

Tumore der weiblichen Genitalorgane

Autoren: N. Frickhofen, du Bois

1. EPITHELIALE OVARIALKARZINOME

(DGIM 2007, Frickhofen/du Bois)

1.1 Definition und Basisinformation

Zweithäufigster maligner Tumor des weiblichen Genitaltrakts; eine von 70 Frauen erkrankt; altersstandardisierte Inzidenz im Jahr 2002 $165/10^{-6}$ /Jahr; medianes Alter etwa 60 Jahre. Höchste Mortalität gynäkologischer Karzinome, fünft häufigste zum Tode führende Krebserkrankung der Frau (1). Auf die seltenen, rein operativ zu behandelnden Boderline-Tumoren wird hier nicht eingegangen.

Risikofaktoren: Mutationen in BRCA-1 und -2, HNPCC-Syndrom oder anders definierte familiäre Belastung und Kinderlosigkeit (2). Postmenopausale Östrogensubstitution über mindestens 10 Jahre erhöht das Risiko nach der größten US-Studie um den Faktor 1,89 (3).

1.2 Prävention und Früherkennung

Ovulationshemmer können bei Einnahme über mindestens 5 Jahre das Risiko eines Ovarialkarzinoms auf etwa die Hälfte reduzieren (2). Ebenso haben Schwangerschaften, aber auch die Tubensterilisation und die Hysterektomie einen Risiko-senkenden Effekt. 5-10% der Ovarialkarzinome sind mit einem genetischen Risiko assoziiert. Bei Frauen mit genetisch erhöhtem Ovarialkarzinomrisiko kann eine prophylaktische Adnexextirpation nach genetischer Beratung erwogen werden (**Empfehlungsgrad B**). Hierdurch wird das Risiko um 80-90% gesenkt und bei OP prämenopausal wird auch eine Reduktion des BRCA-assoziierten Mammakarzinomrisikos um etwa 50% erreicht.

Screening von Risikogruppen führt nach den Ergebnissen retrospektiver Untersuchungen nicht zu einer Reduktion der Mortalität und kann bisher nicht als Standard empfohlen werden (**Empfehlungsgrad B**; 4). Dies wird derzeit in zwei großen prospektiv randomisierten Studien in USA und UK geprüft.

1.3 Symptomatik und klinisches Bild

Selten Frühsymptome, meist unspezifische abdominelle / gastrointestinale Beschwerden. Latenzzeit von Erstsymptomen zur Diagnose oft mehrere Monate. Aszites, Obstipation und Gewichtsverlust bei fortgeschrittener Erkrankung.

1.4 Diagnostik und Differentialdiagnose

Ovariakarzinome breiten sich per continuitatem, vorwiegend peritoneal, lymphogen und seltener hämatogen aus. Die präoperative Diagnostik beinhaltet obligatorisch die bimanuelle gynäkologische Untersuchung, transvaginale und abdominelle Sonographie und die Bestimmung des CA 125, letzteres um einen Basiswert für das Therapiemonitoring zu haben. Die definitive Diagnosesicherung erfolgt pathohistologisch i.d.R. intraoperativ anlässlich der dann folgenden definitiven Resektion. Stadieneinteilung nach FIGO. Etwa 75% der Frauen werden erst im fortgeschrittenen Stadien FIGO III (Tumor außerhalb des Beckens) und FIGO IV (Metastasen außerhalb der Peritonealhöhle) diagnostiziert (1).

1.5 Primärtherapie

Frühe und intermediäre Stadien: 20-30% der Ovariakarzinome im Stadium T1 und T2 sind lymphatisch oder peritoneal metastasiert, ohne dass dies makroskopisch intraoperativ erkennbar ist (5). Ein komplettes operatives Staging durch eine Längsschnittlaparotomie einschließlich klinischer Evaluation des gesamten Abdomens, Entnahme einer Spülzytologie/Aszites, Adnexektomie beidseits*, Hysterektomie*, Peritoneal-PE's, Omentektomie und systematischer pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie ist daher Voraussetzung für valide Therapieentscheidungen in den Frühstadien (* nicht bei fertilitätserhaltender OP). Bei derart abgesicherten Stadien IA und IB ist bei niedrigem Grading (G1) die alleinige operative Therapie Methode der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dann bei >90% (**Empfehlungsgrad B**; 6, 7).

Bei Grading 2 oder 3 in den Stadien IA/B, bei allen höheren Stadien bis IIA und bei klarzelligem Subtyp (nicht allgemein akzeptiert) gelten 4-6 Zyklen einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie als Standard. In der EORTC/ACTION-Studie konnte dadurch eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 75 auf 82% gezeigt werden (**Empfehlungsgrad A**; 8). Zu klären ist, ob bei optimalem Staging weitere Subgruppen von Patientinnen ohne Chemotherapie geführt werden können (da die EORTC/ACTION-Studie in einer nicht geplanten Subgruppenanalyse hier keinen signifikanten Vorteil belegen konnte), und ob Taxan-haltige Protokolle effektiver als Monotherapien sind. Aktuell wird eine Monotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin, AUC 5, empfohlen (**Empfehlungsgrad A**; 9).

