

# Gynäkologische Malignome im Alter

## Risikoadaptierte Strategien

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung gerade der Frauen sind wir heute immer mehr mit altersspezifischen Inzidenzen auch gynäkologischer Malignomen konfrontiert. Im Folgenden werden die im Alter gehäuft auftretenden Karzinome der Ovarien, des Endometriums und der Vulva mit entsprechenden Therapiestrategien im Hinblick auf Kofaktoren und individuelle Bedürfnisse älterer Patientinnen vorgestellt.

ANDREAS GÜNTHERT

SZO 2016; 5: 6-9.



Andreas  
Günthert

Die Lebenserwartung ist in den letzten 20 Jahren bei Frauen wie bei Männern deutlich angestiegen, wobei sich die mittlere Lebenserwartung der Frau in den letzten Jahren bei etwa 84 Jahren konsolidiert hat. Dies bedeutet, dass wir im medizinischen Alltag aufgrund der Veränderung der Alterspyramide und den altersspezifischen Inzidenzen von Malignomen zunehmend mit Herausforderungen in der onkologischen Behandlung alter Patientinnen und Patienten konfrontiert werden. Dass das Alter nicht als alleiniger Richtwert für Therapieentscheidungen dienen sollte, ist selbstverständlich – vielmehr ist entscheidend, welche Kofaktoren und welche individuellen Bedürfnisse vorliegen. Von den gynäkologischen

Malignomen, die mit zunehmendem Alter ebenfalls zunehmen, sind neben dem hier nicht weiter aufgeführten Mammakarzinom insbesondere das Ovarialkarzinom, das Endometriumkarzinom und auch das Vulvakarzinom zu nennen.

### Vulvakarzinom

Die Inzidenz des Vulvakarzinoms hat sich in den letzten zehn Jahren in einigen Nachbarländern verdoppelt, in der Schweiz lässt sich dies noch nicht bestätigen. Der Anstieg des Vorkommens des Vulvakarzinoms betrifft zwar insbesondere den Subtyp des HPV-assoziierten Karzinoms, allerdings nicht nur, auch bei den Lichen-sclerosus-assoziierten Malignomen ist ein Anstieg zu beobachten, was insbesondere ältere Patientinnen betrifft (1). Bei einem Lebenszeitrisko von zirka 4%, ein Vulvakarzinom zu entwickeln, sollten daher betroffene Frauen mit Lichen sclerosus bis ins hohe Alter zumindest einmal jährlich untersucht werden. Eine gute Compliance in der Therapie des Lichen sclerosus hat vermutlich einen positiven Effekt in der Prävention (2). Da die Lebenserwartung bei einer sonst gesunden 80-jährigen Patientin etwa 90 Jahre beträgt und das Lichen-sclerosus-assoziierte Vulvakarzinom mit einem hohen Lokalrezidivrisiko belastet ist, ist es von grosser Bedeutung, dass an die initiale Therapie und die Nachsorge die gleichen strengen Anforderungen gestellt werden wie bei jüngeren Patientinnen (3). Daher sollte die Behandlung durch ein erfahrenes Team von Gynäko-Onkologen, Radiotherapeuten und gegebenenfalls auch plastische Chirurgen erfolgen, um unglückliche Verläufe in jedem Fall zu vermeiden (Abbildung 1).

### Endometriumkarzinom

Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms ist seit vielen Jahren etwa gleichbleibend, allerdings hat sich

#### ABSTRACT

##### Gynaecologic malignancies in elderly patients

With increased expectancy of life in women and men during the last decades, physicians have to deal with age-associated malignancies and patients respective co-morbidities. In women, life expectancy has consolidated at 84 years but healthy women at 80 years of age will reach 90 years or more. This is challenging the decision-making in elderly patients, because most of published studies, which have defined the standard of care, were performed on younger patients. In addition to relevant co-morbidities, physicians and nurses have to be aware of major psychosocial factors in elderly patients, and these and their relatives have to be informed about the impact of treatment strategies on their life afterwards. Most relevant gynaecologic malignancies in elderly patients are vulvar cancer, endometrial cancer and epithelial ovarian cancer. In vulvar cancer local control is very important because of the high recurrence rate. However, treatment in endometrial cancer became less aggressive in most cases during the last years because of its favourable prognosis. But despite the good prognosis, in these patients improvement of quality of life and treatment of comorbidities like obesity has not been a major target in oncological strategies. However, treatment of elderly patients with epithelial ovarian cancers remains a challenge with many unanswered questions regarding patients' risk stratification and individualized strategy, unfortunately leading to unfounded undertreatment in a significant number of patients.

