

3. Luzerner Symposium für Gynäkologische Onkologie

Aktuelles bei gynäkologischen Malignomen der jungen Frau

Im Rahmen des 3. Luzerner Symposiums für Gynäkologische Onkologie standen die gynäkologischen Malignome junger Frauen im Zentrum. Experten beschäftigen sich dabei unter anderem mit Trophoblasterkrankungen, malignen Ovarialtumoren, der Strahlentherapie des Beckens sowie besonderen Aspekten der Tumorthherapie und haben die wesentlichen Inhalte hier noch einmal zusammengefasst.

Die Vielfalt gynäkologischer Tumoren der jungen Frau stellt für Kliniker und Pathologen eine grosse Herausforderung dar. Insbesondere das gestiegene Alter der Erstgebärenden, die genetische Disposition sowie die Erfolge des Screenings beim Zervixkarzinom veränderten die Sichtweise hinsichtlich des Spektrums der Erkrankungen und der individuellen Vorgehensweise. War das Zervixkarzinom noch vor wenigen Jahrzehnten das häufigste gynäkologische Malignom der jungen Frau, so ist es heute in der Schweiz mit etwa 220 Neuerkrankungen pro Jahr zur Rarität geworden. Die Seltenheit dieser Erkrankung, die komplexe individuelle Vorgehensweise bei Kinderwunsch, die nervensparenden chirurgischen Techniken und die Sentinelnode-Biopsie führten dazu, dass Erfahrungen mit der Behandlung des Zervixkarzinoms nur noch in wenigen Zentren vorhanden sind. Das Endometriumkarzinom ist in jungen Jahren ebenfalls eine Rarität. Im Folgenden soll zunächst auf die Vulvakarzinome und die malignen Ovarialtumoren eingegangen werden, die von Frau Prof. Dr. C. Fotopoulou, Frau Prof. Dr. C. Sessa und Frau PD Dr. L. Wölber beim 3. Luzerner Symposium für Gynäkologische Onkologie präsentiert wurden.

Maligne Ovarialtumore

Das Ovarialkarzinom hat unter den gynäkologischen Malignomen die höchste Mortalität. Ein Altersgipfel besteht nicht, die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an (s. Seite 38 zur Pathologie). Ein Dilemma stellen Ovarialtumoren in der

Adoleszenz dar, bei denen etwa ein Drittel maligne ist und von denen etwa 75% Keimzelltumore sind, allen voran die unreifen Teratome (1). Die Wahrscheinlichkeit für ein solches sinkt mit zunehmendem Alter. Das kann bei einem 15-jährigen Mädchen zum Problem werden, denn in Anlehnung an die MAKEI-Studie wird seitens pädiatrischer Onkologie hier eine vollständige Adnexektomie empfohlen, während bei einer 16-jährigen jungen Frau seitens der dann zuständigen Gynäkologie ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt wird. Hier besteht noch interdisziplinärer Konsensusbedarf; mit der COG-CCLG-GOG Joint-Study wurde hier erfreulicherweise ein wichtiger Schritt gemacht. Bei malignen Keimzelltumoren wird ab Stadium II eine Chemotherapie empfohlen, die in der Regel aus 3 bis 4 Zyklen Etoposid, Bleomycin und Cisplatin besteht. Bei Kinderwunsch gibt es auch die Möglichkeit, in fortgeschrittenen Stadien eine primäre Chemotherapie durchzuführen, um dann bei gutem Ansprechen eine organerhaltende Operation anzuschliessen (2).

Bei den malignen und prämaligen epithelialen Ovarialtumoren findet sich bei der jungen Frau eine andere Verteilung der histologischen Typen als bei der älteren (s. Seite 38). Bei Borderline-Tumoren, die wesentlich häufiger bei jüngeren Frauen diagnostiziert werden, wird heute genauer zwischen invasiven und nicht invasiven Implantaten unterschieden. Bei Letzteren ist die Prognose ausgezeichnet. Auch im Lymphknoten scheinen sie keinen Einfluss auf die Pro-



Wichtige Aspekte der Diagnose sowie die therapeutischen Herausforderungen von gynäkologischen Tumoren bei jungen Frauen fassen diesmal aus dem Symposium zusammen:

Prof. Andreas Günthert,
Prof. Joachim Diebold,
Prof. Stefan Aebi und
Dr. Timothy Collen.

gnose zu haben, weswegen eine Lymphonodektomie in diesen Fällen nicht indiziert ist. Dementsprechend umfasst das chirurgische Staging bei Borderline-Tumoren die Entfernung beider Adnexe, Peritonealbiopsien aller auffälligen Befunde, die Omentektomie und im Falle eines muzinösen Tumors auch die Appendektomie (2). Das Gesamtüberleben ist bei Borderline-Tumoren mit einer Überlebensrate von über 95% ausgezeichnet. Allerdings werden nicht wenige Patientinnen im Laufe der ersten 10 Jahre ein Rezidiv entwickeln, wobei die Rezidivrate bei organerhaltender Vorgehensweise doppelt so hoch ist wie bei vollständiger bilateraler Adnexektomie.

Fertilitätserhaltendes Vorgehen beim Ovarialkarzinom und bei Borderline-Tumoren

Voraussetzung für eine Fertilitätserhaltung ist beim Ovarialkarzinom ein adäquates chirurgisches Staging: histologische Beurteilung des Omentums, ausreichende peritoneale Biopsien, systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie. Erst wenn das Staging zeigt, dass es sich um ein Stadium I bei günstiger Histologie handelt, ist eine Fertilitätserhaltung bei guter Prognose gerechtfertigt (2–5). Allerdings müssen die Aussichten auf eine erfolgreiche Schwangerschaft relativiert werden; nur etwa 30% werden eine Schwangerschaft austragen, und die Abortrate ist mit 17% erhöht (5).



Abbildung 1: 41-jährige Patientin mit endometrioseassoziiertem Ovarialkarzinom und Metastasen im Oberbauch, dargestellt im Transvaginalultraschall und im ergänzenden PET-CT.

