVa (FIGO 2018).
- **I. d. R./alternativ zu OP:** FIGO Ib1–IIa.

### 6.2.3. Durchführung

- **Chemotherapie:**
  - Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> weekly i. v. (mind. 3 Zyklen, optimal 5–6 Zyklen)
  - Kreatinin-Clearance mittels Cockroft-Formel (bei Risikofaktoren 24-h-Harn sammeln)
  - Vor- und Nachlauf jeweils mind. 1.000 ml NaCl
  - Antiemese (5-HT<sub>3</sub>-Antagonist + Dexamethason)
- **Teletherapie des Beckens inkl. pelvines LK-Feld bei negativen paraaortalen und Iliaca-communis-LK:** 1,8 Gy x 25 Fraktionen, Gesamtdosis 45 Gy (50 Gy, wenn ohne Chemotherapie).
- **Teletherapie des Beckens inkl. „Extended Field“ bei positiven paraaortalen und/oder Iliaca-communis-LK sowie bei ≥ 3 LK positiv im Becken:** Gesamtdosis 44,8 Gy, ED 1,6 x 28 Fraktionen mit Bestrahlung mittels 3-D-konformaler Felder; Gesamtdosis 45 Gy, ED 1,8 x 25 Fraktionen mit Bestrahlung mittels IMRT/VMAT (intensitätsmodulierte Radiotherapie/volumenmodulierte Radiotherapie).
- **Bei radiologisch suspekten, jedoch nicht operativ entfernten LK:** Integrierter Boost bis approx. Gesamtdosis 60 Gy, technisch möglich mittels IMRT/VMAT.
- **Anschließend IGABT** (Image-guided Adaptive Brachytherapy):
  - Gesamtdosis des Zielgebiets mehr als 85 Gy
  - Durchführung der Brachytherapie nach mind. 38 Gy Teletherapie mit max. Gesamtbehandlungsdauer 45–50 Kalendertage (jeder Extratag minus 1 % Gesamtüberleben)

### 6.2.4. Sonderfälle/Ausnahmen

- **Bei KI gegen Cisplatin:**
  - Carboplatin 2 mg AUC wöchentlich
  - Chemotherapie nach „Lorvydhaya-Schema“: Mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup> d1 + d29 + Xeloda® (Capecitabin) 300 mg/d oral d1–14 und d29–42, alternativ Xeloda® 300 mg/d allein d1–14 und d29–42

## 6.3. Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

- **Wenn möglich, in Studien bzw. nur in ausgewählten Einzelfällen.**

### 6.3.1. Indikation (Einzelfallentscheidung im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards)

- **FIGO-Stadium Ib3–IIb (FIGO 2018)**

### 6.3.2. Durchführung

- **Vor Therapiebeginn:** MRT Becken, CT Abdomen/Thorax, evtl. PET-CT.
- **Klinische Kontrolle des Ansprechens** vor jedem Zyklus.
- **3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel** (Carboplatin AUC 2/Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> d1d8d15q21).
- **Oder: 3 Zyklen TIP** (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/Ifosfamid 5 g/m<sup>2</sup>/Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1–3q21).
  - Bilanzierung der Urinausscheidung nach Cisplatin, ggf. Maßnahmen der Hydrierung und Diurese
  - Antiemese (5-HT<sub>3</sub>-Antagonist + Dexamethason + Aprepitant)
  - G-CSF-Prophylaxe
- **Bei Progress unter NACT:** Radiochemotherapie oder Radiatio.

## 6.4. Adjuvante Radiochemotherapie

- **Indikation/Planung gemeinsam mit Kolleg:innen der Strahlentherapie**

### 6.4.1. Indikation für adjuvante RCT

- **Obligat bei pN<sup>+</sup>-Status** (LK-Metastasen).
- **Nach suboptimaler OP** (R<sub>1</sub>-Situation).
- **Parametrienbefall**

### 6.4.2. Indikation für alleinige Teletherapie

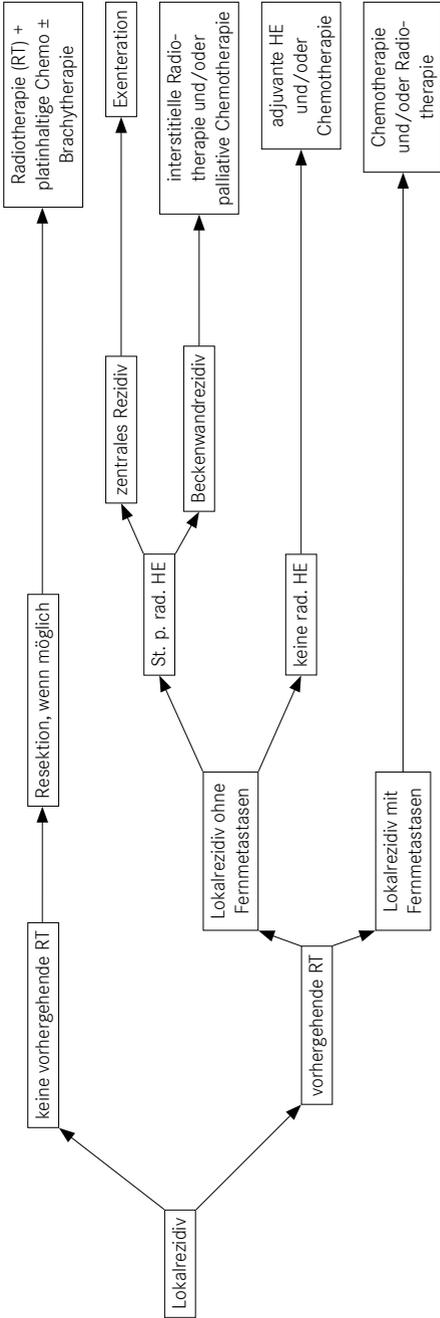
- **Als Option zu diskutieren bei:**
  - Lymphgefäßinvasion
  - Tumordurchmesser > 4 cm
  - > 2/3 Stromainvasion

### 6.4.3. Durchführung

- **Peters-Schema** (Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d1 i. v. plus 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> d1–d4 kontinuierlich, q21, 4 Zyklen).
  - Kreatinin-Clearance mittels Cockroft-Formel (bei Risikofaktoren 24-h-Harn sammeln)
  - Vor- und Nachlauf bei Cisplatin jeweils mind. 1.000 ml NaCl
  - Antiemese (5-HT<sub>3</sub>-Antagonist + Dexamethason)
- **Teletherapie des Beckens inkl. pelvines LK-Feld** bei neg. paraaortalen und Iliaca-communis-LK: 1,8 Gy x 25 Fraktionen, Gesamtdosis 45 Gy (50 Gy, wenn ohne Chemotherapie) mittels IMRT/VMAT empfohlen.
- **Teletherapie des Becken inkl. „Extended Field“** bei pos. paraaortalen und Iliaca-communis-LK: Gesamtdosis 44,8 Gy, ED 1,6 x 28 Fraktionen mit Bestrahlung mittels 3D-konformaler Felder, Gesamtdosis 45 Gy, ED 1,8 x 25 Fraktionen mit Bestrahlung mittels IMRT/VMAT.
- **Integrierter Boost** bis Gesamtdosis 60 Gy bei radiologisch suspekten, jedoch nicht operativ entfernten LK mittels IMRT/VMAT.

**Therapiealgorithmus zur Rezidivtherapie des Zervixkarzinoms**

**Rezidivtherapie bei Lokalrezidiv**



**Rezidivtherapie bei Fernmetastasen bzw. Rezidiv außerhalb des Beckens**

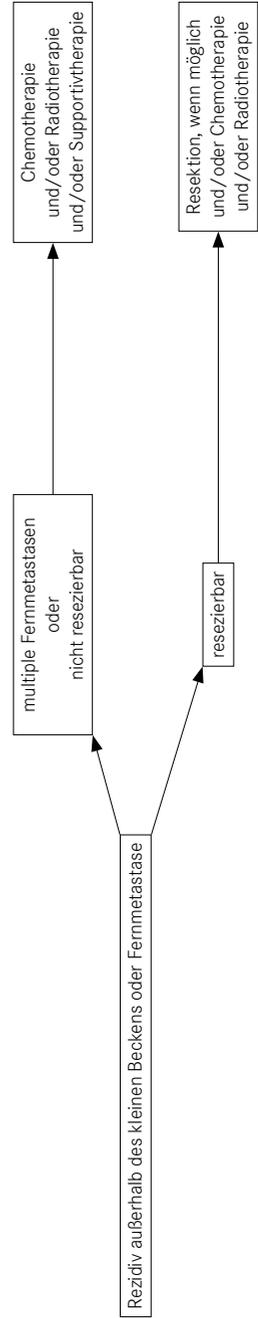


Tabelle 5

#### 6.4.4. Sonderfälle/Ausnahmen

- Bei pos. Resektionsrand: Image-guided Adaptive Brachytherapy.
- Bei KI gegen Cisplatin/5-FU: Einzelfallentscheidung im Tumorboard.

#### 6.5. Rezidivtherapie

- Therapiealgorithmus Rezidivtherapie *siehe Tab. 5.*
- Therapie des Zervixkarzinoms in Abhängigkeit von der Lokalisation bzw. der Metastasen *siehe Tab. 6.*
- Für die Auswahl der wirksamsten Systemtherapie ist in vielen Fällen eine PD-L1-Bestimmung notwendig, daher sollte diese (inkl. TPS und CPS) frühestmöglich am Tumorpräparat durchgeführt werden.

Therapie des Zervixkarzinoms in Abhängigkeit von der Lokalisation bzw. der Metastasen			
Lokalisation	Radiotherapie (RT)	Operation	Chemotherapie
Beckenwandrezidiv	Teletherapie (+/- konkomitante CHT) als Palliativtherapie u. a. zur Schmerzreduktion effektiv; Langzeitprognose dennoch ungünstig	in selektionierten Fällen kombinierte operative und intraoperative RT	geringe Erfolgchancen
Zentrales Beckenrezidiv/Rezidiv der proximalen Vagina	Tele- und Brachytherapie (+/- konkomitante CHT), wenn Operation nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht; prognostisch günstigste Form des Beckenrezidivs	bei selektionierten Patientinnen Exenteration eventuell in Kombination mit intraoperativer RT	evtl. Kombination mit der externen RT
Paraaortales Rezidiv	gute Palliation möglich	bei isoliertem Rezidiv anzustreben, vorzugsweise in Kombination mit intraoperativer RT	Chemotherapie evtl. in Kombination mit der externen RT
Lunge	bei singulären Lungenmetastasen stereotaktische RT	evtl. Thorakotomie und Resektion indiziert	Ansprechen in bis zu 60% möglich
Peritonealhöhle	keine Indikation	palliative Aszitespunktionen	evtl. vorübergehendes Ansprechen
Isolierte Lymphknotenmetastasen	effektive Therapieform	evtl. operative Entfernung isolierter inguinaler Läsionen	evtl. indiziert
Knochenmetastasen	effektiv in der Schmerztherapie	extrem selten indiziert bei isolierten Fernmetastasen	palliative Intention
Lebermetastasen	bei singulären Metastasen unter 4 cm stereotaktische RT oder Radiofrequenzablation	singuläre Metastasen je nach Lokalisation, Leberteilresektion bzw. Radiofrequenzablation	evtl. in palliativer Intention

Tabelle 6

### 6.5.1. Lokalrezidiv

- **OP-Indikation in Einzelfällen:**

- Voraussetzung: guter Allgemeinzustand, Patientinnenwunsch
- abhängig von Lokalisation und Vortherapie
- nach Ausschluss von Fernmetastasen
- ggf. exenterative Verfahren oder erweiterte Beckenwandresektion
- ggf. in Kooperation mit Radiotherapie wegen Applikatoreinlage für Brachytherapie

- **Alternativ Radiochemotherapie in kurativer Intention**, falls nicht vorbestrahlt.

- **Chemotherapie** (bei Z. n. nach Radiatio und KI gegen OP):

- wenn  $CPS > 1$ :

Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (wenn keine KI) + Pembrolizumab (wenn keine KI) (*Colombo et al., NEJM 2021, KN-826*)

Alternativ:

» Cisplatin + Paclitaxel oder Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab (*Tewari et al., NEJM 2014, GOG-240*)

» z. B. Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Topotecan

- wenn  $CPS 0$ :

» Cisplatin + Paclitaxel oder Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab (wenn keine KI) (*Tewari et al., NEJM 2014, GOG-240*)

» z. B. Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Topotecan

- Ansprechen eines Rezidivs in vorbestrahlten Arealen in nur 10% der Fälle zu erwarten, bei Fernmetastasen (in erster Linie Lunge) steigt Wahrscheinlichkeit auf bis zu 60%

### 6.5.2. Rezidiv außerhalb des Beckens/Fernmetastasen

- **Wenn Platintherapie möglich:**

- wenn  $CPS > 1$ :

Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (wenn keine KI) + Pembrolizumab (wenn keine KI) (*Colombo et al., NEJM 2021, KN-826*)

Alternativ:

» Cisplatin + Paclitaxel oder Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab (*Tewari et al., NEJM 2014, GOG-240*)

» z. B. Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Topotecan

- wenn  $CPS 0$ :

» Cisplatin + Paclitaxel oder Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab (wenn keine KI) (*Tewari et al., NEJM 2014, GOG-240*)

» z. B. Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Topotecan

- **Wenn Platintherapie nicht mehr möglich:**

- Topotecan + Paclitaxel evtl. inkl. Bevacizumab (wenn keine KI) (*Tewari et al., NEJM 2014, GOG-240*)

- Monotherapie (z. B. Topotecan, Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid)

- **Ggf. Chemotherapie in Kombination mit gezielter Radiotherapie** zur lokalen Kontrolle oder palliativen Symptomkontrolle.

- **Ggf. alleinige Immuntherapie mit Pembrolizumab** nach Einzelfallentscheidung, wenn PD-L1,  $CPS > 1$  und bislang noch keine Vortherapie mit Checkpoint-Inhibitor erfolgte (KEYNOTE-Studien).