Fortgeschrittene Stadien: Auch in den fortgeschrittenen Stadien IIB–IV ist eine radikale Resektion aller Tumormanifestationen wichtigster Bestandteil der Therapie. Angestrebt wird eine komplette Entfernung aller erkennbaren Tumormanifestationen. Eine Reduktion auf Tumorreste mit maximalem Durchmesser ≤ 1 cm (sog. „optimales debulking“) hat ebenfalls einen (limitierten) die Prognose verbessernden Effekt. Zur Standardoperation gehören Längsschnittlaparotomie, ausführliches intraabdominelles Staging, Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, infrakolische (ggf. infragastrale) Omentektomie, und ggf. intraabdominelles Debulking mit Deperitonealisierung; bei 30-50% der Patientinnen sind Darmresektionen notwendig. Der therapeutische Vorteil einer systematischen pelviner und paraaortalen Lymphonodektomie ist bisher nicht belegt. Sie wird dann empfohlen, wenn intraabdominal eine komplette Tumorsektion erreicht wurde (**Empfehlungsgrad A**; 10). Auf die Operation sollten 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie folgen. Standard ist unverändert die Kombination von Carboplatin, AUC 5 (-7.5) / 30-60 Min. und Paclitaxel, 175 mg /m² / 3 Std. an Tag 1 alle 3 Wochen (**Empfehlungsgrad A**;

11, 12, 13). Carboplatin/Paclitaxel ist die weniger toxische Weiterentwicklung der Kombination von Cisplatin und Paclitaxel (14, 15). Carboplatin/Taxotere ist vergleichbar effektiv (16, 17). Zwei Studien (ICON-3, GOG 132) haben vergleichbare Überlebenszeiten nach Primärtherapie mit Platin alleine wie nach Platin/Paclitaxel gezeigt (18). In beiden Studien erhielt allerdings ein Teil der Patientinnen Paclitaxel sequentiell nach Platin. Methodische Unterschiede und unterschiedliche Patientinnenkollektive machen einen Vergleich der vorhandenen Studien schwierig (9).

Nach Etablierung von Carboplatin/Paclitaxel als Standard wurden Dreifach-Kombinationsprotokolle und sequentielle Mono oder Kombinationstherapien (unter Einschluss von Anthrazyklinen, Topotecan oder Gemcitabin) geprüft. Für keines dieser Konzepte konnte bisher eine höhere Effektivität und meist eine höhere Toxizität gegenüber Carboplatin/Paclitaxel gezeigt werden (19, 20). Eine systemische Dosissteigerung aktiver Zytostatika im Sinne von Hochdosistherapie mit Stammzellersatz konnte ebenso keinen Vorteil gegenüber Standarddosis-Protokollen zeigen (21).

Intensiv diskutiert wird die lokale Dosissteigerung von Zytostatika durch intraperitoneale Chemotherapie. Anfang 2006 wurde die 3. größere Phase III-Studie zur i.p. Therapie publiziert. Sie zeigte, wie auch die 1. Phase III Studie zu dieser Fragestellung, einen Überlebensvorteil; die 2. Phase III Studie in dieser Serie hatte dagegen „nur“ einen Vorteil im progressionsfreien, aber nicht im Gesamtüberleben berichtet (22, 23, 24). Das Nationale Krebsinstitut der USA (NCI) hat 2006 die Empfehlung herausgegeben, diese Form der Behandlung bei Patientinnen im FIGO-Stadium III mit Resttumoren <1cm (und bisher nur bei diesen!) „ernsthaft in Betracht zu ziehen“. Wegen der systemischen Toxizität durch die intraperitoneale Therapie, die Komplikationen durch peritoneale Katheter und den signifikanten Nachteil bezüglich der Lebensqualität der so behandelten Patientinnen hat sich dieses Konzept jedoch bisher nicht durchgesetzt (25). Weitere Informationen zur i.p.-Therapie unter www.gog.org/ipchemoed/ipchemoed.html.

Alternativ zu weiteren Modifikation von Dosis und Applikationsweg prüfen aktuelle Strategien den Einsatz molekular gezielt wirksamer Substanzen und zelluläre und Antikörper-basierte Immuntherapien. Strahlentherapie hat als adjuvante Therapie derzeit keine Bedeutung.

1.6 Rezidiv/Progress

Die Behandlung eines Rezidivs bzw. eines Progress ist immer palliativ und muss vor allem Aspekte der Lebensqualität berücksichtigen. Zweitlinientherapie ist jedoch eine wichtige Komponente der globalen Behandlungsstrategie, da sie die Überlebenszeit und die Lebensqualität wesentlich mitbestimmt.

Nach langen progressionsfreien Intervallen (mindestens 6 Monate) sollte zunächst immer die Möglichkeit einer erneuten Resektion gut zugänglicher Tumor-manifestationen geprüft werden. Diese Entscheidung erfordert sehr viel Erfahrung des Operateurs mit der Zweitlinienbehandlung von Ovarialkarzinomen.

Bei potentiell platininsensitivem Rezidiv (Rezidiv >6 Monate nach platinhaltiger Primärtherapie) wird eine erneute Behandlung mit einem platinhaltigen Regime empfohlen (**Empfehlungsgrad A**; 26). Die generelle Empfehlung einer Monotherapie mit Carboplatin kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. ICON-4/AGO-OVAR-2.2 hat eine Verbesserung des mittleren Überlebens um 5 Monate (29 vs. 24 Monate) durch Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer alleinigen Platintherapie, zumeist Carboplatin, gezeigt (27). In einer Intergroup-Studie unter Leitung der AGO-OVAR

zeigte sich auch für Carboplatin/Gemcitabin ein verbessertes progressionsfreies Überleben. Im Gesamtüberleben fand sich kein signifikanter Vorteil für die Kombination im Vergleich zur Monotherapie; allerdings war diese Studie nicht für eine Überlebensanalyse gepowert. Vorteil dieser Kombination ist die geringere Neurotoxizität (20). Es ist daher gerechtfertigt, bei Patienten die seitens Co-Morbidität und Allgemeinzustand nicht eingeschränkt sind, bei platinsensitivem Rezidiv eine Kombinationstherapie einzusetzen. Für andere Patienten wird die Monotherapie mit Carboplatin empfohlen (**Empfehlungsgrad A**).