Präoperative Diagnostik und operative Vorgehensweise

Typischerweise präsentieren sich maligne Ovarialtumoren bei jungen Frauen als schnell wachsende Tumoren. Nicht selten kommt es zu akuten Notfallsituationen bei zum Beispiel torquiertem Ovar. Sehr selten sind spontane Rupturen der Tumoren. Eine iatrogene Perforation ist in jedem Fall zu vermeiden; deswegen ist die Methode der chirurgischen Intervention immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine Evakuierung im Bergebeutel ohne Kontamination des Bauchraums ist Voraussetzung für eine Laparoskopie, bei

der zudem eine Exploration des Abdomens hinsichtlich weiterer Tumoraussaat als diagnostische Intervention akzeptabel erscheint. An der Neuen Frauenklinik Luzern wird häufig die Single-Incision-Laparoscopic-Surgery-Methode (SILS) angewendet, bei der sich über den Bauchnabel unter Umhüllung des Tumors mit einem Bergebeutel auch sehr grosse Tumore entfernen lassen. Als Tumormarker können AFP, b-HCG, CEA, Inhibin, CA125 und HE4 herangezogen werden, die zumindest in Kombination mit der Bildgebung eine Beurteilung erlauben. Das HE4 kann insbesondere bei jungen Frauen zur Abgrenzung gegenüber einer Endometriose hilfreich sein (6). In der Bildgebung ist die Transvaginalsonografie bei entsprechender Erfahrung anderen Methoden überlegen. Unter Beizug entsprechender Parameter lässt sich anhand der IOTA-Kriterien die Malignität präoperativ erstaunlich gut abschätzen (7). Bei hochgradigem Verdacht auf Malignität in der Bildgebung ist in der Regel die Laparotomie der Laparoskopie vorzuziehen, wobei in ausgewählten Situationen auch ein laparoskopisches Staging gerechtfertigt erscheint (3).

Aufgrund der oftmals anspruchsvollen histopathologischen Aufarbeitung und Unsicherheit bei der Schnellschnittbeurteilung wird bei prämenopausalen Patientinnen meist ein zweizeitiges operatives Vorgehen gewählt, um eine initiale Übertherapie bei falschpositiver Schnellbeurteilung zu vermeiden. Bei Aszites

und B-Symptomatik sind auch bei jungen Patientinnen vor einer radikalen Operation präoperativ umfassende diagnostische Massnahmen zur Abschätzung der erforderlichen Radikalität (PET-CT) notwendig (Abbildung 1). Die Prognose bei jüngeren Frauen mit Ovarialkarzinom scheint besser zu sein; wahrscheinlich profitieren jüngere Frauen auch von einer adjuvanten Therapie mit Bevacizumab.

Malignome der Vulva

Bereits vor über 10 Jahren wurde ein dramatischer Anstieg der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) festgestellt. Wenige Jahren später zeigten weitere Arbeiten, dass analog dazu auch die Inzidenz des Vulvakarzinoms anstieg, insbesondere bei jungen Frauen (Abbildung 2) (8, 9). Als Risikofaktoren gelten Rauchen, orale sexuelle Praktiken, bereits behandelte zervikale Dysplasie, Immunsuppression, aber auch der Lichen sclerosus. In der Pathogenese werden zwei wesentliche Wege unterschieden, die über eine VIN zum Vulvakarzinom führen (Abbildung 3). Bei der VIN wird in über 90% der Fälle die HPV-assoziierte uVIN (in Analogie zur Terminologie der Cervix uteri auch HSIL genannt) diagnostiziert. Die differenzierte VIN entsteht auf dem Boden eines Lichen sclerosus und wird wesentlich seltener diagnostiziert. Bei den Karzinomen verteilt sich die Häufigkeit etwa gleichermassen auf beide Varianten, wobei das Lichen-sclerosus-assoziierte Vulvakarzinom in höherem

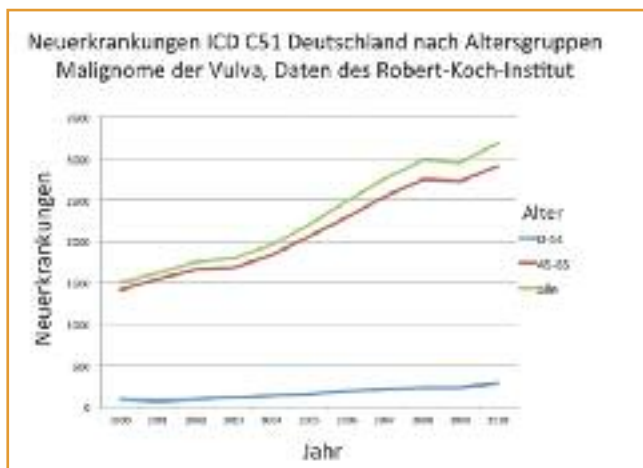


Abbildung 2: Anstieg der Vulvakarzinome in Deutschland von 2000 bis 2010

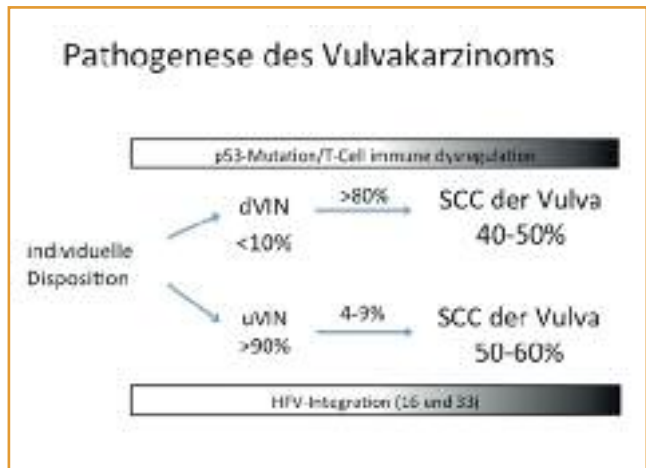


Abbildung 3: Karzinogenese des Vulvakarzinoms, schematisch dargestellt



Abbildung 4: klitorisnahes HPV-assoziiertes Vulvakarzinom

Lebensalter auftritt und eine schlechtere Prognose hat (10). Ein adäquates Screening existiert nicht, eine Zytologie der Vulva kann nicht routinemässig empfohlen werden, und auch bei Patientinnen mit Lichen sclerosus gibt es bisher keine Möglichkeit, eine Subgruppe zu definieren, die ein deutlich erhöhtes Risiko aufweist. Im Zweifelsfall muss daher in Ergänzung zur Vulvoskopie eine Biopsie erfolgen.