- **Individuell adaptierte Palliativtherapie:**

- z. B. Harn-/Stuhl-Ableitung (bei Fisteln)
- z. B. mod. Radiatio/Brachytherapie (bei Blutung)
- Schmerztherapie

- **Oligometastasen ( $\leq 5$  Metastasen in  $\leq 3$  Organsystemen):** Abklärung, ob eine kurative Therapie aller Metastasen mittels lokaler Therapieformen +/- Systemtherapie möglich ist.

## 6.6. Palliativtherapie

### 6.6.1. Palliative Behandlung beim Rezidiv oder bei Metastasen des Zervixkarzinoms

- **Prinzipiell ist jede Therapie im Rezidivfall bzw. bei Metastasen** als Palliativtherapie einzustufen.
- **Definitive Heilungen sehr selten** (ca. 20%) und am ehesten bei Oligometastasen, bei einem isolierten zentralen Rezidiv am Scheidengrund oder bei Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie.
- **Ist bereits primär oder adjuvant eine Radiotherapie erfolgt** und treten im Beckenbereich ein Rezidiv bzw. eine Progression auf, ist die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Rezidivradiotherapie und auch zytostatische Therapie deutlich reduziert.
- **In Einzelfällen** kann eine Resektion mit intraoperativer Radiotherapie erwogen werden.

### 6.6.2. Palliative Chemotherapie

- **Zervixkarzinom deutlich weniger chemosensibel** als z. B. das Ovariakarzinom:
  - in der Palliativsituation Ansprechraten von ca. 20% nach Monotherapie und ca. 40% nach Kombinationstherapie zu erwarten
  - allerdings: Vorteil im Gesamtüberleben für Pembrolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Paclitaxel +/- Bevacizumab vs. Carboplatin/Cisplatin + Paclitaxel +/- Bevacizumab (*KN-826*) und Vorteil im Gesamtüberleben für Bevacizumab + Chemotherapie (Cisplatin + Paclitaxel oder Paclitaxel + Topotecan) vs. Chemotherapie (Cisplatin + Paclitaxel oder Paclitaxel + Topotecan) (*GOG-240*)
- **Häufig durch folgende Faktoren beeinträchtigte Wirksamkeit** der Chemotherapie beim Zervixkarzinom:
  - eingeschränkte Nierenfunktion infolge postoperativer bzw. radiogener Ureterstenose/-fibrose oder Beckenrezidiv
  - Vorbestrahlung des Beckens
  - höheres Alter der Patientin

### 6.6.3. Palliative Radiotherapie

- **Bei blutenden Vaginalrezidiven** kann die Radiotherapie meist zu einer raschen und effektiven Palliation beitragen.
- **Effektiv zur Verbesserung der Lebensqualität** (Schmerzlinderung/Erhaltung der Mobilität) kann die Radiotherapie auch bei symptomatischen Rezidiven im Becken (Schmerzen, tumorbedingter Lymphstau, Blutungen), Knochenmetastasen (Schmerzsymptomatik oder drohende bzw. bestehende Fraktur), supraklavikulären Lymphknotenmetastasen (Druck auf oder Infiltration des Plexus brachialis), mediastinalen Lymphknotenmetastasen (drohende Einflussstauung) eingesetzt werden.
- **Behandlungsdauer:** Durch Applikation größerer Einzelfractionen und mit reduzierter Gesamtdosis meist nur 2–3 Wochen; je nach Befundkonstellation jedoch auch durch Einzeitbestrahlung oder 2- bis 3-maliger Bestrahlung mit hohen Einzeldosen effektive Palliation z. B. bei blutendem Vaginalrezidiv erreichbar. Bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie kann eine 2-mal tägliche Teletherapie oder eine interstitielle Brachytherapie eine länger anhaltende Remission erzeugen.
- **Bei Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand und isolierten pelvinen Rezidiven nach Operation** durch konventionell fraktionierte und höher dosierte externe Bestrahlung mit konkomitanter Chemotherapie eindrucksvolle Remissionen erzielbar.

## 6.7. Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

- **Vorgehen abhängig von:** Gestationsalter, Tumorstadium, Histologie und Familienplanung.
- **Planung sollte immer im interdisziplinären Team** mit der Geburtshilfe und Neonatologie erfolgen.

*Stadienangepasstes Vorgehen:*

- **FIGO Ia1 und Ia2:**
  - bei der Diagnose vor SSW 20 kann Konisation in SSW 14–20 durchgeführt werden; danach steigt das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen, je nach Entscheidung der Patientin dann Konisation oder kolposkopische Kontrollen alle 4–8 Wochen und eine entsprechende Therapie 6 Wochen post partum
  - Indikation zur LNE wie bei nicht-schwangeren Patientinnen
  - Geburtsmodus wird nach Kompletresektion eines FIGO Ia1 nicht beeinflusst (in allen anderen Situationen [FIGO Ia2, R1, noch keine chirurgische Therapie] sollte Sectio durchgeführt werden)
- **FIGO Ib, IIa:**
  - bis zur SSW 16 Therapie der Patientin im Vordergrund, es wird eher zu einem Schwangerschaftsabbruch tendiert
  - bei Diagnose im 2. Trimenon kann fetale Lungenreife abgewartet werden und ggf. eine neoadjuvante Chemotherapie bis zur SSW 35 gegeben werden
  - Entbindung mittels Sectio und entsprechender chirurgischer Therapie (pelvine LNE inkl. rad. HE)
- **FIGO IIb–IV:**
  - Therapie der Mutter im Vordergrund, erfolgt wie bei nicht-schwangeren Frauen mittels primärer Radiochemotherapie
  - bei Erstdiagnose im 2. Trimenon kann je nach Wunsch der Mutter fetale Lungenreife abgewartet werden
  - anschließend primäre Sectio und Radiochemotherapie

## 7. Prognose

- **Ungünstige Prognosefaktoren sind v. a.:**
  - Tumorgroße (Tumorzvolumen, größter horizontaler Tumordurchmesser)
  - retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (erhöhte Rate bei Lymphgefäßeinbruch)
  - parametranne Infiltration
  - Infiltrationstiefe des Tumors
  - Nachweis eines Harnstaus durch Ureterobstruktion beim fortgeschrittenen Karzinom
  - prätherapeutischer Hb-Wert bzw. therapierefraktäre Anämie bei Patientinnen unter primärer Radiotherapie/Radiochemotherapie
  - höheres Tumorzvolumen nach Radiochemotherapie, vor Brachytherapie
  - Infiltration des Corpus uteri
  - evtl. Adenokarzinom
  - kleinzelliges Karzinom

**Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)**

- Bader A., Winter R., Haas J., Tamussino K.: Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 678.e1-678.e7
- Balleyguier C., Sala E., Cunha Da T., Bergman A., Brkijacic B., Danza F., Forstner R., Hamm B., Kubik-Huch R., Lopez C., Manfredi R., McHugo J., Oleaga L., Togashi K., Kinkel K.: Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21: 1102-1110
- Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A. et al.: Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 20: 179-188
- Bhatla N. et al.: FIGO Cancer Report 2018 - Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 22-36; doi: 10.1002/ijgo.12611
- Brotherton J.M., Fridman M., May C.L., Chappell G., Saville A.M., Gertig D.M.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2085-92
- Colombo N., Dubot C., Lorusso D., Caceres M.V., Hasegawa K., Shapira-Frommer R., Tewari K.S., Salman P., Hoyos Usta E., Yañez E., Gümiş M., Olivera Hurtado de Mendoza M., Samouëlian V., Castonguay V., Arkhipov A., Toker S., Li K., Keefe S.M., Monk B.J.; KEYNOTE-826 Investigators: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385 (20): 1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429
- Diaz J.P., Sonoda Y., Leitao M.M., Zivanovic O., Brown C.L., Chi D.S., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R.: Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (2): 255-60
- Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A.E., Regan D.G., Ali H., Wand H., Fairley C.K.: Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11 (1): 39-44
- Fokdal L., Sturza A., Mazeron R., Haie-Meder C., Tan L.T., Gillham C., Šegedin B., Jürgenliemk-Schultz I., Kirisits C., Hoskin P., Pötter R.: Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 120 (3): 434-40
- FUTURE II study Group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868
- Joura E., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al.: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-1702
- Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al.: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540
- Lee J., Lee K., Nam J. et al.: Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: Results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol* 2007; 19: 312-326
- Mitchell D.G., Snyder B., Coakley F., Reinhold C., Thomas G., Amendola M., Schwartz L.H., Woodward P., Pannu H., Hricak H.: Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathology results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5687-5694
- Muñoz N., Manalastas R. Jr., Pitisuttithum P., Tresukosol D., Monsonego J., Ault K., Clavel C., Luna J., Myers E., Hood S., Bautista O., Bryan J., Taddeo F.J., Esser M.T., Vuocolo S., Haupt R.M., Barr E., Saah A.: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373 (9679): 1949-57
- NCCN Guidelines Cervical Cancer: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#cervical](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#cervical)
- Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170
- Peters W.A., Liu P., Barrett R. et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613
- Petru E., Pasterk C., Reich O., Obermair A., Winter R., Breitenecker G.: Small-cell carcinoma of the uterus and the vagina: experience with ten patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2005; 271 (4): 316-319
- Podczaski E., Palombo C., Manetta A. et al.: Assessment of pretreatment laparotomy in patients with cervical carcinoma prior to radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 71-75
- Ramirez P.T. et al.: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895-1904
- Reich et al.: Gemeinsame Leitlinie der OEGGG, AGO, AGK und ÖGZ zur Diagnose und Therapie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Qualität. *Geburts Frauenheilk* 2018; 78: 1232-1244
- Rose P., Bundy B., Watkins E. et al.: Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153
- Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M. et al.: 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-176
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/0330L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- Sardi J., Sananes C., Giaroli A. et al.: Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage Ib, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 156-165
- Shingleton H., Soong S., Gelder M. et al.: Clinical and histopathological factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1027-1034
- Small W., Winter K., Levenback C. et al.: Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive paraortic or high common iliac lymph nodes: Results of arm 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1081-1087
- Sturza A., Hofmann S., Kranawetter M., Polterauer S., Grimm C., Krainer M., Kirisits C., Pötter R., Reinthaller A., Schwameis R.: Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2017; 193 (12): 1056-1065
- Sturza A., Pötter R., Fokdal L.U., Haie-Meder C., Tan L.T., Mazeron R., Petric P., Šegedin B., Jürgenliemk-Schulz I.M., Nomden C., Gillham C.: Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; 120 (3): 428-33
- Sturza A., Viswanathan A., Erickson B., Yashar K., Bruggeman A., Feddock J., Klopp A., Berwal S., Gaffney D., Han K., Kamrava M.: American Brachytherapy Society working group report on the patterns of care and a literature review of re-irradiation for gynecologic cancers. *Brachytherapy* 2020; 19 (2): 127-138
- Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J.: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370 (8): 734-43
- Uzan C., Souadka A., Gouy S., Debaere T., Duclos J., Lumbroso J., Haie-Meder C., Morice P.: Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *Oncologist* 2011; 16 (7): 1021-7
- Webb M., Symmonds R.: Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 813-817

# Vaginalkarzinom

**Kapitelverantwortlich:** Karl Tamussino

**Autoren:** Elmar Joura, Edgar Petru, Maximilian Schmid, Karl Tamussino

## 1. Epidemiologie

- **Selten:** Inzidenz ca. 0,4/100.000 Frauen/Jahr.
- **Altersgipfel** nach dem 60. Lebensjahr.

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **HPV-Infektion** (v. a. HPV 16).
- **Andere HPV-assoziierte Erkrankung** (z. B. Z. n. Konisation) bzw. SIL/VAIN.
- 80 % der vaginalen Malignome sind **sekundäre Absiedelungen** von primären Zervix-, Endometrium- oder Vulvakarzinomen.

## 3. Diagnostik

- **Symptome, Anamnese:**
  - vaginale Blutung, Fluor
  - HPV-assoziierte Vorerkrankungen, z. B. Z. n. Konisation, Z. n. Zervixkarzinom, Z. n. Irradiatio
  - 10% asymptomatisch
- **Komplette, genaue klinische gynäkologische Untersuchung** inkl. Evaluation der Scheide, der Zervix, des Corpus uteri (metastatisches Geschehen?).
- **Palpation:** vaginal, rektal, inguinal.
- **Biopsie(n)**
- **HPV-Test**
- **Bei gesicherter Invasion:**
  - MRI Becken
  - CT Abdomen/Thorax (bei fortgeschrittenem Tumor)

## 4. Histologie

- **85 % Plattenepithelkarzinome.** Die WHO unterscheidet nun HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Karzinome.
- **Selten:** Adenokarzinome, maligne Melanome.

## 5. Stadieneinteilung

- **Ausbreitung:**
  - *direktes Übergreifen auf Nachbarstrukturen und -organe:* Paracolpium, Vulva, Blase, Rektum
  - *lymphogene Ausbreitung:* Vaginalkarzinome des oberen und mittleren Scheidendrittels metastasieren v. a. in die pelvinen Lymphknoten (analog zum Zervixkarzinom); Vaginalkarzinome des unteren Scheidendrittels metastasieren in die inguinalen Lymphknoten (analog zum Vulvakarzinom) sowie in die pelvinen Lymphknoten
  - *Fernmetastasierung*
- **Stadieneinteilung beruht auf den klinischen Untersuchungsbefunden**, weil viele Patientinnen nicht operiert werden.
- **FIGO-Klassifikation und TNM-Klassifikation *siehe Tab.***

## 6. Therapie

- **Individualisierte Therapiewahl:** Die Therapie wird nach Größe, Lokalisation und Ausbreitung der Läsion sowie nach dem Alter und Allgemeinzustand der Patientin geplant.
- **Primärtherapie des Vaginalkarzinoms meist Radio(chemo)therapie** (Tele- plus Brachytherapie).
- **Chirurgisch** können eine lokale Exzision für kleine Läsionen, eine radikale Hysterektomie für kleinere Tumoren der oberen Scheide und exenterative Verfahren indiziert sein.
- **Chemotherapie und Immunotherapie** analog zum Vulvakarzinom.