**Keywords:** age-associated gynaecologic malignancies, co-morbidities, psychosocial factors.

der Altersgipfel um eine Dekade verschoben und liegt nun bei etwa 74 Jahren. Auch wenn die Molekularbiologie bald eine neue Einteilung erlauben wird, so gehen wir im Moment von zwei wesentlichen Typen aus: Dabei handelt es sich mit über 90% der Fälle um den hormonabhängigen Typ I und den deutlich selteneren hormonunabhängigen aggressiveren Typ II. Mit etwa 880 Neuerkrankungen und 205 Todesfällen pro Jahr (Daten NICER) hat das Endometriumkarzinom eine eher gute Prognose.

Die Etablierung der endoskopischen Verfahren führte zu einer deutlichen Verringerung der perioperativen Morbidität, auch bei ausgedehnten Operationen (4). Da der Nutzen einer radikalen Lymphadenektomie bisher nicht bewiesen wurde, hat sich das chirurgische Vorgehen in den letzten Jahren dahingehend angepasst, dass die Indikation zur Lymphadenektomie wesentlich strenger gestellt werden muss und inzwischen nur noch bei fortgeschrittenen Typ-I- oder Typ-II-Endometriumkarzinomen gegeben ist. Auch bei diesen Fällen wird die Sentinelnodebiopsie, die im Moment hier noch ein experimentelles Verfahren ist, in absehbarer Zeit die Morbidität weiter verringern. Die meisten Frauen sind daher mit einer alleinigen Hysterektomie und Adnexektomie beidseits mit/ohne Brachytherapie der Vagina bereits adäquat therapiert. Komplexer ist die Situation in fortgeschrittenen Fällen, insbesondere wenn eine Systemtherapie notwendig wird. Tatsächlich hat sich die bisher wirksamste Chemotherapiekomination (Doxorubicin + Cisplatin + Paclitaxel) wegen der zu hohen Toxizität und der erforderlichen Therapieabbrüche nicht durchsetzen können (5); es wird die deutlich besser verträgliche Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel bevorzugt.

Neben dem Alter spielt auch die Adipositas eine grosse Rolle, die kausal mit der Pathogenese des Typ-I-Endometriumkarzinoms in Zusammenhang gebracht wird. Mit einem Anteil von über 51% der Frauen mit einem normalen BMI (Daten der WHO) sind die Schweizerinnen innerhalb Europa derzeit noch Spitzenreiter. Dennoch benötigen wir hier dringend neue Ansätze für die Primär-, aber auch für die Sekundärprävention, sodass die adjuvante bariatrische Chirurgie nach Endometriumkarzinom und bei einem BMI > 40 zur Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens bereits Gegenstand von Konzepten ist, welche sie als Option integrieren (6). Auch die parallele Behandlung eines vorhandenen Diabetes mellitus mit Metformin scheint einen positiven Einfluss auf das Überleben zu haben.

### **Ovarialkarzinom**

Die Therapie des Ovarialkarzinoms besteht aus der radikalen Entfernung des Primärtumors (was bei älteren Patientinnen fast immer ein ausgedehntes zytoreduktives Vorgehen bei multiviszeralem Befall be-



Abbildung 1: 86-jährige, sonst gesunde Patientin mit dem dritten Lokalrezidiv eines Vulvakarzinoms auf dem Boden eines unbehandelten Lichen sclerosus nach wiederholter Operation und Radiotherapie. Die Patientin hat keine Fernmetastasen; sie hat aber Schmerzen beim Sitzen; jede weitere Therapie und Pflege ist eine Herausforderung.

deutet) und der anschliessenden Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin plus Paclitaxel mit/ohne Bevacizumab. Die Prognose hängt im Wesentlichen vom Erfolg der Primärtherapie ab; bei makroskopischer Tumorfreiheit liegt die 5-Jahres-Überlebensrate auch in den Stadien IIIc und IV bei 50% (7).