Bei einer VIN bestehen verschiedene therapeutische Optionen, wobei bei der

dVIN wegen eines nennenswerten Anteils okkulten Karzinome eine Exzision zu bevorzugen ist (15). Bei der uVIN/HSIL mit Rezidivrisiko sind möglichst wenig invasive Massnahmen zu bevorzugen, wie zum Beispiel die Laserevaporisation oder topische Therapien wie Imiquimod, (off-label) (9, 11, 12). Zumindest bei den HPV-assoziierten Läsionen wird die Impfung einen protektiven Effekt haben. Auch die Lokalisation des Primärtumors hat sich verändert. War das Karzinom der Klitoris früher eine Rarität, so stellt dieses heute insbesondere bei jungen Frauen eine neue Subgruppe dar (Abbildung 4) (13, 14).

Das primäre Ziel der chirurgischen Intervention des Vulvakarzinoms ist die chirurgische Entfernung im Gesunden (9, 15). Entscheidend für das Gesamtüberleben ist der inguinofemorale Lymphknotenstatus (15, 16), der präoperativ abgeklärt werden muss. Die Durchführung der Sentinelnode-Biopsie ist streng indiziert, sie erfordert aber grosse Erfahrung, zumal ein falschnegativer Befund einen fatalen Ausgang für die Patientin haben kann (16, 17). Ab zwei befallenen Lymphknoten wird eine adjuvante Chemoradiotherapie empfohlen. Entscheidend ist bei jungen Frauen mit oftmals kleinen Befunden der Einfluss auf die Lebensqualität, da die Narbenbildung die Sexualität beeinträchtigen, zu Beschwerden beim Sitzen führen und psychologische Langzeitprobleme mit sich bringen kann (18). Insofern ist es sehr wichtig, den Betroffenen zusätzlich möglichst schonende rekonstruktive Methoden anzubieten und sie von einer speziell ausgebildeten Pflegerin betreuen zu lassen. ▲

Prof. Dr. med. Andreas Günthert

Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
E-Mail: andreas.guenthert@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

Literatur:

1. Lara-Torre E. Ovarian Neoplasms in Children. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 47–52.
2. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

3. Park JY, Heo EJ, Lee JW et al.: Outcomes of laparoscopic fertility-sparing surgery in clinically early-stage epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e20.
4. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y et al.: Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient-Selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1727–32.
5. Fotopoulou C, Braicu I, Sehouli J. Fertility-Sparing Surgery in Early Epithelial Ovarian Cancer: A Viable Option? *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 238061.
6. 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: 487–491.
7. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D et al.: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
8. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 645–651.
9. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>
10. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 289–294.
11. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ et al.: Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358: 1465–1473.
12. Tristram A, Hurt CN, Madden T et al.: Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT?VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1361–1368.
13. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA et al.: New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 340–345.
14. Buttman-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A et al.: Incidence Patterns and Trends of Nonmelanotic Vulvar Tumors in Germany 1999–2011. A Population-Based Cancer Registry Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0128073.
15. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al.: Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:dju426.
16. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC et al.: Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 8–14.
17. Frey JN, Hampl M, Mueller MD, Günthert AR. Should Groin Recurrence Still Be Considered as a Palliative Situation in Vulvar Cancer Patients?: A Brief Report. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 575–579.
18. Senn B, Eicher M, Mueller MD et al.: A patient-reported outcome measure to identify occurrence and distress of post-surgery symptoms of WOMEN with vulvar Neoplasia (WOMAN-PRO) – a cross sectional study. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 234–420.

Merkmale

- ▲ **Maligne Tumoren der Ovarien** der jungen Frau sind vielfältig und insgesamt selten; die Herausforderung besteht in der prätherapeutischen Risikostratifizierung.
- ▲ **Organerhaltung bei malignen Ovarialtumoren** kann eine Option sein, entscheidend sind ein suffizientes Staging, die Risikoabwägung und der tatsächliche Kinderwunsch.
- ▲ **Borderline-Tumore** mit invasiven Implantaten sind keine Borderline-Tumore.
- ▲ **Malignome der Vulva** nehmen weltweit zu, ein suffizientes Screening existiert nicht.
- ▲ **Die Therapie des Vulvakarzinoms** hat Einfluss auf die Lebensqualität. Sie erfordert chirurgische Erfahrung und eine spezialisierte Pflege.

Pathologie der malignen Ovarialtumoren

Die malignen Ovarialtumoren, die gemeinhin mit der jungen Frau assoziiert werden, dominieren nach Literaturdaten ausschliesslich in der sehr jungen Altersgruppe. Danach entfallen in den ersten drei Lebensdekaden 75% der malignen Tumoren auf Keimzelltumoren (z.B. Dysgerminom, Dottersacktumor, unreifes Teratom, embryonales Karzinom), 10% auf Keimstrangstroma-Tumoren (z.B. Granulosazelltumor, Sertoli-Leydig-Zelltumor), 10% auf Borderline-Tumoren und -Karzinome, 5% auf andere Tumortypen. Betrachtet man jedoch epidemiologische Daten, so entsteht ein anderes Bild (siehe *Abbildung*). Von 191 malignen Ovarialtumoren, die vom Zentralschweizer Krebsregister in den Jahren 2010 bis 2014 dokumentiert wurden, entfielen nur 8 Fälle auf Keimzell- und Keimstrangstroma-Tumoren, hingegen waren 179 Fälle histologisch Karzinome (andere seltene Entitäten = 4 Fälle). Somit dominieren auch bei unter 50-jährigen Frauen epitheliale Tumoren.