### FIGO-Klassifikation und TNM-Klassifikation

#### TNM FIGO Definition

##### Primärtumor (T)

T1	I	Tumor auf die Vagina begrenzt
T2	II	Tumorausbreitung in das paravaginale Gewebe, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumorausbreitung bis zur Beckenwand
T4	IVa	Infiltration von Blasen- und/oder Rektummukosa

##### Regionäre Lymphknoten (N)

N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	III	regionäre (pelvine oder inguinale) Lymphknotenmetastasen

##### Metastasen (M)

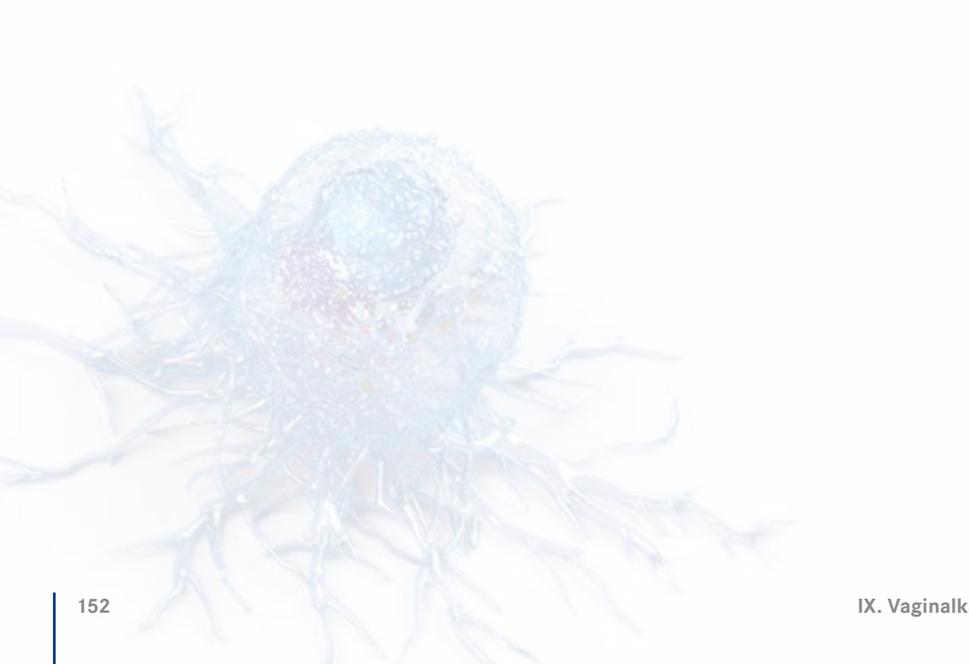
M0		keine Fernmetastasen
M1	IVb	Fernmetastasen
Memo		Karzinome mit Beziehung zur Zervix oder Vulva werden von der FIGO als Zervix- bzw. Vulvakarzinome definiert. Tumoren mit ausschließlich bullösem Ödem der Blasenmukosa werden den Stadien I-III zugerechnet.

Tabelle

## 7. Prognose

- Die **5-Jahres-Überlebensrate** im Stadium I, II bzw. III/IV beträgt 65–85%, 55% bzw. 18–36%.

Zur **NACHSORGE** siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)



# Vulvakarzinom

**Kapitelverantwortlich:** Gerda Trutnovsky

**Autor:innen:** Elmar Joura, Karl Tamussino, Gerda Trutnovsky

## 1. Epidemiologie

- **Maligne Veränderungen der Vulva sind selten**, ca. 4 % aller gynäkologischen Malignome
- **Inzidenz:** 1–2/100.000 Frauen/Jahr.
- **Altersgipfel** nach dem 60. Lebensjahr.
  - ca. 25% der Vulvakarzinome vor dem 50. Lebensjahr, Tendenz steigend, diese sind meist HPV-assoziiert
- **Die WHO-Klassifikation 2020 unterscheidet** HPV-assoziierte Vulvakarzinome und HPV-unabhängige Vulvakarzinome.

## 2. Präkanzerosen/Risikofaktoren

Die rechtzeitige Erkennung und Therapie von Präkanzerosen ist für die Prävention des Vulvakarzinoms entscheidend. Es werden **2 Formen der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)** unterschieden – Klassifikation nach ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) und LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology):

- **HPV-assoziierte VIN (HSIL, VIN2/3, VIN usual type):**
  - entstehen durch persistierende Infektionen mit High-Risk-HPV (vor allem HPV16)
  - ca. 90 % aller VIN
  - betrifft vor allem jüngere Frauen
  - Risiko für Progression ca. 6 %, Risiko für Rezidiv ca. 50 %
  - **Risikofaktoren:** HPV-Infektion, Rauchen, Immunsuppression
  - **Therapie:** Chirurgie (Exzision oder Laserablation) oder medikamentös. In einer österreichischen AGO-Studie konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Therapie mit Imiquimod über 4–6 Monate (langsame Dosissteigerung bis max. 3x/Woche) eine gleiche Erfolgsrate wie die chirurgische Therapie hat (*Trutnovsky et al., 2022*).
  - **Prävention:** HPV-Impfung!
- **Differenzierte VIN (dVIN):**
  - ca. 10 % aller VIN
  - betrifft vor allem ältere postmenopausale Frauen
  - Risiko für Progression ca. 33 %, Risiko für Rezidiv > 50 %
  - **Risikofaktoren:** Entstehung auf dem Boden von Dermatosen (Lichen sclerosus), HPV-unabhängig
  - **Therapie:** chirurgische Exzision (hohe Rate an okkulten Malignomen)
  - **Prävention:** konsequente lebenslange Therapie der Dermatosen mit topischen Kortikosteroiden (z. B. Clobetasol), regelmäßige Kontrolluntersuchungen

### 3. Diagnostik

- **Anamnese:**
  - vulväre Symptome (Pruritus, Schmerzen), *cave*: nicht immer vorhanden
  - HPV-assoziierte Vorerkrankungen
  - Dermatosen (Lichen sclerosus oder Lichen planus)
  - Immunsuppression
- **Inspektion:**
  - genaue Inspektion der Vulva
  - Vulvoskopie (Kolposkop)
  - Fotodokumentation
  - Entfernung von bzw. Befall von Mittellinie, Klitoris, Urethra, Vagina, Anus
- **Inguinale Palpation**
- **Stanzbiopsie** (großzügiger, niederschwelliger Einsatz bei vulvären Läsionen oder V. a. Karzinom)
  
- **Bei gesicherter Invasion optional:**
  - Sonografie Leiste
  - MRI Becken/Leiste
  - CT Abdomen/Thorax (bei fortgeschrittenem Tumor)

### 4. Histologie

- **Plattenepithelkarzinome** ( $\geq 90\%$ ).
- **Selten:**
  - Bartholinische Karzinome (Adenokarzinome)
  - Basalzellkarzinome
  - maligne Melanome

### 5. Stadieneinteilung

- **Staging erfolgt chirurgisch**, folgende Parameter werden erhoben:
  - Tumorgroße
  - Invasionstiefe
  - regionale (inguinofemorale) Lymphknoten
  - Resektionsränder
- **Fernmetastasen nur mit Bildgebung**
  - selten, nur bei positiven inguinalen Lymphknoten, meist Beckenlymphknoten, infauste Prognose
- **FIGO-Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation** *siehe Tab. 1.*

### 6. Therapie

#### 6.1. Allgemeine Prinzipien

- **Die Primärtherapie** des Vulvakarzinoms ist chirurgisch.

- **Exzision** der Primärläsion in sano
- nach Möglichkeit Erhalt der anatomischen Integrität (Klitoris, Urethra, Anus) und der sexuellen Funktion
- große Defekte können plastisch gedeckt werden
- nach Möglichkeit **Sentinel-Lymphknotenbiopsie** bzw. Vermeidung unnötiger Lymphknotendissektionen; die Sentinel-Lymphknotenbiopsie verursacht deutlich weniger postoperative Morbidität als die systematische inguinofemorale Dissektion
- Sentinel-Markierung mit Radionuklid oder ICG (Patentblau optional)
- Voraussetzungen: unifokaler Tumor, < 4 cm (FIGO Ib); insuspekte inguinale Lymphknoten bei der klinischen Untersuchung bzw. Bildgebung insuspekt; Expertise und technische Ausstattung des Zentrums inkl. Pathologie (Sentinel-Lymphknoten müssen mit Serienschnitten und ggf. nach HE mit IHC aufgearbeitet werden)
- vergrößerte Lymphknoten müssen entfernt werden
- bei Leistendissektionen soll die Vena saphena magna erhalten werden

## 6.2. Stadienadaptierte Therapiemodalitäten

### 6.2.1. FIGO Ia

- **Lokale Exzision**
- **Keine Lymphknotendissektion** (Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen < 1 %).

### 6.2.2. FIGO Ib–III

- **Weite lokale Exzision**
- **Sentinel-Lymphknotenbiopsie bzw. inguinofemorale Lymphknotendissektion**
- **Bei lateralen Tumoren** (> 1 cm von der Mittellinie entfernt) unilaterale Lymphknotendissektion.

FIGO-Stadieneinteilung (Version 2021) und TNM-Klassifikation (Version 2017) des Vulvakarzinoms		
FIGO	TNM	
<b>Stadium I</b>		Tumor auf die Vulva oder Perineum begrenzt, negative Lymphknoten
Ia	<b>T1a N0</b>	Tumor-Durchmesser ≤ 2 cm, Stromainvasion ≤ 1 mm
Ib	<b>T1b N0</b>	Tumor-Durchmesser > 2 cm, Stromainvasion > 1 mm
<b>Stadium II</b>	<b>T2 N0</b>	Tumor irgendeiner Größe mit Ausbreitung auf angrenzende perineale Strukturen (distales 1/3 der Urethra, Vagina oder Anus), negative Lymphknoten
<b>Stadium III</b>		Tumor jeglicher Größe mit Befall angrenzender perinealer Strukturen (obere 2/3) oder inguinofemorale Lymphknotenmetastasen (nicht fixiert, nicht ulzeriert)
IIIA	<b>T1–T2 N+ M0 T3 N0/N+</b>	Tumor jeglicher Größe mit Befall angrenzender perinealer Strukturen (obere 2/3 der Urethra oder Vagina oder Schleimhautbefall von Harnblase oder Rektum) oder Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm
IIIB	<b>T1–T3 N0/N+</b>	Lymphknotenmetastasen > 5 mm
IIIC	<b>T1–T3 N0/N+</b>	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
<b>Stadium IV</b>		
IVA	<b>T1–T3 N+ M0</b>	Tumor jeglicher Größe mit Fixation am Beckenknochen oder fixierte oder ulzerierte inguinofemorale Lymphknotenmetastasen
IVB	<b>T1–3 N1–3 M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 1

### 6.2.3. FIGO III–IV

- **Individualisierte Therapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren**, bei der folgende Optionen berücksichtigt werden sollen:
  - primäre Radiochemotherapie
  - neo-adjuvante Radiochemotherapie und sekundäre Operation
  - adjuvante Radiochemotherapie
  - plastische Deckung großer Defekte
  - exenterative Verfahren

### 6.3. Adjuvante Radiotherapie

- **Adjuvante Radiotherapie der Vulva:**
  - bei Vulvaexzision non in sano (R1-Resektion)
  - evtl. bei knappem Resektionsrand und/oder Lymphgefäßeinbruch
- **Adjuvante Radiotherapie der Leisten-/inguinofemorale Region**
  - bei SN-Metastase  $\leq 2$  mm, auch bei isolierten Tumorzellen (Verzicht auf inguinofemorale Lymphadenektomie, siehe GROINSS-V-II-Daten [Oonk et al., 2021])
  - nach inguinale Lymphadenektomie: bei  $> 1$  Lymphknotenmetastasen und/oder Kapselüberschreitung

### 6.4. Rezidivtherapie

12–37 % aller Frauen mit Vulvakarzinom erleiden ein Rezidiv, meistens innerhalb der ersten 2 Jahre. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist am höchsten bei positiven Lymphknoten und Tumoren mit p53-Mutation. Die Abklärung erfolgt mittels klinischer Untersuchung, Histologie (Vulvabiopsie), Ultraschall der Leiste, sowie ggf. CT, PET-CT oder MRI des Thorax, Abdomens/Beckens.

- **Therapie des Lokalrezidivs** (kann auch nach vielen Jahren auftreten – jährliches Risiko ca. 4 %):
  - weite lokale Exzision (mit freien Resektionsrändern)
  - in ausgewählten Fällen Exenteration
  - *Abklärung/Behandlung der inguinalen LK*: Sentinel-LK (falls noch nicht erfolgt), Sicherheit wird dzt. in Studien evaluiert; inguinale Lymphadenektomie; ggf. mit adjuvanter Radiotherapie
  - *definitive Radio(chemo)therapie*: bei nicht-operablen Rezidiven, falls noch keine Radiatio erfolgt ist
- **Therapie bei Lymphknoten-Rezidiv** (tritt meistens innerhalb der ersten 2 Jahre auf):
  - *inguinale LK*: Resektion/Debulking der vergrößerten LK mit anschließender Radio(chemo)therapie (falls noch nicht erfolgt)
  - *pelvine LK*: Radio(chemo)therapie, evtl. vorher Debulking von vergrößerten LK
  - keine standardisierten Therapieregimen
  - insgesamt limitierte Therapieoptionen

### 6.5. Palliativtherapie

Bei Patientinnen mit primär oder sekundär fortgeschrittenen Vulvakarzinomen bzw. bei Fernmetastasierung sollte frühzeitig eine palliative Betreuung initiiert werden.

- **Palliative Strahlentherapie**: effektiv zur Behandlung von Blutungen und/oder Schmerzen
- **Palliative Chemotherapie**: aufgrund der geringen Chemosensibilität nur geringes und kurzes Ansprechen zu erwarten.