Bei primär progredienten („platinrefraktär“) oder <6 Monaten nach Primärtherapie progredienten Tumoren („platinresistent“) sollte man Therapien innerhalb von Studien anstreben (28). Außerhalb von Studien werden nicht kreuzresistente Substanzen empfohlen. Mit Topotecan, liposomalem Doxorubicin und Etoposid erreicht man Ansprechraten von 10–30%; für Gemcitabin und Treosulfan werden Ansprechraten von 15-20% berichtet (**Empfehlungsgrad C**; 26). Der Stellenwert molekular gezielter Therapeutika ist noch unklar. Gefitinib hat keine klinische relevante Wirksamkeit (29). Bevacizumab ist aktiv. Zu beachten ist allerdings, dass in einer Phase II-Studie intestinale Perforationen bei 5 von 44 Patientinnen beobachtet wurden (30).

Auf die endokrine Therapie mit Tamoxifen oder GnRH-Analoga sprechen etwa 10% der Patientinnen an (**Empfehlungsgrad C**; 31).

1.7 Nachsorge und Rehabilitation

Nach Erreichen einer kompletten Remission werden in den ersten 3 Jahren vierteljährliche, dann halbjährliche Kontrollen und nach Ablauf des 5. Jahres nur Vorsorgeuntersuchungen empfohlen. Tumormarkeruntersuchungen (besonders CA 125) können zu einer um 2–3 Monate früheren Entdeckung eines Rezidivs führen. Da bisher jedoch kein Beweis dafür vorliegt, dass eine frühere Rezidivtherapie von Vorteil ist, sollten diese Untersuchungen nicht außerhalb von Studienprotokollen eingesetzt werden.

2. KEIMZELLTUMORE DES OVARS

2.1 Definition und Basisinformation

In Europa sind weniger als 5% der malignen Ovarialtumoren Keimzelltumoren. Dysgerminome sind mit 40% die häufigste Subgruppe (Chorionkarzinome werden separat dargestellt, s.u.). 85% der Patientinnen sind <30 Jahre alt. Risikofaktoren: Gonadendysgenese und hormonelle Exposition der Mutter während der Schwangerschaft.

2.2 Symptomatik und klinisches Bild

Variabel, abhängig von der Größe des Primärtumors und dem Metastasierungsmuster.

2.3 Diagnostik und Differentialdiagnose

Apparative Diagnostik wie in unter 1, zusätzlich Thorax-CT. Serummarker CA 125, β -HCG, alpha-Fetoprotein, LDH zur Diagnose und Verlaufskontrolle. Die Differential-

diagnose zu den sehr viel häufigeren benignen Ovarialtumoren junger Frauen erfordert nicht selten eine invasive Diagnostik. Stadieneinteilung nach FIGO.

2.4 Therapie

Die Therapiestrategie ist immer kurativ und beinhaltet mit Ausnahme der Dysgerminome und gut differenzierten immaturren Teratome in frühen Stadien in der Regel eine postoperative Polychemotherapie. Adjuvante Strahlentherapie verursacht Sterilität und wird daher nicht mehr eingesetzt. Im Folgenden wird beispielhaft nur die jeweils größte publizierte Studie zitiert. Die Ergebnisse sind in allen Studien bemerkenswert konsistent. Der Empfehlungsgrad ist jedoch wegen der kleinen Fallzahlen und des retrospektiven Charakters aller Studien niedrig.

Wenn die Fertilität erhalten werden soll, wird heute auch bei ausgewählten Patientinnen in metastasierten Stadien und bei allen Histologien eine Adnexektomie nur der befallenen Seite empfohlen, da auch nach Chemotherapie meist die Fertilität erhalten bleibt (**Empfehlungsgrad C**; 32, 33).

Bei reinen Dysgerminomen und malignen Teratomen im operativ gesicherten Stadium IA ist keine adjuvante Therapie erforderlich, da im Falle eines Rezidivs (10–25%) nahezu alle Patientinnen erfolgreich chemotherapiert werden können (**Empfehlungsgrad C**; 32, 33). Ob Patientinnen mit nicht-Dysgerminomen im Stadium IA bei höherem Grading ($G \geq 2$) eine adjuvante Chemotherapie erhalten oder erst im Rezidiv chemotherapiert werden sollten, ist umstritten (34, 35).

Bei Dysgerminomen und malignen Teratomen in höheren Stadien, bei allen anderen Keimzelltumoren und im Rezidiv hat sich eine platinhaltige Polychemotherapie (PEB) als Standard etabliert (**Empfehlungsgrad C**; 36, 33, 35). Eine Verdopplung der Platindosis erhöht die Toxizität ohne Verbesserung der Überlebensrate (37). Die Zykluszahl ist nicht standardisiert und orientiert sich stadienabhängig an den Regeln, die für Keimzelltumore des Hodens etabliert sind. Ob ein aggressives chirurgisches Debulking in den fortgeschrittenen Stadien die Heilungsrate erhöht, ist umstritten. Diskutiert wird analog zu den Keimzelltumoren des Hodens die Resektion residuellen Gewebes nach adäquater Chemotherapie (**Empfehlungsgrad C**; 36).

Bei diesem Vorgehen liegt die Heilungsrate in frühen Stadien bei 98–100% und in den fortgeschrittenen Stadien zwischen 90% (endodermale Sinustumore) und 95% (Dysgerminome). Nach fertilitätserhaltender Chirurgie und Chemotherapie erholt sich die Ovarialfunktion bei der Mehrzahl der Frauen. Die Rate an Fehlgeburten ist nicht erhöht. In einer Studie wurde eine leicht erhöhte Zahl von Missbildungen berichtet (33), was jedoch durch größere Serien überprüft werden muss.