Zwei Gründe führend: Endometriose ...

Auffällig ist jedoch eine unterschiedliche Verteilung der histologischen Typen. Bekanntermassen ist das seröse High-grade-Karzinom insgesamt der häufigste Typ des Ovarialkarzinoms, bei Frauen unter 40 liegt hingegen in 4 von 5 Fällen ein muzinöses, endometrioides oder klarzel-

liges Karzinom vor. Dieses befindet sich fast immer im Stadium FIGO I oder II. Dafür können zwei Gründe angeführt werden: 1. Assoziation mit Endometriose; 2. familiäre Krebs syndrome. Endometriose ist bei jüngeren Frauen ein häufiges Phänomen. 2 bis 10% der Frauen zwischen 20 und 50 leiden an einer symptomatischen Endometriose. Bei älteren (postmenopausalen) Frauen kommen die Endometrioseherde naturgemäss zur Ruhe. In aktiven Endometrioseherden können sich über den Zwischenschritt einer atypischen Endometriose Karzinome entwickeln – charakteristischerweise vom endometrioiden oder klarzelligen Typ.

... und familiäre Krebs syndrome

Von den familiären Krebs syndromen ist bei jüngeren Patientinnen vor allem das Lynch-Syndrom von Bedeutung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Ovarialkarzinome liegt bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom bei 45 Jahren, für BRCA1/2-Mutations-Trägerinnen bei 55 Jahren und für Frauen mit sporadischen Ovarialkarzinomen bei 65 Jahren. MSH2 und MLH1 sind mit 47% beziehungsweise 38% die am häufigsten von Keimbahnmutationen betroffenen Gene beim Lynch-Syndrom. Der histologische Typ des Karzinoms ist meist endometrioid (25%), klarzellig (12%) oder gemischt muzinös/endometrioid/klarzellig (31%). Nur 22% der Karzinome werden als serös

klassifiziert. Etwa 80% der Fälle werden im Stadium FIGO I/II diagnostiziert. Grundsätzlich erscheint es überlegenwert, bei allen Ovarialkarzinomen vom endometrioiden und klarzelligen Typ die Möglichkeit eines Lynch-Syndroms abzuklären. Die immunhistologische Analyse der Mismatchreparatur-Proteine MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6 ergibt in zirka 8% der endometrioiden Karzinome und in der Mehrzahl der klarzelligen Ovarialkarzinome einen starken Hinweis auf ein Lynch-Syndrom, dem humangenetisch weiter nachgegangen werden sollte.

Immunhistologie hilft bei Differenzierung

Durch die Immunhistologie ist es erheblich einfacher geworden, die verschiedenen Typen des Ovarialkarzinoms voneinander sicher zu unterscheiden. Seröse Karzinome exprimieren charakteristischerweise WT1 und zeigen ein pathologisches p53-Expressionsmuster, für klarzellige Karzinome ist der Marker Napsin charakteristisch, endometrioides Karzinome sind typischerweise WT1-negativ und östrogenrezeptorpositiv.

Betrachtet man die Gruppe der serösen Ovarialtumoren, so fällt auf, dass den serösen Borderline-Tumoren vor allem bei den jüngeren Frauen eine grosse Bedeutung zukommt. Nach den Daten des

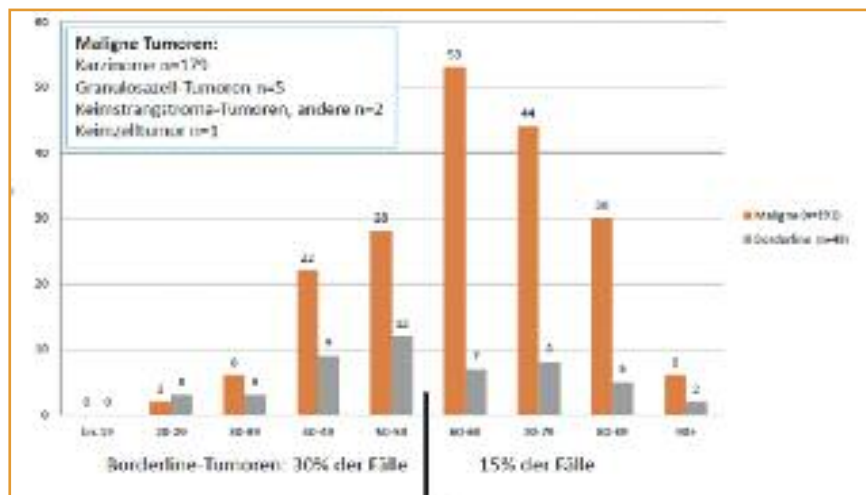


Abbildung: Altersverteilung von Ovarialtumoren (Daten des Zentralschweizer Krebsregisters 2010–2014)

Merksätze

- ▲ **Maligne Keimstrangstroma-Tumoren** und maligne Keimzelltumoren sind auch bei jüngeren Frauen selten.
- ▲ **Auch bei unter 50-jährigen Frauen** dominieren epitheliale Tumoren, wobei in dieser Altersgruppe ein relativ höherer Anteil auf endometrioides, klarzelliges und muzinöses Karzinome sowie frühe Stadien (FIGO I/II) entfällt.
- ▲ **Die Ursache für dieses veränderte Spektrum** liegt in der vergleichsweise grösseren Relevanz von zwei pathogenetischen Faktoren bei jüngeren Frauen: 1. der Assoziation mit Endometriose; 2. der Bedeutung familiärer Krebs syndrome, vor allem des Lynch-Syndroms.
- ▲ **Bei den serösen Tumoren** fällt bei jüngeren Frauen ein höherer relativer Anteil an Borderline-Tumoren auf.