## 7. Prognose

- **Lymphknotenstatus** als wesentlicher prognostische Faktor.
- **HPV-bedingte Vulvakarzinome haben eine bessere Prognose** als HPV-unabhängige Karzinome.
- **5-Jahres-Überleben** *siehe Tab. 2.*

### 5-Jahres-Überleben bei Vulvakarzinom

FIGO-Stadium	5-Jahres-Überleben (%)	Medianes Überleben (Monate)
IA	86%	
IB	77%	
II	65%	100
IIIA	60%	87
IIIB	50%	58
IIIC	31%	21
IVA	26%	17
IVB	18%	9

Analyse von 12.063 Patientinnen (Daten aus: Olawaiye B. et al., 2021)

Tabelle 2

### Zur NACHSORGE siehe Kapitel XII: „Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen“ (Seite 169)

Speziell beim Vulvakarzinom ist zur Nachsorge folgende Differenzierung zu beachten:

- **Bei HPV-assoziierten Vulvakarzinomen** sollte auf das Vorliegen weiterer HPV-assoziiierter Veränderungen der Zervix, Vagina und des Anus geachtet werden bzw. zervikal ein HPV-Test +/- Zytologie durchgeführt werden.
- **Bei HPV-negativen Karzinomen**, die auf dem Boden einer Dermatoze (Lichen sclerosus oder Lichen planus) entstanden sind, soll eine lebenslange lokale Therapie mit hochpotenten Kortikosteroiden (z. B. Clobetasol, Dermovate®) erfolgen. Durch eine regelmäßige Therapie (1–2 x pro Woche) kann die lokale Rezidiwwahrscheinlichkeit deutlich gesenkt werden.

- Bornstein J. et al.: The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Lower Gen Tract Dis 2016; 20: 11–14

- DGGG-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Stand 2015. www.awmf.org

- Olawaiye B. et al.: FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. Int J Gynaecol Obstet 2021; 155 (1): 43–47

- Onk M.H. et al.: European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for the management of patients with vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer 2017; 27: 832–837 (Update expected Feb 2023, www.guidelines.esgo.org)

- Onk M.H. et al.: Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the

Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. J Clin Oncol 2021; 39: 3623–3632

- Preti M. et al.: The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. Int J Gynecol Cancer 2022; 32: 830–85

- Trutnovsky G. et al.: Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2022; 399: 1790–1798

- WHO Classification of Female Genital Tumors, 5<sup>th</sup> ed., 2020

- Wittekind Ch., Meyer H.-J.: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010

# Gestationsbedingte und nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

*Kapitelverantwortlich und Autor:innen: Stephan Polterauer, Irina Tsubulak*

- **Die gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen (GTD)** umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch eine Fehldifferenzierung und Proliferation des Trophoblastepithels gekennzeichnet sind.
- **Bei nicht-gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen** sollte das klinische Management in Analogie zu den gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen erfolgen (siehe dazu die folgenden Ausführungen).

## 1. Epidemiologie

- **GTD-Inzidenz:** 1 pro 714 Lebendgeburten (*Tham et al., 2003*).
- **Inzidenzanstieg mit dem Alter und abhängig vom ethnischen Hintergrund** (*Braga et al., 2014*); z. B. bei Asiatinnen doppelt so hohe Inzidenz wie bei Europäerinnen (*Tham et al., 2003; Lybol et al., 2011*).

## 2. Ätiologie/Risikofaktoren

- **Risikofaktoren:**
  - höheres mütterliches Alter
  - ethnischer Hintergrund
  - vorangegangene hydatiforme Mole erhöht das Risiko für GTD auf ca. 1%

## 3. Diagnostik

- **Symptomatik:**
  - vaginale Blutungen
  - Größenzunahme des Uterus
  - Unterbauchschmerzen, Völlegefühl
  - Anämie
  - Hyperemesis gravidarum
  - Hyperthyreoidismus (sekundär durch TSH-Wirkung von hCG): Schwitzen, Tachykardie
  - Hypertonie
  - Präeklampsie in der Frühschwangerschaft

- **Anamnese:**
  - Schwangerschaften: Geburten/Interruptiones/Aborte/Extrauterin gravidität/Blasenmole
  - Intervall seit letzter Schwangerschaft
  - Symptome (Blutungen, Schwangerschaftssymptome, Schilddrüsenfunktion [SD])
- **Gynäkologische Untersuchung**
- **Vaginale Sonografie:** Uterusgröße, Fruchthöhle, Embryo, Echomuster (Schneegestöber), Vaskularisation, Adnexbefunde.
- **Labor:** Bestimmung des humanen Choriongonadotropins (hCG), SD-Werte, Elektrolyte, Blutbild, Blutgruppe (Rhesus; evtl. Konserven bereitstellen).
- **Röntgen:**
  - Röntgen Thorax bei V. a. Blasenmole
  - MRT ZNS und CT Abdomen/Becken/Thorax bei histologisch gesicherter Diagnose einer GTN (!) oder bei klinischen Symptomen (z. B. Dyspnoe)

## 4. Stadieneinteilung

- **Postoperative Stadieneinteilung soll nach der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen (siehe Tab. 1).**
- **Risikostatifizierung von GTD** nach dem aktuellen FIGO-Risikoscore (siehe Tab. 1).

### FIGO-Risikoscore und Stadieneinteilung für gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

TNM-Kategorie	FIGO-Stadium	
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Stadium I	GTN auf den Uterus beschränkt
T2	Stadium II	GTN überschreitet den Uterus, ist aber auf Genitalorgane beschränkt (Adnexe, Vagina)
M1a	Stadium III	Lungenmetastasen mit oder ohne Befall der Genitalorgane
M1b	Stadium IV	alle anderen Metastasen

Das Stadium wird gefolgt von der Summe des Risikoscores (z. B. III:5)

Variable	0	1	2	4
Alter (Jahre)	< 40	≥ 40	-	-
Vorangegangene Gravidität	Mole	Abortus, unklar, Tubaria	Termin-Gravidität	-
Intervall seit letzter Gravidität (Monate)	< 4	4-6	> 7-12	> 12
hCG-Serum (IU/ml)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Größte TU-Ausdehnung (cm)	< 3	3-5	> 5	-
Metastasenanzahl	-	1-4	5-8	> 8
Metastasenlokalisierung	Lunge, Vagina, Adnexe	Milz, Niere	GI-Trakt	ZNS, Leber
Vorangegangene Chemotherapie (Anzahl der Therapeutika)	-	-	1	≥ 2

Bewertung: ≤ 6 Punkte → niedriges Risiko; ≥ 7 Punkte → hohes Risiko; ≥ 12 Punkte → ultrahohes Risiko

Tabelle 1

## 5. Klassifizierung und Management

### 5.1. Allgemein

- **Morphologische Einteilung** nach der WHO-Klassifikation (*siehe Tab. 2*).
- **Villöse und nicht-villöse GTD** umfassen sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen sowie solche, die sich von benignen zu malignen entwickeln, wie z. B. im Falle der postmolaren Trophoblastpersistenz (*Tempfer et al., 2016*).
- **Die Risikostratifizierung der GTD** (*siehe Tab. 1; Abschnitt 4. Stadieneinteilung*) ist gleichzeitig auch die Basis für die Indikationsstellung zu Chemotherapie (*Ngan et al., 2003*).

### 5.2. Villöse GTD

#### 5.2.1. Partialmole (Synonym: partielle Mole)

- **Pathologie:** In 90% der Fälle Triploidie (69XXX, 69XXY, 69XYY), Embryonalgewebe vorhanden.
- **Diagnostik:** Sonografisch vergrößerte Plazenta mit teils blasigen Strukturen, Embryo.
- **Therapie:**
  - vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri
  - Saugkürettage ggf. unter sonografischer Kontrolle, Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten
  - nach Therapie einer Partialmole soll bei rhesusnegativer Patientin eine Anti-D-Prophylaxe gegeben werden
- **Nachsorge:**
  - Risiko persistierender GTD: < 0,5–4 %, Chorionkarzinom < 0,1 %
  - hCG-Kontrollen bis unter die Nachweisbarkeitsgrenze (mind. 2 aufeinander folgende negative hCG-Werte)
  - keine monatlichen hCG-Kontrollen nach hCG-Negativierung, da Risiko für Persistenz bei neg. hCG < 1:3.000 beträgt
  - bei Molen-Gemini-Schwangerschaft oder einem Alter > 45 Jahre oder einer Zeit bis zur hCG-Negativierung ≥ 8 Wochen 3-monatliches hCG-Monitoring für 30 Monate

#### Einteilung gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD) nach klinisch-pathobiologischen Kriterien in Anlehnung an die WHO-Klassifikation

##### Molenschwangerschaften

- Partialmole („partial hydatidiform mole“; PHM)
- Blasenmole („complete hydatidiform mole“; CHM)
- Invasive Mole („invasive mole“; IM)

##### Benigne Läsionen

- Hyperplastische Implantationsstelle („exaggerated placental site“; EPS)
- Plazentabettknoten („placental site nodule“; PSN)

##### Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasien (GTN)

- Chorionkarzinom („choriocarcinoma“; CCA)
- Plazentabetttumor („placental site trophoblastic tumor“; PSTT)
- Epitheloider Trophoblasttumor („epithelial trophoblastic tumor“; ETT)

villöse GTD

nicht-villöse GTD

Tabelle 2

- bei persistierenden hCG-Werten nach Kürettage und Diagnose einer Partialmole kann zur Vermeidung einer Chemotherapie zunächst eine Re-Kürettage unter sonografischer Kontrolle erfolgen

### 5.2.2. Blasenmole (Synonym: komplette Mole)

- **Pathologie:** Meist 46,XX-Chromosomensatz, kein embryonales Gewebe; Inzidenz: 1 pro 591 Schwangerschaften.
- **Diagnostik:**
  - sonografisch vergrößerter Uterus mit zystischen, blasigen Strukturen ohne Fetalanlage, Thekaluteinzysten
  - hCG-Werte im Serum bzw. Urin meist deutlich erhöht
  - Blutungsstörungen
  - Hyperemesis, eine Hyperthyreose oder Symptome einer frühen Präeklampsie
- **Therapie:**
  - Ziel: vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri
  - zur Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri soll eine Saugkürettage unter sonografischer Kontrolle durchgeführt werden
  - Zervixpriming mit Prostaglandinen in Erwägung ziehen, Erythrozytenkonzentrate sollten bereitgestellt werden, Uterotonika können zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen appliziert werden
  - keine Anti-D-Prophylaxe notwendig
- **Nachsorge:**
  - Risiko persistierender GTD: 16–23%
  - das Risiko einer GTD nach hCG-Normalisierung ist als sehr gering einzustufen; in einer Metaanalyse von 19 Studien betrug die Häufigkeit einer GTD nach hCG-Normalisierung 0,35% (64/18.357) nach kompletter Mole
  - nach Kürettage einer Blasenmole wöchentliche hCG-Kontrollen
  - ab dem Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 2 konsekutive hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) sollen weitere monatliche Kontrollen für zumindest 6 Monate nach der Kürettage erfolgen; für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen (orale Kombinationspräparate können verwendet werden)
  - bei persistierenden hCG-Werten nach Kürettage und Diagnose einer Partialmole kann zur Vermeidung einer Chemotherapie zunächst eine Re-Kürettage unter sonografischer Kontrolle erfolgen

### 5.2.3. Persistierende villöse GTD (postmolare Trophoblastpersistenz)

- **Definition:**
  - 4 oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (definiert als < 10% Änderung zum jeweiligen Vorwert) über mindestens 3 Wochen (z. B. Tag 0, 7, 14, 21)
  - *oder* Anstieg der hCG-Werte um mindestens 10% gegenüber dem Vorwert über 2 Wochen oder kontinuierlicher Anstieg bei mindestens 3 konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (z. B. Tag 0, 7, 14)
  - *oder* persistierende hCG-Werte über 6 Monate
- **Diagnostik:**
  - gynäkologische Inspektions- und Palpationsuntersuchung, Transvaginalsonografie
  - CT Thorax und Abdomen, Schädel-MRT
- **Risikoadaptierte Chemotherapie** (bei Diagnose einer persistierenden villösen GTD sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden; GTD zeigen meistens ein sehr gutes Ansprechen auf Therapie und sehr hohe Heilungsraten):

**a) Low-Risk-Fälle** (FIGO-Score < 5) (*siehe Tab. 1 und 3*):

- Methotrexat 50 mg i. m. d1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d2, 4, 6
- alternativ kann eine Monotherapie mit Actinomycin D in Erwägung gezogen werden; eine Cochrane-Metaanalyse zur Frage der optimalen Erstlinientherapie der GTD (7 Studien, 667 Patientinnen) kommt zu dem Schluss, dass Actinomycin D gegenüber MTX hinsichtlich der Erfolgsrate (Heilung, Resistenzentwicklung) überlegen ist, jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist (*Lawrie et al., 2016*)
- im Falle einer Monotherapie sollen bei nicht mehr nachweisbarem hCG (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen
- bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte): Actinomycin-D-Therapie oder Polychemotherapie (EMA-CO-Schema)

**b) Intermediate-Risk-Fälle** (FIGO-Score 5–6):

- Methotrexat 50 mg i. m. d1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d2, 4, 6, 8
- bei gleichzeitigem Vorliegen von Fernmetastasen und/oder hCG-Wert > 411.000 IU/l und/oder Diagnose eines Chorionkarzinoms: Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema

**c) High-Risk-Fälle** (FIGO-Score ≥ 7) (*siehe Tab. 1 und 4*):

- Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema
- vor jedem Zyklus hCG-Kontrolle, bei Plateau oder Anstieg Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP- oder BEP-Schema
- Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) fortgeführt werden
- bis zu 3 zusätzliche EMA-CO-Chemotherapiezyklen sollten zur Konsolidierung durchgeführt werden, im Falle einer EMA-EP- oder BEP-Chemotherapie werden Konsolidierungszyklen nicht empfohlen
- eine Immuntherapie mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen kann bei Patientinnen mit therapierefraktärer metastasierter GTD und nachgewiesener PD-L1-Expression durchgeführt werden

• **Nachsorge:**

- bei negativen hCG-Werten nach Abschluss der Chemotherapie (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen

**Chemotherapieregime für gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen mit niedrigem FIGO-Risikoscore**

MTX-8-Tage-Regime (50 mg Gesamtdosis i. m. an den Tagen 1, 3, 5, 7 mit Folat 15 mg p. o. 24–30 Stunden nach MTX an den Tagen 2, 4, 6, 8), wiederholt alle 14 Tage

MTX-Schema wie oben mit gewichtsadaptierter Dosis von 1 mg/kg

MTX 30 mg/m<sup>2</sup> i. m. wöchentlich

MTX 0,4 mg/kg Körpergewicht (Maximum 25 mg/Tag) i. v. tgl. an den Tagen 1–5 mit Wiederholung alle 14 Tage

AD 1,25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. alle 2 Wochen

AD 0,5 mg i. v. an den Tagen 1–5 mit Wiederholung alle 14 Tage

AD 10 µg/kg i. v. an den Tagen 1–5 mit Wiederholung alle 14 Tage

MTX = Methotrexat; AD = Actinomycin D

Tabelle 3

- für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen (orale Kombinationspräparate können verwendet werden)

#### 5.2.4. Invasive Mole

- **Pathologie:** Nachweis von Chorionzotten mit der Morphologie einer Blasenmole innerhalb des Myometriums bzw. in Lymph- oder Blutgefäßen.
- **Diagnostik:**
  - persistierende oder ansteigende hCG-Werte nach partieller Mole oder Blasenmole
  - Sonografie: Nachweis von Einblutungen bzw. echodichte Bezirke im Myometrium; zusätzlich können Thekalutein-Zysten auftreten

##### Staging:

- Transvaginalsonografie und gynäkologische Inspektions- und Palpationsuntersuchung
- CT Thorax und Abdomen, Schädel-MRT

- **Risikoadaptierte Chemotherapie** (wie bei persistierender villöser GTD):

##### a) **Low-Risk-Fälle** (FIGO-Score < 7) (siehe Tab. 1 und 3):

- Methotrexat 50 mg i. m. d1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d2, 4, 6
- im Falle einer Monotherapie sollen bei nicht mehr nachweisbarem hCG (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen

#### Chemotherapieregime für gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen mit hohem FIGO-Risikoscore

##### EMA-CO-Schema

Tag 1: AD 0,5 mg i. v.; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i. v.; MTX 300 mg/m<sup>2</sup> i. v.