2.5 Nachsorge und Rehabilitation

Nach Erreichen einer kompletten Remission werden in den ersten 3 Jahren vierteljährliche, dann halbjährliche Kontrollen und nach Ablauf des 5. Jahres nur Vorsorgeuntersuchungen empfohlen. Der frühzeitige Nachweis eines Rezidivs ist im Gegensatz zu den epithelialen Tumoren wichtig, da eine Rezidivtherapie weiterhin kuratives Potential hat. Wenn prätherapeutisch die genannten Tumormarker signifikant erhöht waren, sind sie die wesentlichen Parameter zur Verlaufskontrolle.

3. ZERVIXKARZINOM

3.1 Definition und Basisinformation

In Deutschland sechsthäufigster (weltweit zweithäufigster) Tumor der Frau, altersstandardisierte Inzidenz in Deutschland durch Screening auf ca. $130/10^6/\text{Jahr}$ im Jahr 2002 gefallen. Humane Papillomviren (HPV) sind für die Entstehung der meisten Tumoren verantwortlich. Von den Hochrisikotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, and 68 sind die Typen 16 und 18 am stärksten karzinogen; sie verursachen etwa 70% der Zervixkarzinome. Kofaktor ist das Rauchen.

3.2 Prävention und Früherkennung

Wichtigste Maßnahme zur Prävention ist die Impfung. Seit 2006 ist in Deutschland der erste Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 zugelassen (Gardasil®). In 4 Zulassungsstudien wurden nahezu 100% der HPV-16 und -18 assoziierten Präkanzerosen der Zervix verhindert (0 vs. 53 von 8.487 Frauen). Es wurde eine ähnliche Reduktion der high grade Vulva- und Vagina-Läsionen (und parallel eine vergleichbare Prävention der mit HPV-6 und 11 assoziierten Genitalwarzen) dokumentiert (38). Die Empfehlungen der ständigen Impfkommission sind zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Artikels noch nicht veröffentlicht. In die Studien wurden Mädchen und junge Frauen im Alter von 9-26 Jahren eingeschlossen. **(Empfehlung Grad A).**

Früherkennung durch jährliche Inspektion, Abstrichzytologie von Portio und Zervixkanal („Pap“) und ggf. HPV-Testung. Die regelmäßige Früherkennungsdiagnostik ist auch bei geimpften Frauen unbedingt erforderlich, da die Vakzine die ca 30% nicht durch HPV-16 und -18 verursachten Karzinome nicht verhindern kann.

3.3 Symptomatik und klinisches Bild

Frühe Karzinome sind asymptomatisch (daher die Früherkennung-Untersuchung). Unerklärte vaginale Blutungen oder Fluor, v.a aber Schmerzen sind meist Zeichen fortgeschrittener Karzinome. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren Blasen- und Darmsymptome.

3.4 Diagnostik und Differentialdiagnose

Bimanuelle gynäkologische Tastuntersuchung (ggf. in Narkose), kolposkopische Gewebeentnahme, bei endozervikalem Prozess Kürettage der Zervix und des Uterus. Staging erfolgt rein klinisch (FIGO) und umfasst neben Röntgen-Thorax, i.v.-Pyelogramm und ggf. Skelettaufnahmen, die Cysto- und Rektoskopie, sowie ggf. die Narkoseuntersuchung. Weitere bildgebende Diagnostik (z.B. Ultraschall, CT und MRT) und ein operatives Staging können zur Therapieplanung erforderlich sein, beeinflussen die Stadieneinteilung aber nicht. 85% sind Plattenepithelkarzinome.

3.5 Therapie

Frühe Stadien sind in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland Domäne rein chirurgischer Therapieverfahren. In anderen Ländern wird z.T. noch die Strahlentherapie bevorzugt. Das 5-Jahres-Überleben im Stadium IB - IIA liegt vergleichbar bei 80-90% (39). Operative Verfahren bestehen, abhängig vom Lokalbefund und evtl. zusätzlichen Indikationen, in der Konisation mit Kürettage (CIN und IA1), der Trachelektomie, der einfachen Hysterektomie (ggf. beides kombiniert mit Lymphonodektomie), oder der erweiterten radikalen Hysterektomie Typ II nach

Piver mit pelviner Lymphonodektomie (Meigs) (FIGO IA2), oder der radikalen Hysterektomie Typ III (Wertheim-Radikaloperation) und pelvinen Lymphonodektomie (IB1-IIA). Eine Adnexextirpation ist nicht zwingend Bestandteil der Operation (alle **Empfehlungen Grad A**).

Adjuvante Therapien haben bei unausgewählten Patientinnen in frühen Stadien keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens. Bei Risikopatientinnen (Lymph- und Blutgefäßeinbruch, histologisches Upstaging, Zervixtumoren >4 cm und Lymphknotenbefall) wird jedoch nach Radikaloperation eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen (**Empfehlungsgrad A**; 40). Neoadjuvante Strategien werden derzeit in Studien überprüft

Bestehen Kontraindikationen gegen eine Operation und perkutane Radiotherapie, kann bei den Frühstadien auch die intrakavitäre Radiotherapie mit ähnlichen Heilungschancen wie nach Operation eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad C**; 41).