Zentralschweizer Krebsregisters machen sie 30% der erfassten Fälle bei unter 50-jährigen Patientinnen aus, hingegen nur 15% bei den über 50-jährigen Frauen (Abbildung). Die Prognose der Patientinnen mit serösen Borderline-Tumoren hängt entscheidend davon ab, ob die Krankheit mit extraovariellen Manifestationen einhergeht. Das Spektrum der

extraovariellen Herde umfasst die nicht invasiven (epithelialen oder desmoplastischen) und die invasiven Implantate; Letztere sind heute nach den aktuellen Vorgaben der WHO als seröse Low-grade-Karzinome zu klassifizieren und entsprechend zu behandeln. Patientinnen mit nicht invasiven Implantaten bei serösem Borderline-Tumor sollten über

viele Jahre nachbeobachtet werden, da noch 15 bis 20 Jahre nach Erstdiagnose Rezidive in Form von serösen Low-grade-Karzinomen auftreten können. ▲

Prof. Dr. Joachim Diebold
Chefarzt Pathologie
Luzerner Kantonsspital
E-Mail: joachim.diebold@luks.ch

Schwangerschaftsassozierte Trophoblasttumoren

Trophoblasttumoren sind eine Gruppe seltener, potenziell tödlicher, aber sehr gut behandelbarer Erkrankungen, die immer in die Differenzialdiagnose einzuschliessen sind, wenn bei jüngeren Frauen unklare Krankheitszeichen auftreten. An sehr geübten Zentren, wie sie vor allem in Ländern mit stark zentralisiertem Gesundheitswesen wie Grossbritannien existieren, sollte die Sterblichkeit an diesen Erkrankungen sehr gering sein (1). Die Inzidenz beträgt in den USA 110–120/100 000 Schwangerschaften, davon handelt es sich bei 2–7/100 000 um Choriokarzinome. Die Inzidenz schwankt in verschiedenen Ländern der Welt beträchtlich und ist am höchsten in Indonesien mit bis zu 1300/100 000 Schwangerschaften. Die Diagnose ist mit einem Schwangerschaftstest einfach, denn solche Tumoren sezernieren hCG (humanes Choriongonadotropin); die gynäkologische Ultraschalluntersuchung

gestattet die sichere Unterscheidung von einer Schwangerschaft. Sehr seltene Formen wie der Placental Site Trophoblastic Tumor können nur wenig hCG sezernieren. In jedem Fall geht eine Schwangerschaft voraus, am häufigsten eine Molenschwangerschaft, seltener eine normale; auch frühe Aborte, die nicht als Schwangerschaft erkannt werden, können am Ursprung eines Trophoblasttumors stehen. Die Schwangerschaft kann Monate bis wenige Jahre zurückliegen (2).

Symptome verschiedener Ursache

Symptome verursacht einerseits das Wachstum der Mole: Der Uterus ist zu gross für die Dauer der Schwangerschaft, und es kommt zu vaginalen Blutungen; Präeklampsie in der frühen Schwangerschaft ist möglich. Andererseits löst die Sekretion von hCG Nausea aus wie bei Übelkeit in der Frühschwangerschaft.

Sehr hohe Serumkonzentrationen von hCG können zu einer Hyperthyreose führen: Die β -Einheiten von hCG und TSH sind identisch, es kommt zur Stimulation der Schilddrüse als Kreuzreaktion. Auch Metastasen, weitaus am häufigsten in der Lunge, seltener in Gehirn, Leber und anderen Organen, können ihrerseits Symptome verursachen (2).

Welche Untersuchungen sichern die Diagnose?

Die Diagnose erfolgt meist durch Messung von hCG und eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung. Die histologische Sicherung ist in der Regel unnötig; die Unterscheidung von nicht schwangerschaftsassozierten hCG-sezernierenden Tumoren, in erster Linie von Keimzelltumoren des Ovars, ist in der Regel nicht schwierig. Für das Staging, die Abschätzung der Prognose und die Therapieempfehlung sind Zusatzuntersuchungen erforderlich:

- ▲ Konzentration von hCG im Serum;
- ▲ vaginale Ultraschalluntersuchung;
- ▲ konventionelles Thoraxröntgen (der FIGO-Risikoscore, siehe unten, beruht auf dem konventionellen Röntgenbild) und CT von Thorax und Abdomen.

Ein MRI des Gehirns ist indiziert bei Lungenmetastasen und bei neurologischen Symptomen, eine PET-CT ist in der Regel unnötig, kann aber nützlich sein bei der Suche nach Fernmetasen, wenn die einfacheren Verfahren nicht zur Diagnose führen.

Wann welche Therapie beginnen?

Die Indikation zur Therapie ergibt sich bei fehlender Normalisierung oder gar Anstieg von hCG nach Evakuierung der Mole, bei hCG > 20 000 E/L 1 Monat nach der (Molen-)Schwangerschaft und

Tabelle:

WHO-Risikoscore

	Score			
	0	1	2	4
Alter (Jahre)	< 40	≥ 40		
Letzte Schwangerschaft	Mole	Abort	Term	
Intervall seit letzter Schwangerschaft (Monate)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG (IE/l)	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Zahl Metastasen	0	1-4	5-8	> 8
Metastasierung	Lunge	Milz, Niere	GI-Trakt	ZNS, Leber
Grösste Tumormasse (cm)	-	3-5	> 5	
Frühere Chemotherapie			Monotherapie	Polychemotherapie

Der Scorewert wird durch Addition der einzelnen Punktwerte ermittelt.