Tag 2: AD 0,5 mg i. v.; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i. v.; Folat 15 mg p. o. alle 12 Stunden x 4

Tag 8: Vincristin 0,8 mg/m<sup>2</sup> i. v. oder 1 mg/m<sup>2</sup> i. v. (Maximum 2 mg/m<sup>2</sup> i. v.); Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i. v.

Wiederholung alle 14 Tage

Bei Hirnmetastasen: Erhöhung der MTX-Dosis an Tag 1 auf 1 g/m<sup>2</sup>; Erhöhung der Folatdosis auf 30 mg; zusätzlich an Tag 8: MTX 125 mg intrathekal

##### EP-EMA-Schema

Tag 1: Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 30 Minuten; Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. (3 x 25 mg über jeweils 4 Stunden)

Tag 8: Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 30 Minuten; MTX 300 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 12 Stunden; AD 0,5 mg i. v. (Bolus)

Tag 9-10: Folat 4 x 15 mg p. o. alle 12 Stunden (Beginn 24 Stunden nach MTX)

Wiederholung alle 14 Tage

##### EMA-EP-Schema

Tag 1: Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i. v.; MTX 300 mg/m<sup>2</sup> i. v.; AD 0,5 mg i. v.

Tag 2: Folat 15 mg p. o. alle 12 Stunden x 4 (Beginn 24 Stunden nach MTX)

Tag 8: Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> i. v.; Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i. v.

Wiederholung alle 14 Tage

##### BEP-Schema

Tag 1 und Tag 8: Bleomycin 30 mg i. v. (Bolus)

Tag 1 bis 5: Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i. v. (über 30 Minuten); Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 1 Stunde + Hydratation

Wiederholung alle 21 Tage

MTX = Methotrexat; AD = Actinomycin D

Tabelle 4

- bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte): Actinomycin-D-Therapie oder Polychemotherapie (EMA-CO-Schema)
- bei Z. n. Hysterektomie und Low-Risk-Situation kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden

**b) High-Risk-Fälle** (FIGO-Score  $\geq 7$ ) (*siehe Tab. 1 und 4*):

- Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema
- vor jedem Zyklus hCG-Kontrolle, bei Plateau oder Anstieg Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP- oder BEP-Schema
- Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) fortgeführt werden
- bis zu 3 zusätzliche EMA-CO-Chemotherapiezyklen sollten zur Konsolidierung durchgeführt werden, im Falle einer EMA-EP- oder BEP-Chemotherapie werden Konsolidierungszyklen nicht empfohlen
- eine Immuntherapie mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen kann bei Patientinnen mit therapierefraktärer metastasierter GTD und nachgewiesener PDL-1-Expression durchgeführt werden
- **Nachsorge:**
  - bei negativen hCG-Werten nach Abschluss der Chemotherapie (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen
  - für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen (orale Kombinationspräparate können verwendet werden)

## 5.3. Nicht-villöse GTD

### 5.3.1. Chorionkarzinom

- **Pathologie:**
  - Proliferation des Zyto- und Synzytiotrophoblasten mit ausgeprägter Angioinvasion
  - in über 50% der Fälle geht dem Chorionkarzinom eine Blasenmole voraus; wird aber auch nach Aborten, einer Terminalschwangerschaft und selten nach Extrauterin graviditäten beobachtet
- **Diagnostik:**
  - Symptomatik: dysfunktionelle vaginale Blutungen, hCG-Werte meist über 100.000 U/l
  - bei V. a. Chorionkarzinom Saugkürettage unter sonografischer Kontrolle (hohe Perforationsgefahr, Erythrozytenkonzentrate bereitstellen)

*Staging:*

- gynäkologische Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie
- CT Thorax und Abdomen und Schädel-MRT
- **Risikoadaptierte Chemotherapie** (nach Kürettage; wie bei persistierender villöser GTD):
  - a) Low-Risk-Fälle** (FIGO-Score  $< 5$ ) (*siehe Tab. 1 und 3*):
    - Methotrexat 50 mg i. m. d1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d2, 4, 6
    - im Falle einer Monochemotherapie sollen bei nicht mehr nachweisbarem hCG (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen
    - bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte): Actinomycin-D-Therapie oder Polychemotherapie (EMA-CO-Schema)
  - b) Intermediate- und High-Risk-Fälle** (FIGO-Score 5–6 oder  $\geq 7$ ) (*siehe Tab. 1 und 4*):
    - Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema
    - vor jedem Zyklus hCG-Kontrolle, bei Plateau oder Anstieg Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP- oder BEP-Schema

- Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) fortgeführt werden
- bis zu 3 zusätzliche EMA-CO-Chemotherapiezyklen sollten zur Konsolidierung durchgeführt werden, im Falle einer EMA-EP- oder BEP-Chemotherapie werden Konsolidierungszyklen nicht empfohlen
- eine Induktionschemotherapie mit 1–3 Zyklen Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> und Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> d1, 2 q7 kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit einem Score > 12 frühe hämorrhagiebedingte Todesfälle reduzieren
- eine Immuntherapie mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen kann bei Patientinnen mit therapieresistenter metastasierter GTD und nachgewiesener PDL-1-Expression durchgeführt werden
- **Nachsorge:**
  - bei negativen hCG-Werten nach Abschluss der Chemotherapie (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen
  - für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen (orale Kombinationspräparate können verwendet werden)

### 5.3.2. Plazentabett-Knoten (Placental Site Nodule – PSN)

- **Pathologie:**
  - tumorähnliche Läsionen des intermediären Trophoblasten im Kürettagematerial oder Hysterektomiepräparat
  - gutartige Erkrankung
- **Diagnostik:**
  - dysfunktionelle Blutungen
  - gynäkologische Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie
- **Therapie:** Kürettage.
- **Nachsorge:** Nachkontrolle mittels hCG-Bestimmung muss nicht durchgeführt werden, da gutartige Erkrankung.

### 5.3.3. Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site – EPS)

- **Pathologie:**
  - Hyperproliferation des intermediären Trophoblasten im Bereich der plazentaren Implantationsstelle, kein Tumor
  - Prävalenz der EPS unter Aborten des 1. Trimenons etwa 1,6%
- **Diagnostik:** Gynäkologische Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie.
- **Therapie:** Kürettage (keine Chemotherapie bei isolierter EPS ohne Blasenmole).
- **Nachsorge:**
  - postoperative hCG-Kontrollen sollen nur bei hinweisender Klinik wie z. B. persistierenden vaginalen Blutungen durchgeführt werden
  - bei persistierenden hCG-Werten Re-Kürettage

### 5.3.4. Plazentabett-Tumor (Placental Site Trophoblastic Tumor – PSTT)

- **Pathologie:**
  - Proliferation des intermediären Trophoblasten des plazentaren Implantationsbettes (sog. „implantation site intermediate trophoblast“)
  - meist nach Aborten oder unauffälligen Schwangerschaften, ca. 5–8% nach Blasenmole
  - Intervall zur vorangegangenen Gravidität durchschnittlich 3 Jahre, langes Intervall ungünstiger Prognosefaktor

- 85–90% benign, 10–15% malign mit einer Mortalitätsrate von ca. 20%
- mittleres Erkrankungsalter 30 Jahre

- **Diagnostik:**

- vergrößerter Uterus, häufig Auftreten eines Tumors
- Kürettage

*Staging:*

- gynäkologische Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie
- CT Thorax und Abdomen, Schädel-MRT

- **Therapie:**

- simple Hysterektomie nach Diagnose bei Kürettage (bei prämenopausalen Patientinnen mit Kinderwunsch – pathologische Zweitmeinung vor Hysterektomie); laut aktueller Datenlage ähnliches onkologisches Outcome bei minimal invasiver und offener Hysterektomie (*Sugrue et al., 2021*)
- schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie
- FIGO-Stadium II bis IV: Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema oder dem EP/EMA-Schema; BEP-Schema bei Versagen von EMA-CO- und EP/EMA-Schema (*siehe Tab. 4*)
- eine platinhaltige Chemotherapie bzw. eine Hochdosischemotherapie scheint die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem PSTT bzw. ETT zu verbessern; in einem Vergleich von zwei Patientinnenkohorten, die von 1976–2006 bzw. 2007–2014 behandelt wurden, zeigte sich bei konstanter Verteilung der Prognosefaktoren, aber verstärktem Einsatz platinhaltiger Chemotherapien und Hochdosischemotherapie in der jüngeren Kohorte eine verbesserte Gesamtüberlebensdauer (8,3 Jahre versus 2,6 Jahre;  $p = 0,005$ ) (*Froeling et al., 2019*)
- **Nachsorge:** Bei negativen hCG-Werten nach Abschluss der Chemotherapie (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) weitere monatliche hCG-Kontrollen für 1 Jahr.

### 5.3.5. Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)

- **Pathologie:**

- ausgehend vom intermediären Trophoblasten, häufig im unteren Uterussegment/Zervix
- nur 1,4% aller GTD

- **Diagnostik:**

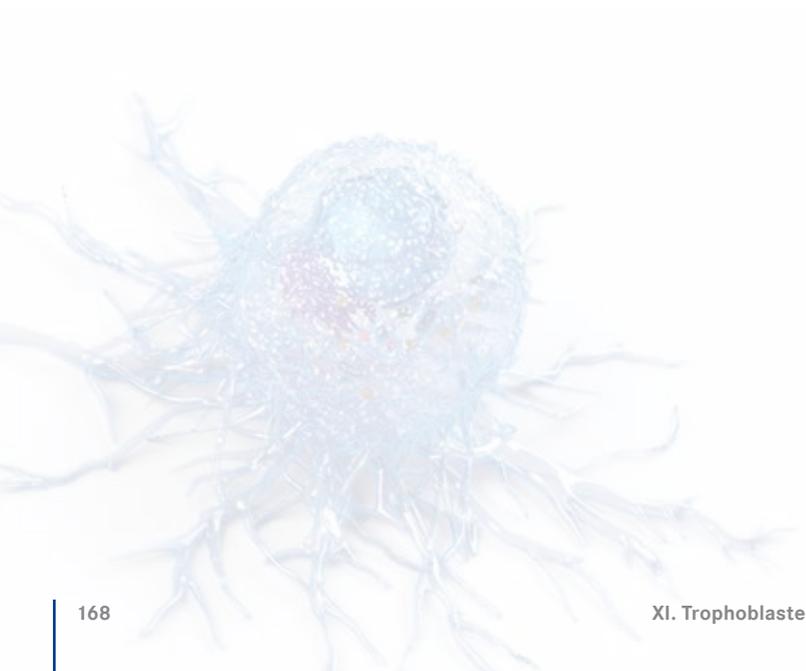
- gynäkologische Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie
- gering erhöhtes hCG ( $< 2.500$  IU/l)

- **Therapie:**

- Hysterektomie, vollständige Tumorentfernung
- schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie
- bei Metastasen Polychemotherapie in Analogie zum Plazentabett-Tumor (*siehe 5.3.4*)
- eine platinhaltige Chemotherapie bzw. eine Hochdosischemotherapie scheint die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem PSTT bzw. ETT zu verbessern; in einem Vergleich von zwei Patientinnenkohorten, die von 1976–2006 bzw. 2007–2014 behandelt wurden, zeigte sich bei konstanter Verteilung der Prognosefaktoren, aber verstärktem Einsatz platinhaltiger Chemotherapien und Hochdosischemotherapie in der jüngeren Kohorte eine verbesserte Gesamtüberlebensdauer (8,3 Jahre versus 2,6 Jahre;  $p = 0,005$ ) (*Froeling et al., 2019*)
- **Nachsorge:** Bei negativen hCG-Werten nach Abschluss der Chemotherapie (zumindest 3 konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr.