In den **fortgeschrittenen Stadien** (Risikopatienten IB2 und höhere Stadien bis IVA) ist Chemoradiotherapie das Standardverfahren. Ein Cochrane Review der Daten aus 19 randomisierten Studien hat bestätigt, dass Überleben und progressionsfreies Überleben durch Chemoradiotherapie um 12% (40 -> 52%) bzw. 16% (47 -> 63%) gegenüber der alleinigen Radiotherapie verbessert wird; Risikoreduktion 29% bzw. 39%. Es werden nicht nur Lokalrezidive sondern auch Fernmetastasen signifikant reduziert. Akute hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen waren in den Radiochemotherapiegruppen größer, andere nichthämatologische Nebenwirkungen nur gering unterschiedlich; Spättoxizität ist noch nicht ausreichend zu beurteilen (**Empfehlungsgrad A**; 42).

Zu berücksichtigen ist, dass der positive Effekt vor allem bei Risikopatientinnen in den Stadien I und II erkennbar war und dass die Resultate breit streuen. Aktuelle Studien versuchen daher, den Stellenwert der Chemoradiotherapie in den Stadien III–IVA zu definieren und Subgruppen der Patientinnen herauszuarbeiten, die von dieser Therapie profitieren. Außerdem wird untersucht, ob und gegebenenfalls welche Chemotherapie am effektivsten ist und ob eine Hysterektomie nach Radiochemotherapie die Ergebnisse in den intermediären Stadien verbessert. In Deutschland hat sich als Therapieschema die kombinierte Radiatio mit simultaner wöchentlicher Cisplatingabe (40 mg/m²), wie von der GOG beschrieben, als Standardregime durchgesetzt.

Im **Rezidiv** sind zunächst die Möglichkeiten der Operation und Strahlentherapie auszuschöpfen (**Empfehlungsgrad C**).

Bei Fernmetastasen und Beschwerden ist eine palliative Chemotherapie sinnvoll (**Empfehlungsgrad C**). Moderne Cisplatin-basierte Kombinationstherapien, z.B. mit Paclitaxel (43) oder Topotecan (44) haben gegenüber Cisplatin alleine eine höhere Effektivität ohne Verschlechterung der Lebensqualität; für die Topotecan Kombination wurde ein Überlebensvorteil nachgewiesen (45, 46). Alte Kombinationen wie MVAC sind wegen höherer Toxizität nicht mehr Therapie der Wahl.

3.6 Nachsorge und Rehabilitation

Drei Jahre vierteljährlich, zwei Jahre halbjährlich und dann jährlich Kontrolle des Lokalbefundes, des Nierenabflusses und eventueller Nebenwirkungen der Therapie, Hormonsubstitution, Betreuung.

4. ENDOMETRIUMKARZINOM (KORPUSKARZINOM)

4.1 Definition und Basisinformation

Häufigster Tumor des weiblichen Genitaltrakts, altersstandardisierte Inzidenz im Jahr 2002 190/10⁻⁶/Jahr, mittleres Erkrankungsalter 68 Jahre. Risikofaktoren: Übergewicht, Diabetes mellitus, Kinderlosigkeit, späte Menopause, reine Östrogensubstitution (ohne Gestagen), Tamoxifenbehandlung. Hormonabhängige und hormonunabhängige (Typ-I und -II) Karzinome.

4.2 Prävention und Früherkennung

Orale Kontrazeptiva scheinen einen protektiven Effekt auf das Endometrium auszuüben.

Früherkennung häufig durch vaginale Blutung in der Postmenopause gewährleistet. 75% der Endometriumkarzinome werden im Stadium FIGO I diagnostiziert. Vaginalsonographie als Screening problematisch, da nicht ausreichend validiert. Sie hat möglicherweise Vorteile bei Risikogruppen, z.B. bei genetischer Prädisposition (HNPCC-Syndrom) (**Empfehlungsgrad C**; L1). Bei HNPCC-Syndrom wird derzeit auch die Rolle der prophylaktischen Hysterektomie evaluiert.

4.3 Symptomatik und klinisches Bild

Uterine Blutung bei der postmenopausalen Frau, Blutungsstörungen in der Prämenopause. Atypischer Fluor bei unauffälligem Zervixbefund.

4.4 Diagnostik und Differentialdiagnose

Bei jeder unerklärten uterinen Blutung nach der Menopause sollte eine fraktionierte Abrasio kombiniert mit einer Hysteroskopie erfolgen. Transvaginale und abdominelle Sonographie. Präoperativ evtl. Zystoskopie, Rektoskopie (z.B. bei V.a. höhere Stadien), abdomineller US, CT Abdomen optional.

4.5 Therapie

Primärtherapie mit kurativer Intention

Stadienangepasst Hysterektomie mit Adnexektomie bis zur Exenteration. Bei Pat. mit höherem Risiko wird ein operatives Staging der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten empfohlen. Eine große retrospektive US-Studie hat Überlebensvorteile durch eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei Stadium I-Tumoren mit Grading 3 und bei allen Tumoren in den Stadien II-IV gezeigt (47). Entsprechend empfiehlt die deutsche Leitlinie eine systematische Lymphadenektomie im Stadium I/G3 und in den Stadien IC–IIIB (**Empfehlungsgrad C**; L1). Zusätzlich wird sie bei klarzelligen und serösen Adenokarzinomen als definitionsgemäß „high grade-Tumoren“ empfohlen; in dieser Subgruppe wird auch die Omentektomie und das peritoneale Staging wie beim Ovarialkarzinom gefordert. (**Empfehlungsgrad C**; L1).

Bei nicht tumorbedingter Inoperabilität in den Stadien I–IIIB und bei ausgedehntem Stadium IVA primäre kombinierte Strahlentherapie (Brachytherapie und extern) als kurative Option (**Empfehlungsgrad C**; L1).