Bewertung: 0-6 Punkte: Low Risk Group; > 7 Punkte: High Risk Group

bei nicht normalisiertem hCG nach 6 Monaten; ebenfalls sind Fernmetasen in Leber, ZNS und Darm sowie in der Lunge (> 2 cm) Indikationen einer Therapie (3). Ist der Trophoblasttumor auf den Uterus beschränkt, kann die Hysterektomie kurativ sein. Soll die Fertilität erhalten werden sowie bei Nachweis von Fernmetastasen und bei steigendem hCG mit oder ohne Tumornachweis ist eine Chemotherapie angezeigt. Ob eine Monochemotherapie (Methotrexat, evtl. Dactinomycin) oder eine Polychemotherapie (EMA-CO) zum Einsatz kommt, ist abhängig vom Risiko des Versagens der Monotherapie. Eine Einschätzung dieses Risikos erlaubt der FIGO-Score (Tabelle). Werte ≤ 6 bezeichnen ein niedrigeres Risiko, sodass eine Monochemotherapie

sinnvoll ist, höhere Werte machen eine Kombinationstherapie (EMA/CO) nötig. Hirnmetastasen erfordern wegen hoher Blutungsgefahr eine enge Kooperation mit Neurochirurgen und eine modifizierte Chemotherapie mit höherer Dosierung von Methotrexat. Patientinnen mit sehr hoher Tumormasse profitieren von einer Induktion mit niedrig dosiertem Cisplatin und Etoposid (4). Die vollständige Remission muss mit drei Chemotherapiezyklen konsolidiert werden. Die Chemotherapie ist ohne Dosiskompromisse und Verzögerungen einzusetzen, sonst verschlechtert sich die Heilungschance (3). Deshalb ist es sinnvoll, Patientinnen an Institutionen zu behandeln, die geübt sind im Umgang mit allen Facetten der zytotoxischen Chemotherapie und deren unerwünschten Wirkungen, besonders mit der hämatologischen und mukosalen Toxizität.

tin oder Paclitaxel umfassen. Unklar ist die Frage, wann einer Patientin nach einer Trophoblasterkrankung wieder zur Schwangerschaft geraten werden kann. Empfohlen wird meist ein Jahr Wartezeit, in der Praxis wird dieses Intervall bei bestehendem Kinderwunsch jedoch oft nicht eingehalten.

Zusammenfassend sollte die Heilung von Patientinnen, die an einem Trophoblasttumor erkrankt sind, fast immer möglich sein. Von besonderer Bedeutung sind Aufmerksamkeit, um die frühe Diagnose zu ermöglichen, und die konsequente Chemotherapie mit optimaler supportiver Behandlung. ▲

**Professor Dr. med. Stefan Aebi und
Professor Dr. med. Andreas Günthert**
Tumorzentrum
Luzerner Kantonsspital
Kontaktadresse: stefan.aebi@luks.ch

Merksätze

- ▲ **Trophoblasttumoren** sind bei jeder jungen Frau mit unklaren Symptomen in die Differenzialdiagnose einzuschliessen. Nicht jedem Trophoblasttumor geht eine Molenschwangerschaft voraus.
- ▲ **Die Diagnose erfolgt mit Messung** von hCG, gynäkologischer Ultraschalluntersuchung und weiteren bildgebenden Verfahren.
- ▲ **Bei korrekter Therapie ist die Prognose ausgezeichnet.** Die Therapie sollte in Zentren mit entsprechender Erfahrung in operativer Therapie und zytotoxischer Chemotherapie erfolgen.

Strukturierte Nachsorge

Die Nachsorge mit Messung von hCG in Serum und Urin erfolgt strukturiert gemäss Empfehlungen der ESMO (3). Während des ersten Jahres nach Therapie empfiehlt sich eine konsequente Antikonzeption, um allfällige Rezidive zeitig zu erfassen. Diese sind selten und treten überwiegend innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose auf. Die Heilung lässt sich in der Regel mit einer zweiten Chemotherapie erreichen; die Auswahl der Substanzen hängt ab von der vorangegangenen Therapie und kann Cispla-

Referenzen:

1. McNeish IA et al.: Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1838-1844.
2. Tempfer C et al.: Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 7032/049, December 2015). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2016; 76: 134-144.
3. Seckl MJ et al.: Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi39-50.
4. Alifrangis C 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.

Dilemma Radiotherapie des Beckens der jungen Frau

Die Radiotherapie bei Erkrankungen des Beckens bei der jungen Frau birgt unterschiedlichste Gefahren. Knapp 100 Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W. Röntgen und der Erkenntnis des therapeutischen Nutzens von ionisierenden Strahlen bei bösartigen Tumoren ist die Abhängigkeit von der Höhe der applizierten Einzeldosis sowie der Gesamtdosis auf die den Tumor umgebenden Normalstrukturen bekannt. Blickt man zurück auf die radioonkologi-

sche Entwicklung, so fand man sehr früh heraus, dass zwei wesentliche Nebenwirkungsarten bei der Bestrahlung eine Rolle spielen. Zudem zeigte sich, vor allem aufgrund der Erkenntnisse aus dem Atombombenabwurf auf Hiroshima und in neuerer Zeit dem atomaren Unfall im Reaktor von Tschernobyl in den Achtzigerjahren, dass ionisierende Strahlen lange nach der Primärexposition zur Induktion von Zweitmalignomen führen können.

Strahlenfrüh- versus Strahlenspättoxizität

Die sogenannte Strahlenfrühtoxizität tritt mit zunehmender Dauer der Bestrahlung auf und ist abhängig von der Einzeldosis und der erzielten Gesamtdosis. 90 Tage nach Abschluss der Radiotherapie sind diese Frühtoxizitäten für gewöhnlich verschwunden, und es findet sich eine Restitutio ad integrum. Monate bis Jahre nach Abschluss der Radiotherapie können sich dann die Strahlenspättoxizitäten manifestieren. Ein besonders eindrückliches und historisches Beispiel für Strahlenfrüh- und -spättoxizität zeigt die Bestrahlung eines Nävus bei einem

5-jährigen Kind (Abbildung 1–3). Nach Abklingen der Frühtoxizitäten fanden sich 70 Jahre nach der Bestrahlung eine Hyperlordosierung, eine ausgeprägte Skoliose sowie eine derbe Bindegewebsplatte im Bereich des ehemaligen Bestrahlungsfeldes. Exemplarisch wird hier auch deutlich, dass nicht vollständig ausdifferenziertes Gewebe nachhaltig durch ionisierende Strahlen geschädigt werden kann und Wachstumsstörungen resultieren können (hier die Skoliose im Bereich des Strahlenfeldes) (1).

Frühnebenwirkungen an schnell proliferierendem Gewebe ...