### **Präoperative Abschätzung**

Ein grösseres Problem als die technische Durchführung des Tumorebulkings ist die präoperative Abschätzung der perioperativen Mortalität und Morbidität. Hierzu wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, die versuchten, die wesentlichen Risikofaktoren einzugrenzen. Eine multizentrische Studie in den USA an 567 Patientinnen kam zum Schluss, dass sich durch Kombination eines Surgery-Complexity-Scores mit dem Alter, dem Stadium, dem Performancestatus, der Nierenfunktion und der Erhebung eines Protein-Energie-Mangels verschiedene Gruppen einteilen lassen, die eine Abschätzung des Risikos ermöglichen. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass das Resttumorvolumen entscheidend für die Prognose ist, in der Hochrisikogruppe aber eine perioperative Mortalität von 20% vorlag (8). Nach Implementierung eines «quality improvement program» in der Mayo Clinic, USA, konnten zwar die chirurgische Komplexität und der Anteil der makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen deutlich verbessert werden, die perioperative Morbidität war allerdings nahezu gleichbleibend mit etwa 20% schwerwiegen-



Abbildung 2: Präoperative Positronen-Emissions-Tomografie zur Beurteilung der Tumorausdehnung beim Ovarialkarzinom im Mittel- und Oberbauch. Multiviszerale Eingriffe erhöhen die perioperative Morbidität, insbesondere die Tumorreduktion im Oberbauch.

den Komplikationen, wobei die perioperative Mortalität von 8 auf 6% verbessert werden konnte (9).

Bezüglich Chemotherapie besteht bei älteren Patientinnen durchaus eine hohe Akzeptanz – bei etwa 80% der Frauen über 65 Jahre kann das Standardregime Carboplatin/Paclitaxel ohne Dosisreduktion angewandt werden, und Bevacizumab scheint selbst

bei Berücksichtigung einer vorhandenen arteriellen Hypertonie altersunabhängig gut toleriert zu werden (10, 11).

Leider besteht hinsichtlich der Behandlung des Ovarialkarzinoms noch kein Bewusstsein für Zentrumsmedizin, obwohl in der Schweiz jährlich etwa 580 Neuerkrankungen und 425 Sterbefälle registriert werden (Daten des NICER). Die chirurgische Therapie allein ist bereits sehr anspruchsvoll – es bedarf einer speziellen Ausbildung zum Gynäko-Onkologen, einer jährlichen Fallzahl mit einem absoluten Minimum von 20 Fällen (Guideline der ESGO) und wichtiger interdisziplinärer Schnittstellen mit anderen chirurgischen und intensivmedizinischen Fachgebieten.

### Perioperatives Management

Wesentlich schwieriger ist jedoch das perioperative Management, insbesondere im Hinblick darauf, dass ohnehin der grössere Teil der Patientinnen älter ist, zumal es bei der Inzidenz keinen Altersgipfel gibt und die altersspezifische Erkrankungsrate kontinuierlich zunimmt. Neben den vorhandenen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus und den eher fortgeschrittenen Tumorstadien im Alter spielen auch psychosoziale Faktoren eine erhebliche Rolle, welche im prätherapeutischen Setting bereits genauestens evaluiert werden sollten (12, 13).

Tatsächlich ist die makroskopische Tumorfreiheit auch im Alter der wichtigste prognostische Faktor. Umgekehrt ist es aber auch so, dass die radikale Chirurgie in Ergänzung mit einem Protein-Mangel-Syndrom die wichtigsten Risikofaktoren hinsichtlich Morbidität und Mortalität sind. (14–16). Daher ist wichtig,

Tabelle:

**Präoperative Massnahmen zur Risikostratifizierung der perioperativen Morbidität und Mortalität in der Therapie des Ovarialkarzinoms. Eine Abschätzung des Risikos für Malignität erlaubt der Risk-of-malignancy-Index (RMI). Bei einer Anämie, einem PEM, einem Karnofsky-Index < 70% und/oder einer Aszitesmenge > 3 Liter ist das perioperative Risiko erheblich.**