- Akbulut M., Tosun H., Soysal M.E. et al.: Endometrioid carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 79-84
- Alfirangis C., Agarwal R., Short D. et al.: EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 280-286
- Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H. et al.: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 511-520
- Berkowitz R.S., Goldstein D.P.: Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1639-1645
- Bolze P.A. et al.: PD-L1 Expression in Premalignant and Malignant Trophoblasts From Gestational Trophoblastic Diseases Is Ubiquitous and Independent of Clinical Outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 554
- Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al.: Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* 2014; 59: 241-247
- Carta G., Accurti V., Di Nicola M. et al.: Uterine endometrioid carcinoma with focal area of choriocarcinomatous differentiation: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 731-733
- Chang Y.L., Chang T.C., Hsueh S. et al.: Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 216-222
- Cole L.A. et al.: Total hCG tests. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2216-2222
- Cole L.A., Sutton J.M., Higgins T.N. et al.: Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results. *Clin Chem* 2004; 50: 874-882
- Cole LA, Laidler LL, Muller CY. USA hCG reference service, 10-year report. *Clin Biochem* 2010; 43: 1013-1022
- Davis M.R., Howitt B.E., Quade B.J. et al.: Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 456-461
- Doll K.M., Soper J.T.: The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 533-542
- Dotto J., Hui P.: Lack of genetic association between exaggerated placental site reaction and placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 562-567
- El-Helw L.M., Coleman R.E., Everard J.E. et al.: Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 306-311
- Feltmate C.M., Genest D.R., Wise L. et al.: Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415-419
- Flam F., Lundström V., Pettersson F.: Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 57-60
- Froeling F.E.M., Ramaswami R., Papanastasiopoulos P., Kaur B., Sebire N.J., Short D., Fisher R.A., Sarwar N., Wells M., Singh K., Ellis L., Horsman J.M., Winter M.C., Tidy J., Hancock B.W., Seckl M.J.: Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019; 120 (6): 587-594
- Garrett L.A., Garner E.L., Feltmate C.M. et al.: Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008; 53: 481-486
- Ghorani E., Kaur B., Fisher R.A., Short D., Joneborg U., Carlson J.W., Akarca A., Marafioti T., Quezada S.A., Sarwar N., Seckl M.J.: Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017; 390 (10110): 2343-2345
- Harvey R.A., Mitchell H.D., Stenman U.H. et al.: Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. *J Reprod Med* 2010; 55: 285-295
- Hoffner L., Surti U.: The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet* 2012; 205: 63-77
- Horn L.C., Bilek K., Pretzsch G. et al.: Choriocarcinoma in extrauterine tubal pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 54: 375-377
- Horn L.C., Hänel C., Bartholdt E. et al.: Serous carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: a case report and review of the literature indicate the existence of 2 prognostically relevant tumor types. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 247-251
- Horn L.C., Vogel M.: Gestational trophoblastic disease: Non-villous forms of gestational trophoblastic disease. *Pathologe* 2004; 25: 281-291
- Horowitz N.S., Goldstein D.P., Berkowitz R.S.: Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 208
- Kaur B., Short D., Fisher R.A. et al.: Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34: 152-158
- Kohorn E.I.: Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014; 59: 145-153
- Lawrie T.A., Alazzam M., Tidy J., Hancock B.W., Osborne R.: First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016 (6): CD007102
- Lybol C., Sweep F.C., Harvey R. et al.: Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 576-579
- Lybol C. et al.: Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 334-338
- Maestá I. et al.: Relationship between race and clinical characteristics, extent of disease, and response to chemotherapy in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 50-54
- Mangli G., Lorusso D., Brown J. et al.: Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter-Group. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (9 Suppl. 3): S109-S116
- Massenkeil G., Crombach G., Dominik S. et al.: Metastatic choriocarcinoma in a postmenopausal woman. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 432-437
- Menczer J., Livoff A., Malinge G. et al.: Exaggerated placental site erroneously diagnosed as non-metastatic trophoblastic disease. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 115-116
- Ngan H.Y., Bender H., Benedet J.L. et al.: FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83 (Suppl. 1): 175-177
- Nguyen C.P. et al.: Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 499-503
- Nigam S., Dass R.: Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 587-588
- Papadopoulos A.J. et al.: Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-464
- Piura E., Piura B.: Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 359-367
- Rathod P.S., Kundargi R., Pallavi V.R. et al.: Refractory Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Novel Drug Combination With Paclitaxel and Carboplatin Produces Durable Complete Remission. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1737
- Savage P., Cooke R., O'Nions J. et al.: Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumours on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol* 2015; 33: 472-478
- Schmid P., Nagai Y., Agarwal R. et al.: Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48-55
- Sebire N.J., Seckl M.J.: Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *J Reprod Med* 2010; 55: 236-246
- Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al.: ESMO Guidelines Working Group: Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi39-vi50
- Shih I.M., Kurman R.J.: Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1393-1403
- Shih I.M., Kurman R.J.: The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 31-47
- Shih I.M. et al.: Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999; 30: 687-694
- Soper J.T.: Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 943-957
- Stenman U.H. et al.: The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 769-784
- Sugrue R., Foley O., Elias K.M., Growdon W.B., Sisodia R.M.C., Berkowitz R.S., Horowitz N.S.: Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2021; 160 (2): 445-449. doi: 10.1016/j.ygygno.2020.11.022
- Sun S.Y., Melamed A., Goldstein D.P. et al.: Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015; 138: 46-49
- Sutton J.M.: Charge variants in serum and urine hCG. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 199-203
- Taylor F., Short D., Winter M.C. et al.: A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 258-263
- Templer C., Horn L.C., Ackermann S., Beckmann M.W., Dittrich R., Einkenkel J., Günther A., Haase H., Kratzsch J., Kreissl M.C., Polterauer S., Ebert A.D., Schneider K.T., Strauss H.G., Thiel F.: Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, December 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76 (2): 134-144
- Tham B.W. et al.: Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* 2003; 110: 555-559
- Tidy J.A., Gillespie A.M., Bright N. et al.: Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treat-

- ment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 309–312
- Tsai H.W., Lin C.P., Chou C.Y. et al.: Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology* 2008; 53: 601–604
- Vargas R., Barroilhet L.M., Esselen K. et al.: Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2014; 59: 188–194
- Vassilakos P., Rictton G., Kajji T.: Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 167–170
- Vogel M., Horn L.C.: [Gestational trophoblastic disease, Villous gestational trophoblastic disease]. *Pathologie* 2004; 25: 269–279
- Whittington J., Fantz C.R., Gronowski A.M. et al.: The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 81–85
- Yarandi F. et al.: Five-Day Intravenous Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Clinical Randomized Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 971
- Zhang X. et al.: Epithelioid trophoblastic tumor: an outcomebased literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1334–1338
- Zhao J., Lv W.G., Feng F.Z. et al.: Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 102



# Nachsorge bei Frauen nach gynäkologischen Krebserkrankungen

**Kapitelverantwortlich:** Lukas Hefler  
**Autoren:** Gerhard Bogner, Lukas Hefler

**Arbeitsgruppe:** Lukas Angleitner-Boubenizek, Gerhard Bogner, Walter Dirschl Mayer, Florentia Peintinger, Edgar Petru, Veronika Seebacher-Shariat, Paul Sevelda, Karl Tamussino, Birgit Volgger

Wir wollen mit diesen Ausführungen zum ersten Mal in Österreich einheitliche Empfehlungen zur Nachsorge von Frauen mit gynäkologischen Krebserkrankungen schaffen, die das ärztliche Gespräch und die klinische Untersuchung in den Mittelpunkt stellen, unnötige Untersuchungen vermeiden, die Rolle der niedergelassenen Fachärztin/des niedergelassenen Facharztes fördern, die Kooperation mit den Spitalsabteilungen verbessern und forensische Sicherheit bieten.

## 1. EINLEITUNG

- **Das Ziel der Nachsorge** ist die Begleitung der Frau in der Bewältigung ihrer Erkrankung, der Behandlung allfälliger Nebenwirkungen und die Früherkennung von neu aufgetretenen Tumoren.
- **Die Erwartungen an die Nachsorge** sowohl von betroffenen Frauen als auch von betreuenden Ärztinnen/Ärzten sind oftmals divergierend und unrealistisch. So ist die Annahme, dass die Früherkennung eines Rezidivs die Behandlung erleichtert und zu besseren Ergebnissen führt, in den meisten Fällen nicht bewiesen.
- **Mögliche Inhalte der Nachsorge** können jedoch unter anderem sein:
  - Erhaltung und Förderung der Lebensqualität
  - Rehabilitationsmaßnahmen
  - Behandlung von Nebenwirkungen
  - Evaluierung von Risikofaktoren und Beratung bei evtl. genetischer Prädisposition
  - psychosoziale Unterstützung
  - Beratung zu Fragen der sexuellen Gesundheit
  - Beratung zu Fragen der Fertilität/Verhütung
  - Diagnose und etwaige Therapie von Osteopenie/Osteoporose
  - Behandlung von klimakterischen Beschwerden
  - Rezidivdiagnose und Einleitung weiterer Abklärung
  - allfällige indizierte Früherkennungsuntersuchungen für mögliche Zweittumoren wie z. B. Koloskopie
  - Qualitätskontrolle der medizinischen Behandlung

## 2. EMPFEHLUNGEN

- Das Ziel unserer Arbeitsgruppe ist, Empfehlungen für die **Nachsorge von asymptomatischen Frauen** nach Abschluss der Primärtherapie zu erstellen.
- **Bei neu aufgetretener, klinischer Symptomatik**, die auf ein Rezidiv hinweisen könnte, sind weitere Untersuchungen je nach Beschwerden einzuleiten.
- **Ausgenommen von diesen Empfehlungen** sind Patientinnen, die **im Rahmen von klinischen Studien** behandelt werden, deren Nachsorge durch das jeweilige Studienprotokoll vorgegeben ist.
- Am Anfang jeder Nachsorge soll ein **ausführliches Gespräch** der nachsorgenden Ärztin/des nachsorgenden Arztes mit der Frau stattfinden, in dem der Sinn sowie der potenzielle Nutzen der Nachsorge, aber auch die Limitationen der Nachsorge besprochen werden.
- Weiters soll eine **Familienanamnese** erhoben werden, um möglicherweise familiär bedingte Krebserkrankungen zu diagnostizieren und sowohl für die Frau als auch für deren Angehörige die geeigneten Maßnahmen einleiten zu können.
- Da Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen primär an zertifizierten gynäkologischen Tumorzentren behandelt werden sollen, soll eine die nachgesorgte Frau betreffende **Rückmeldung an das behandelnde Zentrum** erfolgen.
- Die Nachsorge kann **sowohl in Spitalsambulanzen als auch bei niedergelassenen Fachärztinnen/Fachärzten** durchgeführt werden.

### Nachsorgeschema der AGO Austria

Intervalle	1.–3. Jahr: 3 Monate	4.–5. Jahr: 6 Monate	ab dem 6. Jahr: 12 Monate
------------	----------------------	----------------------	---------------------------

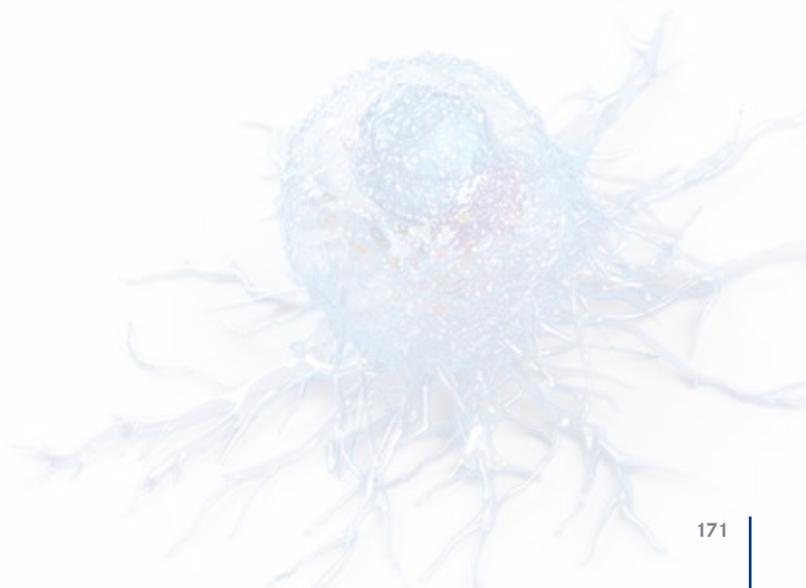
#### Untersuchungen

Ovar	jedesmal: Anamnese, klinisch/gynäkologische Untersuchung, Sonografie; CA125 (optional), kein Pap		
Korpus	jedesmal: Anamnese, klinisch/gynäkologische Untersuchung, Sonografie; kein Pap		
Zervix/Vagina	jedesmal: Anamnese, klinisch/gynäkologische Untersuchung, Sonografie; Pap 1 x/Jahr, kein Pap nach Strahlentherapie		
Vulva	jedesmal: Anamnese, klinisch/gynäkologische Untersuchung, Sonografie; Pap 1 x/Jahr, kein Vulva-Pap		
Mamma	jedesmal: Anamnese, klinische Untersuchung; Mammografie/Ultraschall 1 x/Jahr; gynäkologische Kontrollen in Routineintervallen		

Tabelle

### 3. ANMERKUNGEN

- **Weitere Untersuchungen** wie Computertomografie, Magnetresonanztomografien, Thoraxröntgen, PET-Computertomografien und Laboruntersuchungen wie z. B. Tumormarkerbestimmungen sind nur bei Rezidivverdacht sinnvoll.
- **Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars** sind wie Ovarialkarzinome nachzusorgen.
- **Seltene andere gynäkologische Krebserkrankungen** sind, wenn möglich, in eine dieser fünf Gruppen einzuordnen.
- Empfehlungen für andere seltene gynäkologische Malignome (wie z.B. Chorionkarzinome, Keimstrang-, Keimzelltumoren des Ovars) sowie für spezielle Behandlungssituationen (wie z. B. St. p. Trachelektomie oder anderen Maßnahmen mit Fertilitätserhalt) werden in der vorliegenden Leitlinie bewusst nicht abgebildet und sind im Einzelfall vom betreuenden gynäkologischen Tumorzentrum vorzugeben.
- **In Abwägung der individuellen Risikosituation und den Wünschen der betroffenen Frau** kann von den vorliegenden Nachsorgeempfehlungen abgewichen werden.