Je nach Lokalisation des Bestrahlungsfeldes und des umgebenden Normalgewebes können Frühnebenwirkungen aus Mukositis, Epitheliolyse, Enteritis, Diarrhö, imperativem Stuhl- und Miktionsdrang bestehen. Hier zeigen vor allem schnell proliferierende Gewebe (z.B. Mukosa, Dünndarmschleimhaut) eine deutliche Ausprägung von Frühtoxizitäten, wohingegen langsam proliferierende Gewebe kaum Strahlenfrühtoxizitäten zeigen (z.B. Knochen, Knorpel). Nebenwirkungen an Haut und Schleimhaut gehen auf einen reversiblen Basalzellverlust zurück. Dieser beginnt bei einer kumulativen Gesamtdosis von zirka 20 bis 25 Gy in Normalfraktionierung, ab zirka 50 Gy kommt es zu einer maximalen Depletion. Der Grad der Hautreaktion auf die Bestrahlung ist abhängig von der Einzeldosis, der Fraktionierung, der bestrahlten Hautfläche, aber auch der individuellen Strahlenempfindlichkeit und vom Vorhandensein von Noxen (2).

... und im Gastrointestinalbereich

Trotz der beschriebenen erheblichen Verbesserungen der strahlentherapeutischen Techniken stellen die gastrointestinalen Nebenwirkungen noch immer eine häufige Frühnebenwirkung der Behandlung dar. Dies vor allem dann, wenn das zu bestrahlende Volumen gross ist und das Dünndarmkonvolut deutlich im Bestrahlungsfeld zu liegen kommt, oder wenn das Bestrahlungsvolumen weit nach kaudal an den Sphinkterapparat hererreicht. Hier zeigen sich dann vor allem Nausea, Vomitus, Diarrhö sowie Stuhlinkontinenz (3). Dies trifft nicht nur bei den

gynäkologischen Tumoren und hier vor allem beim Zervixkarzinom zu, man findet dieses Nebenwirkungsprofil auch bei der Bestrahlung mit höheren Gesamtdosen wie zum Beispiel beim Analkarzinom (4). Allerdings wird sowohl beim Zervix- wie auch beim Analkarzinom eine simultane Chemotherapie mit dem Ziel einer radiosensibilisierenden Wirkung verabreicht.

Spätnebenwirkungen

Als Spätnebenwirkungen finden sich zum Beispiel Fibrosierung aufgrund vermehrter Bindegewebeproduktion, Teleangiektasien, Synechienbildung, Verklebungen, glanduläre Fehlfunktionen, Pneumonien und so weiter. Bei den relevanten Spätnebenwirkungen nach der Radiotherapie des Beckens bei der jungen Frau finden sich Fertilitätsstörungen, Vaginalstenosierungen, Vaginaltrockenheit und Verklebungen. Eine Bestrahlung der Ovarien kann zum einen zur Sterilität und zum anderen zum Versiegen der endokrinen gonadalen Funktion führen, hier zeigte sich allerdings ein erheblicher additiver Effekt durch die Kombination mit einer Chemotherapie (5). Bei den Bestrahlungsvolumina der gynäkologischen Tumoren kann bei ausgedehnten Volumina eine erhebliche Strahlendosis auf die Nieren eingestrahlt werden, was in einer irreversiblen Funktionseinbusse münden kann. Hier zeigte sich, dass es 6 Monate nach einer Bestrahlung der Nieren mit einer Gesamtbelastung von 18 bis 23 Gy (Einzeldosen 2 Gy) bei 5% zu einer Nephritis mit eingeschränkter Kreatininclearance und danach zu arterieller Hypertonie, Anämie und Proteinurie kommt (6).

Eine nicht zu unterschätzende Nebenwirkung der Bestrahlung bei der jungen Frau stellen Spätnebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Sexualität dar. Hier sind Dyspareunie und sonstige vaginale Symptome zu erwähnen. Allerdings werden erhebliche Einschränkungen der Sexualität der Frau auch bei alleiniger operativer Therapie beobachtet.

Heute deutlich kleinere Bestrahlungsvolumina

Dass Tumorzellen im Allgemeinen eine schlechtere Reparaturfähigkeit für DNA-Schäden als normale Zellen besitzen, er-



Abbildung 1: Nävus bei einem 5-jährigen Kind vor Bestrahlung



Abbildung 2: 1 Woche nach Radiotherapie grossflächige Epitheliolyse als Ausdruck der Strahlenfrühtoxizität

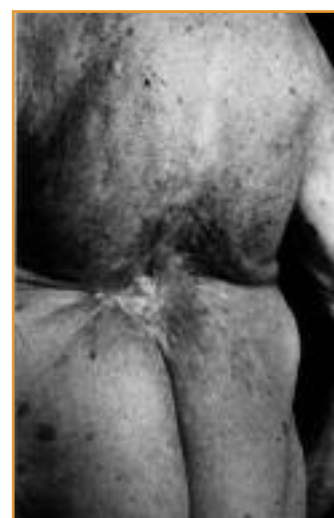


Abbildung 3: 70 Jahre nach Bestrahlung Hyperlordosierung, derbe bindegewebige Platte und Skoliose als Ausdruck der Strahlenspättoxizität

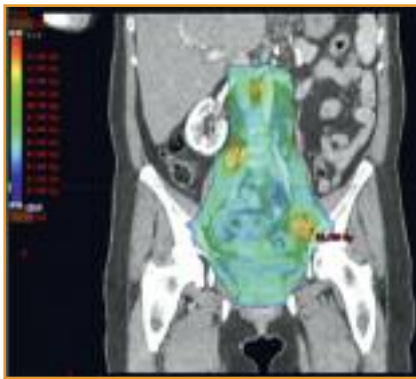


Abbildung 4: Perkutane intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit simultan integriertem Boost im Bereich befallener Lymphknoten (hier orange gefärbt)



Abbildung 5: Bildgestützte Brachytherapie im Anschluss an perkutane Radiotherapie

möglicht den therapeutischen Einsatz von ionisierenden Strahlen bei der Tumorbehandlung.