Allgemeine Untersuchungen	Alter, Anamnese, körperliche Untersuchung Familienanamnese Performancestatus (z. B. Karnofsky-Index) BMI Erfassung relevanter Komorbiditäten Gewichtsabnahme in den letzten Monaten
Laboruntersuchungen	Ausschluss Anämie Nierenfunktion Ausschluss PEM durch Transferrin, Gesamtproteine, Albumin und Prä-Albumin Tumormarker und CRP
Bildgebung	Transvaginal- und Abdominalsonografie Abschätzung der Aszitesmenge Mammografie PET-CT (Tumormenge im Oberbauch)
Bei Symptomatik des Gastrointestinaltraktes	Koloskopie und/oder Gastroskopie Einzeichnung eines eventuell notwendigen Anus praeter
Psychosoziale Faktoren	Psychoonkologisches Konsil Mitbetreuung durch spezialisierte GynOnc-Nurse

class definierte Parameter bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom präoperativ erhoben werden. Diese müssen im Gesamtkontext gesehen werden: Ein interdisziplinäres Team unter Miteinbeziehung der Pflege nimmt eine Risikoeinschätzung vor und setzt sie in Bezug zu den individuellen Bedürfnissen der Patientin. Es kann sonst durchaus vorkommen, dass alle messbaren physiologischen Parameter und technischen Voraussetzungen optimal sind, die Patientin aber beispielsweise bei einer larvierten Depression und Ängsten postoperativ nicht mehr das Bett verlassen wird. Zudem müssen die Patientinnen rechtzeitig informiert werden, dass die ursprüngliche Lebensqualität eventuell nie wieder erreicht wird, sodass diese und ihr Umfeld rechtzeitig Vorbereitungen treffen können und sich auf diese Situation einstellen.

Aus der Erfahrung heraus, vermeintlich im Interesse der Patientin zu entscheiden, sollte heutzutage nicht mehr eine solitäre ärztliche Entscheidung getroffen werden – dies führt gehäuft zur Untertherapie mit Verschlechterung der Prognose (17). Verschiedene Modelle wurden entwickelt, um die perioperative Morbidität und die Durchführbarkeit einer Chemotherapie im Alter abzuschätzen (14–16, 18): Aus eigener Erfahrung reicht aber die Messung der Standardparameter wie Gewichtsverlust und Gesamtalbumin zur Evaluation eines relevanten Protein-Energie-Mangels nicht aus, hier braucht es weitere prospektive Analysen. Ein PET-CT in der präoperativen Bild-

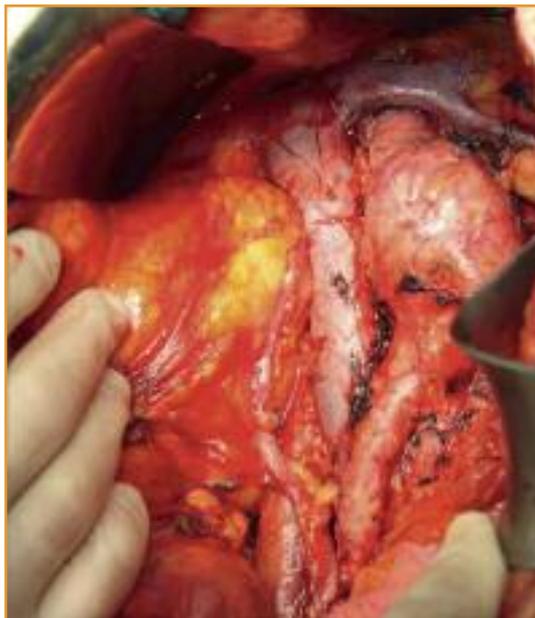


Abbildung 3: Zufallsbefund intraoperativ eines Aortenaneurysmas bei einer paraaortalen Lymphadenektomie.

gebung lässt zudem mit hoher Sensitivität das Ausmass der erforderlichen Chirurgie im Oberbauch zu, was ebenfalls das Morbiditätsrisiko erheblich erhöht (Abbildung 2).

Eine Übersicht zu relevanten präoperativen Abklärungen gibt die Tabelle.