# Psychoonkologie in der gynäkologischen Onkologie

*Kapitelverantwortlich und Autor: Harald Mori*

## 1. PSYCHOONKOLOGIE ALLGEMEIN

- **Psychoonkologie [PSO] beschäftigt sich mit der Frage**, wie sich eine lebensbedrohliche Krankheit auf die Psyche auswirkt.<sup>1</sup> Die Aufgaben der Psychoonkologie sind vielfältig. Die Patientinnen sollen beim Prozess der Krankheitsbewältigung Unterstützung in seelisch-psychischer und existenzieller Hinsicht erfahren.
- Durch psychologische und psychotherapeutische (ggf. psychiatrische) Interventionen, die für die Situation der krebserkrankten Frau personalisiert werden, können **gute Voraussetzungen für einen möglichst günstigen Krankheitsverlauf geschaffen** werden.
- Für die psychoonkologische Arbeit ist eine **gute Kommunikation mit dem gesamten Team** der Behandler:innen und Betreuer:innen von großer Bedeutung. Medizin, Pflege, Psychologie, Psychotherapie, Sozialarbeit und psychiatrisches Konsil sind gleichwertig bedeutsame Faktoren im Heilungsverlauf.
- Erfahrungsgemäß ist eine **behutsame und dennoch klare und aussagekräftige Sprache** für die Einbeziehung der Patientin [und ihrer Bezugspersonen] in das Behandlungsgeschehen für Coping und Adherence [bzw. Compliance] und für das Entwickeln von Eigeninitiative notwendig. „Jede Regung und jedes (auch unbedachte) Wort werden [von der Patientin] interpretiert. Die Zwischentöne und die non-verbale Kommunikation [sind von enormer Bedeutung].“<sup>2</sup>
- **Empathie, Zugewandtheit zur Patientin und ihren Sorgen und Zuhörenkönnen** sind wichtige Elemente einer heilsamen Kommunikation. Auch unter Zeitdruck lohnt es sich für alle Beteiligten, dem Anliegen und den Fragen der Patientinnen ausreichend Raum zu geben.
- Aus psychoonkologischer Sicht ist es für eine gute Prognose immens wichtig, die **Herangehensweise der Patientinnen an die Krankheit bzw. deren Bewältigung** im Auge zu behalten und fachkundig zu unterstützen.<sup>3</sup>
- **Zeit, Zuwendung, Zärtlichkeit und Sexualität als menschliche Grundbedürfnisse** sind auch während der Zeit der Krebstherapie zu beachten.<sup>4</sup>

### 1.1. Indikationen für eine psychoonkologische Betreuung<sup>5</sup>

- Grundsätzlich soll **immer ein behutsames Angebot für Psychoonkologie** gemacht werden!
- **Länger anhaltende depressive Symptome**
- **Belastende Angstsymptome** (auch Angst vor Sterben und Tod).
- **Patientinnen mit Suizidgedanken**
- **Schwer beherrschbare Schmerzen**
- **Wut, Aggressionen, Verbitterung, Demoralisierung, Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, Sinnverlust**
- **Konflikte mit Familie/Behandlungsteam**

- **Fragen zu der wegen Krebs veränderten Sexualität** (in der gynäkologischen Onkologie immer indiziert).
- **Psychiatrische Anamnese oder erkennbare Persönlichkeitsstörungen**
- **Soziale Problemsituationen**
- **Zweifel an der Behandlung, unbefriedigende Kommunikation mit dem Behandlungsteam** (aus Sicht der Patientin bzw. des Teams).
- **Fragen und Sorgen im Rahmen einer Pandemie**

## 1.2. Wirkung psychoonkologischer Interventionen

- Die Psychoonkologie bewirkt für viele Patientinnen einen gewissen **Erhalt bzw. eine Steigerung der Lebensqualität [QOL]** während des Krankheitsgeschehens. Sie wirkt auch begünstigend in der Nachsorge. Compliance und Zufriedenheit mit der Behandlung werden verbessert, Fatigue und erlebte Hilflosigkeit werden reduziert.<sup>5</sup>
- **Auswirkungen der Psychoonkologie auf die Überlebenszeit** sind zurzeit nicht nachgewiesen. Die Psyche scheint allenfalls über den Umweg des Gesundheitsverhaltens das Krebsgeschehen beeinflussen zu können: Der Lebensstil psychisch belasteter Menschen schwächt das Immunsystem.<sup>6</sup> Überzeugende Hinweise auf eine „Krebspersönlichkeit“ gibt es nicht. Charakter und persönliche Werthaltungen können in einer positiven, sinnorientierten Weise und mit lebensbejahender Einstellung (gefördert durch PSO bzw. Psychotherapie) die Affektlage und damit das Immunsystem günstig beeinflussen (Erkenntnisse moderner Psychoneuroimmunologie und Hirnforschung weisen darauf hin).

## 1.3. Ziele der psychoonkologischen Betreuung

- Grundsätzlich geht es bei der Bewältigung der Krebserkrankung darum, eine **Balance zwischen dem Drängen nach Abwehr und Kampf gegen den Krebs einerseits und dem Wunsch nach Gesundheit und Akzeptanz der Situation andererseits** zu finden.<sup>3</sup> In der Salutogenese wird Wert darauf gelegt, dass die Patientin ihre Situation verstehen kann, dass sie trotz der Erkrankung ein sinnvolles Leben führen kann und dass sie nicht Opfer, sondern Gestalterin und Mitbestimmerin ihres Behandlungsverlaufs sein kann.<sup>7,8</sup>
- **Patientinnen und Angehörige** sollen die psychischen und körperlichen Belastungen möglichst gut verarbeiten. Krebspatientinnen haben Anspruch auf Beachtung ihres seelischen Wohlbefindens während Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
- **Ressourcen und Resilienz** werden gefördert.
- **Primäres Ziel: gute Lebensqualität trotz Krebs<sup>9</sup>**
- **Der Zusammenhang zwischen Immunlage, Affektlage und Sinnorientierung** (Motivation) weist deutlich auf den positiven Einfluss der Seele [Geist, Psyche] auf den Gesundungsprozess hin.<sup>8</sup>
- **Eine Psychotherapie (PSO)**, die Negativfaktoren minimiert und Positivfaktoren stärkt, verfügt über das Potenzial, das Wohlbefinden im Allgemeinen zu erhöhen und die Immunaktivität zu beeinflussen.<sup>10</sup>

## 2. SPEZIELLE PSYCHOONKOLOGIE IN DER GYNÄKOLOGIE

### 2.1. Gynäkologische Onkologie

- **Patientinnen erleben durch die Krebserkrankung eine narzisstische Verletzung.** Die gynäkologischen Organe haben eine hohe Bedeutung für das frauliche Selbstbild. Krebs bedroht einerseits das Leben und bewirkt andererseits fast immer eine Störung des Körperbildes.
- **Betroffen sind primäre und sekundäre Geschlechtsorgane der Frau.** Damit werden Fragen der Identität und Authentizität [Autonomie]<sup>11</sup> aufgeworfen.
- **Die Beziehung zum eigenen Körper wird hinterfragt,** Partnerschaft, Fertilität und Sexualität werden noch stärker thematisiert als meist ohnehin üblich.

### 2.2. Somatische Auswirkungen

- **Veränderung des Körpers** (Chirurgie, Verstümmelung, Organverlust, passagerer Haarverlust). Langfristige Anpassung an das veränderte Körperbild ist notwendig.
- **Verminderung oder Verlust von Fähigkeiten** muss bewältigt werden (Sexualleben, Fruchtbarkeit [evtl. Abortus], Amenorrhö, verfrühte Menopause, hormonelle Schwankungen, Fatigue).
- **Die evtl. Diagnose einer genetischen Disposition und deren Folgen für Patientin und Familienangehörige** müssen eingeordnet und Konsequenzen entschieden werden.

### 2.3. Psychische Auswirkungen

- **Ängste, depressive Denkinhalte, Verzweiflung, Verbitterung, Trauer, erhöhter Distress, Reizbarkeit, seelische Müdigkeit, Niedergeschlagenheit**
- **Inaktivität, Verringerung sozialer Kontakte, Vereinsamung**

### 2.4. Existenzielle (geistige) Auswirkungen

- **Zukunftsangst,** Vergänglichkeitsbewältigung, Angst vor dem Rezidiv, vor dem Sterbeprozess und vor dem Tod selbst.
- **Schuldgefühle** (was habe ich zu meiner Krankheit beigetragen?).
- **Identitätsverlust** (was bin ich noch wert, wer braucht mich noch?).
- **Sinnlosigkeitsgefühle** (wozu weiterleben?).
- **Spirituelle und Glaubensfragen** über den Sinn des Lebens an sich werden akut.

### 2.5. Auswirkungen einer Pandemie (z. B. COVID-19)

- **Isolation** von Betreuungspersonen, vor allem **Vereinsamung** bei Besuchseinschränkungen.
- **Verlust von Lebenskraft** (Schwächegefühle, Ohnmachtsempfindungen, Ausgeliefertsein).
- **Sehnsucht nach sozialen Kontakten** (Berührungen sind wichtig, Zuspruch und Ermutigung).
- **Depersonalisierungsgefühle** (sich selbst zunehmend fremd fühlen, Identitätsverlust droht bei zu langer und strikter Isolation aufgrund von Quarantänemaßnahmen).<sup>12</sup>
- **Vernachlässigen von Vorsorge- oder Kontrollterminen.**
- **Angst vor Zwangsmaßnahmen** (Besuchsverbote, auf der Station eingesperrt sein, keinen Abschied nehmen können).

### 3. MÖGLICHKEITEN DER INTERVENTION FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE

- **Psychoonkologische Fortbildungen an ausgewählten Ausbildungseinrichtungen** sind empfehlenswert.
- In der praktischen Tätigkeit ist eine **möglichst personalisierte Kommunikation in verständlicher Sprache** erstrebenswert. Auch in systembestimmten Strukturen und unter praktisch immer vorhandenem Mangel an Zeit kann echtes Interesse und aufmerksames Hinhören auf die Anliegen der Patientin sehr wirksam sein.
- **Die Patientin begegnet der Ärztin/dem Arzt häufig mit einer sehr hohen Erwartungshaltung** und dem Wunsch nach Heilung. Bedingungslose Wertschätzung und einführendes Verhalten sowie Authentizität als ärztliche Person sind wichtig. Gelassenheit und Geduld sind gefordert, um in den verschiedenen Phasen der Erkrankung die Nöte und Bedürfnisse der Patientin wahrzunehmen. Verunsicherungen durch vage Aussagen verursachen Angst und Misstrauen.
- **Im Spital** ist eine gute Zusammenarbeit mit dem psychoonkologischen Team erfolgversprechend, für die Patientin und auch für das Team selbst.
- **In der freien Praxis** ist die Gynäkologin/der Gynäkologe auf die Kunst der Improvisation, des Individualisierungsvermögens, des Taktgefühls und des Fingerspitzengefühls angewiesen. Vielen Patientinnen ist mit der Zuweisung an eine psychoonkologische Praxis gut geholfen (wichtig: diplomierte Psychoonkolog:innen).
- **Empathische ärztliche Zuwendung** verbessert die Durchführung medizinischer Behandlungen wesentlich und erleichtert letztlich den gesamten organisatorischen Ablauf wie auch die menschliche Kommunikation.
- **Psychoonkologisches Handeln erhöht das Wohlbefinden der Patientin und zugleich die Arbeitszufriedenheit von Ärztin oder Arzt** und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Burnout-Prophylaxe.
- **Ausschöpfen medizinischer und rechtlicher Möglichkeiten im Angesicht einer Pandemie** (Eigenverantwortung des Personals und individuelle Initiativen, um den Patientinnen kurzfristig menschliche Nähe und soziale Kontakte trotz quarantänebedingter Einschränkungen zu ermöglichen).
- **Palliativmedizinische Interventionen am Lebensende.** Bei der Begleitung einer sterbenden Patientin ist das Anerkennen ihrer individuellen intrapersonellen psychischen Dynamik im Sterbeprozess wesentlich.<sup>13</sup>

## 4. MOTIVIERENDE GEDANKEN FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE

- **Das Überbringen schlechter Nachrichten (Breaking Bad News)** ist auch für Ärztinnen und Ärzte selbst sehr schwierig. Gefasst sein sollte nicht nur die ärztliche Person, die eine schlechte Diagnose oder Nachricht überbringen muss, sondern auch jeder Mensch, der Veränderungen in seinem Körper wahrnimmt.<sup>2</sup>
- **Die Übermittlung von schlechten Nachrichten** ist eine der schwersten Aufgaben, nicht nur im klinischen Alltag eines Arztes/einer Ärztin, sondern in nahezu allen Berufen und Bereichen unseres Lebens. [...] Auch in einer nach Lage der Dinge *hoffnungslosen* Situation kann man positive Aspekte für den weiteren Verlauf der Therapie oder des Lebens der Patientin finden und diese kommunizieren, ohne Unwahrheiten zu sagen. Ein gutes Gespräch informiert, unterstützt und versorgt.<sup>14</sup>
- **Das Leben kann immer einen Sinn haben.** Viktor Frankl meint: „Das Schicksal, das ein Mensch erleidet, hat also erstens den Sinn, gestaltet zu werden – wo möglich –, und zweitens, getragen zu werden – wenn nötig.“<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ditz, Diegelmann, Isermann (Hrsg.): Psychoonkologie – Schwerpunkt Brustkrebs. Kohlhammer, Stuttgart 2006

<sup>2</sup> Sevelde P.: Ein Leben für das Leben – Für ein noch besseres Miteinander zwischen Arzt und Patientin. ecomedia buchverlag, Wien 2022

<sup>3</sup> Mori H.: Coping von Krebserkrankungen. Spectrum Onkologie 4/2018, Wien 2018

<sup>4</sup> Dorfmueller M., in: Dorfmueller, Dietzfelbinger (Hrsg.): Psychoonkologie – Diagnostik – Methoden – Therapieverfahren, 2. Auflage, Urban und Fischer, München 2013

<sup>5</sup> Siedentopf U.: Psychoonkologische Betreuung in der Gynäkologie. Walter de Gruyter, Berlin 2010