Die Bestrahlung stellt eine Gratwanderung zwischen gewünschter Wirkung (Tumorreduktion) und unerwünschten und oben beschriebenen Nebenwirkungen dar. Diese wechselseitige Beziehung mündet in einer engen therapeutischen Breite. Die Radiotherapie im Bereich des Beckens bei der jungen Frau kommt nicht nur bei den gynäkologischen Tumorentitäten wie dem Zervix- oder Endometriumkarzinom, sondern auch beim Anal- und Rektumkarzinom zum Einsatz. Aber auch bei pelvinen Sarkomen hat die Radiotherapie heute einen festen therapeutischen Stellenwert. In den vergangenen 3 Jahrzehnten führte der enorme technische Fortschritt in der Radioonkologie zu einer deutlich konformierenden Bestrahlung und somit zu einer besseren Schonung des umliegenden Normalgewebes bei gleichzeitig höherer Dosisapplikation im Tumor. Der Schritt von der 2-D-basierten Bestrahlung, bei der Bestrahlungsfelder anhand von anatomischen knöchernen «landmarks» eingestellt wurden und erhebliche Bestrah-

lungsvolumina eine hohe Dosis erhielten, hin zur 3-D-CT-gestützten Bestrahlung führte zu deutlich kleineren Bestrahlungsvolumen.

Mit der sogenannten intensitätsmodulierten Radiotherapie können heute komplexe Volumen unter maximaler Schonung des umliegenden Normalgewebes bestrahlt werden. Vor allem bei den gynäkologischen Tumoren hat sich eine Dosisaufsättigung oder eine alleinige Therapie mittels einer sogenannten (bildgestützten) Brachytherapie als sehr nützliche Therapieoption etabliert (Abbildung 4 und 5). Hier liegt der Vorteil in einem sehr steilen Dosisabfall in der unmittelbaren Umgebung des zu bestrahlenden Areals, was zu einer erheblichen Schonung der pelvinen Strukturen bei der jungen Frau führt. Beim Zervixkarzinom hat die Brachytherapie die wichtige Aufgabe, eine ausreichend hohe Dosis auf den Tumor abzugeben. Sie folgt der perkutanen Radiotherapie und wird oft unter Einlage einer Hülse oder eines speziellen Applikators in die Zervix durchgeführt. Um Normalgewebe aus dem Bestrahlungsfeld zu distanzieren, wird zum Teil mit Distanzhaltern gearbeitet. Hier kann etwa mittels eines «omental flab» oder auch mithilfe von biologisch abbaubarem Material Normalgewebe vom Bestrahlungsfeld disloziert werden (7).

Heute sind die Toleranzdosen von unterschiedlichen Geweben und Organen bekannt und finden in der Bestrahlungsplanerstellung Anwendung. Dabei wird entweder die Dosis angegeben, welche im Verhältnis zum Volumen des Risikoorgans nicht überschritten werden darf, oder man arbeitet mit Absolutdosen, welche einzuhalten sind (8). Vor allem bei jungen Frauen kann es durch die Bestrahlung des kleinen Beckens zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sexualität durch eine vaginale Verengung kommen.

Regelmässige Nachsorge lange fortführen

Die potenzielle Induktion von strahlentherapieassoziierten Zweitmalignomen spielt vor allem bei der Behandlung junger Patienten eine Rolle, da der Zeitpunkt des Auftretens mehrere Jahrzehnte nach Abschluss der Radiotherapie liegen kann. Typischerweise treten Zweitmal-

igne ausschliesslich im Bestrahlungsfeld oder im Bereich des Feldrandes auf. Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Daten aus der Literatur repräsentieren nicht den aktuellen Stand der radioonkologischen Technik, mit deren Hilfe die Bestrahlungsvolumina signifikant verringert wurden und bei der durch die konformierenden Techniken das umliegende Normalgewebe viel besser geschont werden kann. Dennoch lässt sich ableiten, dass das Risiko für ein Zweitmalignom mit zunehmender Zeit nach der Bestrahlung aufgrund der Latenz zunimmt und diese bis 40 Jahre betragen kann (9). Von besonderer Bedeutung dafür scheint die Bestrahlungslokalisierung zu sein. Das Auftreten von Zweitmalignomen wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 2 bis 6% angegeben, sie ist vergleichsweise tief, bedarf aber aufgrund der Latenz des Auftretens einer regelmässigen Nachsorge auch weit über die gängigen Nachsorgeprogramme der unterschiedlichen Tumorentitäten (10) hinaus. ▲

Prof. Dr. med. Gabriela Studer, CÄ
Dr. med. Timothy D. Collen, MAE, MA, Co-CA
Institut für Radioonkologie
LUKS Luzern

Referenzen:

1. Freund L: Ein mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. Wiener Medizinische Wochenschrift, 6.3.1897.
2. Archambeau JO et al.: Pathophysiology of irradiated skin and breast. Int J RadOncBiol Phys, 1995; 31(5): 1171–1185.
3. Kuku S et al.: Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynecological cancers. BJC 2013; 109: 1504–1512.
4. Fakhrian K et al.: Chronic adverse events and quality of life after radiochemotherapy in anal cancer patients. Strahlenther Onkol 2013; 189(6): 486–494.
5. Herrmann T: Strahlenreaktion an den Gonaden. Strahlenther Onkol 1997; 173: 493–501.
6. Dawson LA et al.: Radiation associated kidney injury. Int J RadOncBiol Phys 2010; 76(3): 108–115.
7. Leblanc E et al.: Comment je fais...pour proteger l'intestine avant radio(chemo)therapie pelvienne pour cancer uterine. GynObstet et Fert 2015; 41: 738–739.
8. Emami B: Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Reports of Radiotherapy and Oncology 2013; 1(1): 35–48.
9. Welte B et al.: Second malignancies in high dose area of previous tumor radiotherapy. Strahlenther Onkol 2010; 186(3): 174–179.
10. Berrington de Gonzalez A: Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. The lancet oncol 2011; 12(4): 353–360.