Intraoperativ können altersbedingt Überraschungen wie eine Arteriosklerose oder Aortenaneurysmen auftreten (Abbildung 3). Sollten die prätherapeutisch erhobenen Risikofaktoren keine chirurgische Maximaltherapie zulassen, ist zu evaluieren, ob nicht eine bioptische oder zytologische Sicherung mit einer primären Chemotherapie sinnvoller ist, um gegebenenfalls später noch sekundär zu operieren oder ein primär palliatives Konzept einzuleiten. Im Alter scheint die alleinige Chemotherapie der alleinigen Operation ohne nachfolgende Chemotherapie überlegen zu sein (19) (wobei dies vermutlich nur auf die high-grade-serösen Ovarialkarzinome zutrifft). ▲

**Prof. Dr. med. Andreas Günthert**  
Chefarzt Neue Frauenklinik  
Gynäkologisches Tumorzentrum  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern  
E-Mail: andreas.guenther@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

### Merkmale

- ▲ **Vulvakarzinom, Endometriumkarzinom und das high-grade-seröses Ovarialkarzinom** sind die gehäuft vorkommenden gynäkologischen Malignome bei älteren Patientinnen.
- ▲ **Wegen der erhöhten Rezidivrate des Lichensclerosus-assoziierten Vulvakarzinoms** im Alter ist die lokale Kontrolle entscheidend.
- ▲ **Zur Verbesserung der Lebensqualität beim Endometriumkarzinom** bedarf es zusätzlich zu verringerter aggressiver Chirurgie (u.a. bevorzugter Laparoskopie und sich etablierender Sentinelnode-Biopsie), Strategien zur Behandlung der Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes mellitus.
- ▲ **Bei Ovarialkarzinom** ist das Alter allein kein Grund, eine verringerte radikale chirurgische Therapie oder eine abgestufte Systemtherapie durchzuführen. Die Prognose korreliert direkt mit dem vorhandenen Resttumor nach der chirurgischen Therapie.
- ▲ **Neben den relevanten Komorbiditäten** sind bei der Therapie des Ovarialkarzinoms insbesondere psychosoziale Aspekte bei der präoperativen Risikostratifizierung mit einzubeziehen.

### Quellen:

1. 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/ll/015-059.html>
2. Lee A, Bradford J, Fischer G.: Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort study of 507 Women. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1061–1069.
3. 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.
4. Santi A, Kuhn A, Gyr T, Eberhard M, Johann S, Günthert AR, Mueller MD.: Laparoscopy or laparotomy? A comparison of 240 patients with early-stage endometrial cancer. *Surg Endos* 2010; 24: 939–943.
5. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: 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: 2159–2166.
6. Neff R, Havrilesky LJ, Chino J, O'Malley DM, Cohn DE.: Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type I endometrial cancer – An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 597–602.
7. Wimberger P.: Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR. *Ann Surg* 2010; 17: 1642–1648.
8. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A et al.: Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 23–28.
9. Aletti GD et al.: Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 614–620.
10. Muralikrishnan S, Hatzis C, Katz A et al.: Chemotherapy for elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Obstet* 2016; pii: 397.
11. Beinse G, Emile G, Cessot A et al.: A real-life experience of Bevacizumab in elderly women with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1196–1200.
12. Gibson S, Fleming GF, Temkin SM, Chase DM.: The application and outcome of standard of care treatment in elderly women with ovarian cancer: a literature review over the last 10 years. *Frontiers in Oncology* 2016; 6: 63. doi: 10.3389/fonc.2016.00063.
13. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, Gane N, et al.: Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 22–26.
14. Patankar S, Burke WM, Hou JY et al.: Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 62–69.
15. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A et al.: Pre-operative serum albumine is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 560–565.
16. Barber EL, Rutstein S, Miller WC, Gehring PA.: A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 401–406.
17. Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C et al.: Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study. *BMC Cancer* 2015; 15: 937.
18. Falandry C, Weber B, Savoye A-M et al.: Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2808–2813.
19. Lin JJ, Egorova N, Franco R, Prasad-Hayes M, Bickel NA.: Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 68 Years of Age in the United States, 1995-2008. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 81–89.