<sup>6</sup> Schulz-Kindermann: Psychoonkologie. Beltz, Weinheim, Basel 2013

<sup>7</sup> Antonovsky A.: Salutogenese. dgvt-Verlag, Tübingen 1997

<sup>8</sup> Frankl V.E.: Ärztliche Seelsorge. Fischer TB, Frankfurt am Main 1995

<sup>9</sup> Patientenleitlinie [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de) (abgerufen am 5. 7. 2018)

<sup>10</sup> Schubert C.: Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie. Schattauer, Stuttgart 2011/2015

<sup>11</sup> Bilek H.P., Mori H. (Hrsg.): Synoptische Psychotherapie. Facultas, Wien 2015

<sup>12</sup> Mori H.: Existenzanalyse und Logotherapie, Facultas, Wien 2020

<sup>13</sup> Howoritsch-Steinberg M., in: Uhl B. (Hrsg.): Palliativmedizin in der Gynäkologie. Thieme, Stuttgart 2014

<sup>14</sup> Sehoulí J.: Von der Kunst, schlechte Nachrichten gut zu überbringen. Kösel, München 2018

# Sachwortregister

## A

Abemaciclib, 40, 42–44, 49  
ADNEX-Modell, 68, 69  
Alopezie, 42, 46, 48, 49  
Alpelisib, 40, 42, 43  
Alpha-Fetoprotein, 94, 95  
Anämie, 46, 48, 148, 158  
Androblastom, 92, 96–99  
Anthrazyklin, 35, 54, 118, 119  
Anti-Müller-Hormon (AMH), 97  
Aprepitant, 50, 143  
Aromataseinhibitor, 40, 43, 120  
AST/ALT-Erhöhung, 42, 49  
Atezolizumab, 39, 45  
Axilladissektion, 31, 51

## B

B-Klassifikation, 18  
Becker-Prothese, 24  
Bendamustin, 39  
Bevacizumab, 76–78, 80, 81  
BI-RADS-Klassifikation, 16, 17  
Bleomycin, 94, 163  
Boost, 31, 35, 115, 117, 142, 143  
BRCA, 13, 14, 16, 17, 24, 45, 51, 54, 65, 71, 75–81, 83, 86, 114  
Breast Cancer Index, 55  
Brenner-Tumor, 72, 87  
Brustdichte, 12, 17, 23  
Brusterhaltende Therapie (BET), 24, 28, 29, 31–35, 50–52  
Brustrekonstruktion, 24

## C

CA-125, 66, 69–71, 83, 137  
Capecitabin, 34, 35, 39, 41, 46  
Carboplatin, 35–37, 39, 45, 48, 76–78, 81, 99, 116, 118–120, 130, 142, 143, 146, 147  
CDK-4/6-Inhibitoren, 34, 43, 44, 60  
Chorionkarzinom, 91–93, 160, 162, 164, 171

Cisplatin, 76, 78, 93–95, 115, 116, 118–120, 142, 143, 145–147, 163, 165  
Clomiphen, 65  
Cowden-Syndrom, 101  
Cyclophosphamid, 35–39, 45, 46, 50, 94, 163

## D

DCIS, 18–20, 23, 24, 35, 36, 50, 51  
Debulking, 73, 75, 82, 95, 109, 113, 115, 140, 141, 156  
DEXA-Messung, 57  
Dexamethason, 50, 142, 143  
Diarrhö, 42, 48, 49, 58, 79  
Diethylstilbestrol, 12  
DNA-Mismatch-Reparatur, 65, 105, 107, 112  
Docetaxel, 36–39, 41, 46, 76, 129–131  
Dostarlimab, 119, 120  
Dottersacktumor, 91–93, 95  
Doxorubicin, 36–39, 46, 50, 78, 81, 115, 116, 119, 120, 129–131  
Durvalumab, 45  
Dysgerminom, 91–95

## E

Embryonales Karzinom, 92, 93  
Emesis (Erbrechen), 46, 48–50, 79, 158, 161  
Endodermaler Sinustumor, 91, 93  
Endokrine Therapie, 29, 34, 42–44, 52–55, 81, 99, 116, 120, 129  
Endometriale intraepitheliale Neoplasie (EIN), 105  
Endometriumhyperplasie, 96, 105  
EndoPredict, 55  
Epidoxorubicin, 36–38  
Epirubicin, 45, 46, 116, 120  
Eribulin, 35, 38, 46  
Erythropoese-stimulierende Proteine (ESP), 48, 49

Etoposid, 94, 163  
Everolimus, 40, 42, 43, 49, 122  
Exemestan, 40, 42, 43

## F

Fatigue, 42, 49, 60, 162, 173, 174  
Fertilitätserhalt, 24, 54, 86, 88, 89, 93, 94, 141, 171  
Filgrastim, 131  
Fluoruracil, 36, 39  
Fulvestrant, 40, 42–44, 120

## G

Gemcitabin, 35, 39, 46, 78, 81, 94, 129–131  
Genetische Beratung, 13, 17, 24, 56, 65  
Genexpressionsprofil, 32, 55  
GnRH-Analogen, 42–44, 54, 57, 94, 99, 120  
Gonadoblastom, 91  
Granulosazell-Tumor, 96–99, 101  
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), 36, 48, 131, 143

## H

Hand-Fuß-Syndrom, 46, 49  
hCG (humanes Choriongonadotropin), 92, 93, 99, 158–166  
HE4 (Human Epididymis Protein 4), 70  
HER2, 21, 23, 24, 28–30, 32, 36–38, 40, 41, 43–46, 55, 71, 110, 111  
Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), 65, 101  
Hidden-Y-Chromosom, 92  
HIPEC, 78  
Hormonersatztherapie (HRT), 12, 65, 86

HPV (humanes Papillomavirus),  
134–137, 150, 153, 157  
HRD-Test (Homologous  
Recombination Deficiency),  
76–77, 80–83  
HY-Antigen-positive  
Gonadendysgenesien, 91, 97  
Hypermenorrhö, 102  
Hysteroskopie, 104, 112, 114, 126

## I

Ifosamid, 94, 130, 131, 143, 146  
Immun-Checkpoint-Inhibitoren, 34,  
43, 110, 112, 120, 122, 146  
Inhibin, 97  
Insulin-like Growth Factor (IGF-1), 12  
Intraperitoneale Chemotherapie, 78  
IOTA-„Simple Rules“, 68, 69

## K

Kapselfibrosen, 24, 25  
Kardiotoxizität, 46, 49  
Karnofsky-Index, 66, 79  
Karzinosarkom, 105, 106, 110, 111,  
114, 125, 129  
Ki-67, 23, 55  
Kinderwunsch, 65, 88, 105, 112,  
128, 140, 141  
Komedonekrosen, 18, 19  
KRAS, 71, 77, 105  
Kürettage, 75, 98, 104, 107–110,  
114, 126, 138, 160, 161, 164,  
165

## L

L1CAM, 108, 112  
Lapatinib, 41, 46, 49  
Latissimus-dorsi-Lappenplastik, 25,  
26  
Lenvatinib, 120, 122  
Letrozol, 40, 41, 43, 44, 130  
Lymphadenektomie, 73, 75, 88, 93,  
98, 108, 109, 113–116, 119, 128,  
141, 142, 156  
Lymphom, 25, 33, 53  
Lymphovascular Space Invasion  
(LVS), 107, 108, 111, 114, 115,  
117, 119, 122, 141

Lynch-Syndrom, 65, 101, 102, 104,  
106, 112, 114, 122

## M

Maffucci-Syndrom, 97  
Magnetresonanztomografie (MRT),  
14, 16, 18, 24, 30, 31, 33, 34, 54,  
71, 92, 97, 104, 125, 137, 138,  
140, 142, 143, 159, 161, 163,  
164, 166  
Mammografie, 14–17, 19, 23, 24,  
50, 53, 56, 66, 170  
Männliches Mammakarzinom, 33,  
54  
Mastektomie, 14, 24–26, 30,  
50–52, 54  
Mastopexie, 25  
Medroxyprogesteronazetat, 99,  
112, 120, 129  
Menometrorrhagie, 102  
Methotrexat, 39, 94, 162–164  
Metrorrhagie, 97, 102, 135  
Mikrosatelliten-Instabilität (MSI),  
103, 106, 107, 112, 117, 122  
MMR-Proteine (DNA-Mismatch-  
Reparatur), 103, 106–108, 111,  
112, 118, 119, 122  
Molekulargenetische Untersuchung,  
13, 14, 17  
Morbus Ollier, 97  
mTOR-Inhibitor, 122  
Mutationsstatus, 14, 76, 79, 80, 82,  
106, 108, 112  
Myelosuppression, 46, 48, 49

## N

NACT (neoadjuvante  
Chemotherapie), 29, 31, 32, 52,  
66, 78, 143, 148  
Nausea (Übelkeit), 45, 46, 48–50,  
66, 79  
Neratinib, 38, 46  
Netupitant, 50  
Neuropathie, 46, 48, 49, 76, 78  
Neutropenie, 42, 45, 48, 49, 54,  
131  
Niraparib, 76, 77, 80, 81  
NSMP (Nonspecific Molecular  
Profile), 106, 107, 111, 118

## O

Obstipation, 46, 58, 66, 79, 92,  
102, 137  
Olaparib, 45, 76, 77, 80, 81, 83  
Omentektomie (Netzresektion), 73,  
88, 93, 98, 113, 114  
Oncotype DX 21-gene Recurrence  
Score, 55  
Östrogen, 12, 55, 96, 101, 106,  
110, 113, 127, 129, 130  
Oxaliplatin, 76

## P

p53 (TP53), 13, 55, 71, 72,  
105–108, 110–112, 117, 118,  
125, 156  
Paclitaxel, 36–39, 41, 45, 46,  
76–78, 81, 94, 99, 116, 118, 120,  
143, 146, 147  
Paget's Disease, 20, 24, 33, 34,  
51  
Palbociclib, 40, 42–44, 49  
Palonosetron, 50  
Pap-Abstrich, 102, 104, 137  
PARP-Inhibitoren, 13, 14, 45, 76,  
80–82  
Patient-reported Outcomes (PROs),  
57, 58  
Pegfilgrastim, 131  
Pembrolizumab, 37, 39, 45, 122,  
146, 147, 162, 164, 165  
Peritonealkarzinose, 75, 80  
Peritonealzytologie, 72, 73, 75, 93,  
109, 114  
Pertuzumab, 37, 38, 41, 45, 49,  
110  
PET-CT, 24, 54, 104, 120, 137,  
141–143, 156  
Peutz-Jeghers-Syndrom, 96  
Phyllodes-Tumor, 18, 33, 53  
Pipelle, 102, 104  
Platinsensitivität, 14, 79–81  
Pneumonitis, 34, 42, 45, 48, 49  
POLE-Mutationsstatus, 106–108,  
110–112, 117, 118  
Polyembryom, 93  
Progesteron, 55, 86, 98, 99, 101,  
112, 120, 127, 129  
Proliferationsmarker, 55

ProMisE-Kriterien, 106, 107, 109, 110  
Prosigna, 55  
Pseudomyxoma peritonei, 71, 87  
PTEN-Mutation, 101, 105  
QTC-Verlängerung, 42, 49

## R

Ribociclib, 40, 42-44, 49  
ROMA-Index (Risk Of Malignancy Algorithm), 69, 70

## S

Sacituzumab-Govitecan, 46, 48, 49  
Salpingo-Oophorektomie, 73, 75, 88, 89, 98  
Schwangerschaft, 34, 53, 66, 70, 92, 99, 135, 136, 148, 158 ff.  
Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom, 53  
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, 23, 28, 31, 32, 51, 52, 108, 113-116, 119, 141, 155, 156  
SERM, 56  
Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptor-Antagonist, 50, 143  
Sertoli-Leydigzell-Tumor, 96-99  
Silikonprothetik, 24, 25  
Skelettszintigrafie, 24, 54  
„Skin-sparing“ Mastektomie, 25, 50, 51

Sonografie (Ultraschall), 14-16, 18, 23, 26, 32, 52, 54, 56, 66, 68, 92, 102, 104, 112, 125, 137, 154, 159-161, 163, 164, 170  
Spülzytologie, 88, 113  
Staging, 16, 24, 29, 32-34, 51-54, 73, 75, 78, 88, 89, 93, 94, 108, 114-116, 119, 125-127, 139-142, 154, 164, 166  
Stanzbiopsie, 18, 23, 28, 29, 32, 154  
STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma), 64, 72, 73, 75, 78  
Stomatitis, 42, 46, 49  
Streakgonaden, 92, 97  
Swyer-Syndrom, 91

## T

Talazoparib, 45  
Tamoxifen, 15, 42-44, 51, 54, 56, 57, 60, 101, 102, 120  
Taxan, 35, 45, 54, 73, 76, 99  
TCGA-Klassifikation des Endometriumkarzinoms, 105, 106, 122  
Teilbrustbestrahlung, 30  
Teratom, 91-95  
Thekom, 96, 98  
Thrombopenie, 48, 49, 131  
Topotecan, 81, 146, 147  
Trabectedin, 81, 130, 131  
TRAM, 26  
Trastuzumab, 34, 37, 40, 41, 45-49, 54, 110

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), 40, 41, 45, 48, 49  
Trastuzumab-Emtansin (T-DM1), 38, 41, 48  
Triplenegatives Mammakarzinom (TNBC), 14, 20, 24, 28, 37, 39, 40, 45, 52  
Tucatinib, 41, 46, 48, 49  
Tumormarker, 14, 56, 66, 70, 71, 74, 92, 97, 137, 171  
Tumorrest, 29, 73, 74, 76, 77, 79, 82, 88, 95, 110, 111, 129, 130  
Turner-Syndrom (Ullrich-Turner-Syndrom), 92

## U

Undifferenziertes Karzinom, 72, 106  
Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA), 55

## V

Vakuumbiopsie, 18  
Vinblastin, 94  
Vinorelbin, 35, 38, 41, 46, 146

## Z

Zielgerichtete Therapie, 35, 37, 39, 40, 43, 45, 79, 81, 110, 111  
Zystadenom, 86  
Zytostatika, 35, 46











**MedMedia**  
Verlag und  
Mediaservice GmbH

**ISBN 978-3-9505304-0-7**