Bei dringendem Kinderwunsch kann bei gut differenziertem, endometrioidem Karzinom im Stadium T1a eine konservative, fertilitätserhaltende Therapie erwogen werden. Das Rezidivrisiko ist hoch. Siehe Spezialliteratur (L1).

Adjuvante Therapie

Keine adjuvante Therapie im Stadium IA/G1-2 und IB/G1. Im Stadium IA/G3, IB/G2-3, IC und II alleinige intravaginale Brachytherapie. Sie reduziert die Lokalrezidivrate ohne Effekt auf das Überleben (**Empfehlungsgrad C**; 48, L1). Externe Strahlentherapie ist im Stadium I vergleichbar effektiv, dies allerdings auf Kosten höherer Morbidität (49). Die Studie PORTEC-2 vergleicht beide Verfahren. Bei unbekanntem Nodalstatus wird traditionell kombiniert bestrahlt (**Empfehlungsgrad C**; L1).

In den Stadien III und IVA und bei high-risk Histologie (s.o.) empfiehlt die deutsche Leitlinie eine Kombination von Brachytherapie und externer Bestrahlung (**Empfehlungsgrad C**; L1).

In den Stadien III und IVA individuelle, vom Ausmaß des Befalls und der Radikalität der Operation abhängige Entscheidung zur externen Radiatio mit oder ohne Brachytherapie (**Empfehlungsgrad C**; L1).

Für die adjuvante Systemtherapie liegen Daten einer randomisierten GOG Studie vor. Cisplatin und Doxorubicin führte in dieser Studie nach Operation im Stadium FIGO III gegenüber der Bestrahlung des gesamten Abdomens zu einer Lebensverlängerung (hazard ratio 0,68), allerdings bei höherer Toxizität (**Empfehlungsgrad A**; 50). Die adjuvante Hormontherapie ist nicht etabliert.

Die 5-Jahres-Überlebensraten reichen bei diesem Vorgehen von etwa 80% im Stadium I bis 30% im Stadium III.

Rezidiv

Isolierte vaginale Rezidive sind prinzipiell durch erneute Operation und/oder Strahlentherapie kurativ anzugehen (**Empfehlungsgrad C**; L1). Andere Rezidive sind in der Regel nur noch palliativ zu behandeln.

Palliative Therapie

Bei geringer Dringlichkeit und positiven Steroidrezeptoren primär Gestagentherapie, z.B. mit Medroxyprogesteronacetat, 200 mg/Tag, Remissionsrate etwa 25%, vorwiegend bei gut differenzierten Typ I-Tumoren mit Expression von Progesteronrezeptoren; höhere Dosen sind nicht effektiver (**Empfehlungsgrad A**; 51). Tamoxifen ist nur bei etwa 10% der Patientinnen wirksam (**Empfehlungsgrad B**; 52).

Chemotherapie bei dringlicher Therapieindikation. Die wirksamste Therapie stellt die Dreierkombination von Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel dar (**Empfehlungsgrad A**; 53). Wegen erhöhter Toxizität der Dreierkombination und moderater Lebensverlängerung ist aber bei individuellen Risikofaktoren für Toxizität weiter die Kombination von Platin und Anthrazyklin oder eine Monotherapie mit einer der beiden Substanzen zu empfehlen (**Empfehlungsgrad B**; 54, 55).

4.6 Nachsorge und Rehabilitation

Gynäkologische Untersuchung in den ersten 3 postoperativen Jahren vierteljährlich. Ziel ist die Erkennung operabler Rezidive und die Behandlung von Nebenwirkungen. Regelmäßige bildgebende Verfahren sind nicht indiziert, da die Früherkennung von Metastasen keinen Einfluss auf das Überleben hat.

5. UTERUSSARKOM

5.1 Definition und Basisinformation

Häufigste Sarkome im Becken der Frau, 2-3% der Neoplasien der Genitalorgane, Inzidenz 10-50/10⁶/Jahr. Bestrahlung und Tamoxifen sind Risikofaktoren, letzteres für das Stromasarkom.

5.2 Symptomatik und klinisches Bild

Im Gegensatz zum Endometriumsarkom ist Blutung ein Spätsymptom. Symptome eher durch Raumforderung. Häufig Zufallsbefund.

5.3 Diagnostik und Differentialdiagnose

Maligne Müller-Mischtumore (Karzinosarkome) sind die häufigste Subgruppe, gefolgt vom Leiomyosarkom und endometrialen Stromasarkom. Diagnose durch fraktionierte Abrasio und Hysteroskopie unzuverlässig, häufig operative Diagnostik erforderlich. Staging nach FIGO.

5.4 Therapie

Kurativer Ansatz: Chirurgisches Vorgehen wie beim Endometriumkarziom.

Selbst im Stadium I nach alleiniger Operation aber ca. 50% Rezidive. Adjuvante Strahlentherapie scheint bei Müller-Mischtumoren eine bessere lokoregionäre Kontrolle zu ermöglichen während dies bei Leiomyosarkomen nicht belegt ist (**Empfehlungsgrad C; 56**). In der adjuvante Chemotherapie hat die Kombination von Cisplatin und Ifosfamid gegenüber Radiotherapie des Abdomens einen Überlebensvorteil gezeigt, die endgültige Publikation dieser Ergebnisse steht allerdings noch aus (57).

Palliativer Ansatz: Bei Müller-Mischtumoren sind Monotherapien mit Cisplatin (**Empfehlungsgrad C; 58**) oder Ifosfamid etabliert. Letzteres ist als Monotherapie weniger toxisch als die Kombination von Ifosfamid und Cisplatin (**Empfehlungsgrad A; 59**). Beim Leiomyosarkom gilt Doxorubicin als Standard (60). Von vielen alternativen Substanzen seien hier nur liposomales Doxorubicin, Temozolomid und die Kombination Gemcitabin/Docetaxel erwähnt (**Empfehlungsgrad C; 61, 62, 63**). Imatinib ist nicht wirksam, da zwar KIT häufig exprimiert, aber nicht mutiert ist. Beim endometrialen Stromasarkom gibt es Remissionen auf endokrine Therapien, z.B. Aromatasehemmer und GnRH Analoga (**Empfehlungsgrad C**).

Summarisch wird die 5-Jahres-Überlebensrate von Uterussarkomen mit 50-60% im Stadium I und II, 20-30% im Stadium III und 0% im Stadium IV angegeben.

5.5 Nachsorge und Rehabilitation

Wie beim Endometriumkarzinom unter Berücksichtigung einer höheren Rate von Lokalrezidiven und Fernmetastasen.

6. CHORIONKARZINOM

6.1 Definition und Basisinformation

1% der Krebserkrankungen der Frau. Hoch maligner Tumor aus der Gruppe der nicht-villösen Trophoblasterkrankungen, meist gestationsbedingt (1:20.000-40.000

Schwangerschaften) mit Primärtumor im Uterus, zu unterscheiden von den seltenen nicht gestationsbedingten Tumoren, ausgehend meist vom Ovar (als spezieller Keimzelltumor), extrem selten in anderen Lokalisationen. Entwicklung der gestationsbedingten Tumore meist aus einer Blasenmole (in Europa ca. 1/1000 Schwangerschaften), selten im Rahmen einer normalen Schwangerschaft. Aus 15–30% der kompletten Blasenmolen entwickelt sich ein trophoblastischer Tumor, der in etwa 4% metastasiert (L2).

6.2 Diagnostik

β -HCG im Serum (Test muss auch atypische β -HCG-Formen erkennen!), CT Thorax, abdominelle Sonographie, MRT Schädel. Gynäkologische Diagnostik einschließlich Hysteroskopie und Abrasio. Die Stadien- und Risikoeinteilung nach FIGO (64, L2) hat seit 2000 die WHO-Klassifikation ersetzt. Wenn der Tumor im Rahmen einer ausgetragenen Schwangerschaft aufgetreten ist, sollte das Kind untersucht werden, da es Einzelfallberichte von Metastasen in das Kind gibt.

6.3 Therapie

Therapie im Stadium I abhängig von dem Wunsch der Patientin nach weiteren Schwangerschaften. Ist die Familienplanung beendet, empfiehlt Berkowitz eine Hysterektomie gefolgt von einer adjuvanten Mono-Chemotherapie mit Methotrexat, da etwa 40% der Patientinnen klinisch okkulte Metastasen aufweisen (**Empfehlungsgrad C**; 65). In der deutschen Leitlinie wird die primäre Hysterektomie generell nur bei lebensbedrohlichen Blutungen empfohlen (L2). Bei Wunsch nach weiteren Schwangerschaften primär Monotherapie mit Methotrexat, bei Ineffektivität Wechsel des Therapieregimes wie in den fortgeschrittenen Stadien (**Empfehlungsgrad C**; 65, L2).

In fortgeschrittenen Stadien richtet sich die Therapie nach der FIGO-Risikoklassifikation. Patientinnen mit einem FIGO-Score bis 7 können zunächst mit Mono-Chemotherapie behandelt werden; bei inkomplettem Ansprechen Wechsel auf Actinomycin D oder direkt zu Polychemotherapie (L2). Typische Schemata in der Hochrisikosituation (FIGO-Score >7) sind EMA-CO (Etoposid, Methotrexat, Actinomycin-D - Cyclophosphamid, Vincristin) alle 2 Wochen bis zur Normalisierung von β -HCG, danach konsolidierend 3 (2–4) weitere Zyklen. Bei unzureichendem Ansprechen Wechsel zu EMA-PE (- Cisplatin, Etoposid) (**Empfehlungsgrad C**; 65, L2). Es gibt derzeit keine Belege dafür, dass platinhaltige Schemata bei Niedrigrisiko-Patientinnen erforderlich sind oder dass aggressivere, den Keimzelltumoren des Hodens angelehnte Schemata bei Hochrisikopatientinnen primär erforderlich sind (**Empfehlungsgrad C**; L2).

Kontrolle der Therapieeffektivität durch Markerverlauf, soweit prätherapeutisch informativ. Bei Therapieresistenz werden PEB oder andere Schemata in Analogie zu den Keimzelltumoren des Hodens empfohlen (66, L2). Rolle der Chirurgie unklar, empfohlen bei persistierenden Tumoren, da die Resektion vitalen Tumorgewebes kurativ sein kann (**Empfehlungsgrad C**; 67).

Bei Niedrigrisikopatienten ist die Heilungsrate fast 100%. Auch in der Hochrisikogruppe, d.h. auch bei Patientinnen mit Leber- oder ZNS-Metastasen, können etwa 80% der Patientinnen geheilt werden.

6.4 Nachsorge und Rehabilitation

β -HCG-Kontrolle anfangs alle 2-3 Wochen, dann monatlich, ab dem 2. Jahr alle 4 Monate (**Empfehlungsgrad C**; L2). Zusätzlich Bildgebung analog den Empfehlungen bei den Keimzelltumoren des Hodens. Wenn sich residuelle Befunde bei negativem β -HCG kontinuierlich zurückbilden (typisch z.B. für eingeblutete Tumornekrosen), kann der Verlauf weiter abgewartet werden. Bei Persistenz oder Progression und negativem β -HCG ggf. Resektion, diagnostisch und/oder therapeutisch (s.o.) (**Empfehlungsgrad C**).

L1 – Endometriumkarzinom, Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Dezember 1999, überarbeitet Juni 2006 (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-034.htm>)

L2 – Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Januar 2006 (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-049.htm>)

7. LITERATUR

1. Pfisterer J, du BA, Hilpert F, Wagner U, Meier W. Fortschritte in der Therapie des Ovarialkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 129 (2004) 379-384.
2. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 345 (2001) 235-240.
3. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Natl Cancer Inst 98 (2006) 1397-1405.
4. Hogg R, Friedlander M. Biology of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Screening Women at High Genetic Risk. J Clin Oncol 22 (2004) 1315-1327.
5. Trimbos JB. Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling. Int J Gynecol Cancer 10 (2000) 8-11.
6. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 322 (1990) 1021-1027.
7. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. Ann Oncol 11 (2000) 281-288.

8. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 113-125.
9. Thigpen T, Stuart G, du BA, et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: requirements for standard approaches and regimens. *Ann Oncol* 16 Suppl 8:viii13-viii19. (2005) viii13-viii19.
10. du Bois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 17 (2006) x235-x240.
11. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3084-3092.
12. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21 (2003) 3194-3200.
13. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 1320-1329.
14. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer [see comments]. *N Engl J Med* 334 (1996) 1-6.
15. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 699-708.
16. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96 (2004) 1682-1691.
17. Pfisterer J, du BA, Wagner U, et al. Docetaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gynecological tumors. A phase I/II trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO-OVAR) Ovarian Cancer Study Group. *Gynecol Oncol* 92 (2004) 949-956.
18. Anonymous Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 360 (2002) 505-515.
19. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 24 (2006) 1127-1135.
20. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian

cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J Natl Cancer Inst 98 (2006) 1036-1045.

21. Moebus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. High-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support versus standard dose chemotherapy for first line treatment of advanced ovarian cancer: Results of a phase III Intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT [abstract]. (submitted). 2007.
22. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide versus Intravenous Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide for Stage III Ovarian Cancer. N Engl J Med 335 (1996) 1950-1955.
23. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. 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 19 (2001) 1001-1007.
24. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. N Engl J Med 354 (2006) 34-43.
25. du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W, Sehouli J, Pfisterer J. Ovarian cancer--can intraperitoneal therapy be regarded as new standard in Germany? Int J Gynecol Cancer 16 (2006) 1756-1760.
26. du Bois A, Lück HJ, Bauknecht T, Pfisterer J, Meier W. 2nd-line-Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: Eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998. Geburtsh Frauenheilk 60 (2000) 41-58.
27. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 361 (2003) 2099-2106.
28. Quinn M, Pfisterer J, Avall-Lundqvist E, et al. Integration of new or experimental treatment options and new approaches to clinical trials. Ann Oncol 16 (2005) viii30-viii35.
29. Wagner U, du BA, Pfisterer J, et al. Gefitinib in combination with tamoxifen in patients with ovarian cancer refractory or resistant to platinum-taxane based therapy-A phase II trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR 2.6). Gynecol Oncol . (2006) .
30. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer [abstract]. J Clin Oncol , ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006;Abstract 5006.
31. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 1:CD001034. (2001) CD001034.
32. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 89 (2000) 391-398.

33. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1015-1020.
 34. Patterson DM, Rustin GJ. Controversies in the management of germ cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 18 (2006) 500-506.
 35. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med* 50 (2005) 417-425.
 36. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 25 (1998) 407-413.
 37. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 22 (2004) 2691-2700.
 38. Anonymous HPV vaccine fights cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 56 (2006) 249-250.
 39. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350 (1997) 535-540.
 40. Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, 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* 18 (2000) 1606-1613.
 41. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991) 375-378.
 42. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review). 3. 2004. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library. (GENERIC)
- Ref Type: Serial (Book, Monograph)
43. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22 (2004) 3113-3119.
 44. Long HJ, III, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23 (2005) 4626-4633.
 45. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 101 (2006) 296-304.
 46. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long HJ, III. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced

- carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23 (2005) 4617-4625.
47. Karnik Lee N, Wu H, Cheung MK, et al. The impact of lymphadenectomy in women with endometrioid uterine cancer: A study of 39,396 women [abstract]. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006;24, No. 18S:Abstract 5000.
 48. Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, Jones KD, Krepart GV. High-risk surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol* 89 (2003) 288-294.
 49. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) 1246-1255.
 50. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24 (2006) 36-44.
 51. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17 (1999) 1736-1744.
 52. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19 (2001) 364-367.
 53. 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* 22 (2004) 2159-2166.
 54. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 101 (2006) 158-167.
 55. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* (2006) mdl417.
 56. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 89 (2003) 460-469.
 57. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto TF, et al. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamide+mesna (CIM) in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus [abstract]. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006;24, No 18S:Abstract 5001.
 58. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1962-1966.

59. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 79 (2000) 147-153.
60. Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 97 (2005) 624-637.
61. Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 96 (2005) 749-752.
62. Garcia dM, X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 104 (2005) 1706-1712.
63. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20 (2002) 2824-2831.
64. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment. *International Journal of Gynecological Cancer* 11 (2001) 73-77.
65. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 335 (1996) 1740-1748.
66. Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 97 (2005) 618-623.
67. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 51 (2006) 773-776.

8. ANSCHRIFTEN DER VERFASSER

Prof. Dr. med. Norbert Frickhofen (Korr.)
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin
HSK, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden
norbert.frickhofen@hsk-wiesbaden.de

Prof. Dr. med. Andreas du Bois
Klinik für Gynäkologie und
Gynäkologische Onkologie
HSK, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden
dubois.hsk-wiesbaden@uumail.de