

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe
und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

**Ursachen, Behandlungsstrategien und
Outcome von Genitalkarzinomrezidiven am
Beispiel der Patientinnen der
Klinik für Frauenheilkunde des
Universitätsklinikums Saarland**

*Dissertation zur Erlangung eines Doktors der
Medizin*

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Anja Schmitt
geb. am: 18.02.1990 in Mannheim

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	2
1. ZUSAMMENFASSUNG	4
1.1. Summary.....	7
2. EINLEITUNG	11
2.1. Überblick.....	11
2.2. Hintergrund der Dissertation.....	12
2.3. Relevanz.....	13
2.4. Ziel der Arbeit.....	13
2.5. Genitalkarzinome.....	14
2.5.1. Zervixkarzinom.....	14
2.5.2. Ovarialkarzinom.....	22
2.5.3. Endometriumkarzinom.....	30
2.5.4. Vulvakarzinom.....	34
3. MATERIAL & METHODEN	39
3.1. Patientendaten.....	39
3.2. Datenerfassung und Auswertung.....	39
3.3. Statistik	41
3.4. Literaturrecherche.....	42
4. ERGEBNIS	43
4.1. Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs.....	43
4.2. Primärsituation.....	44
4.2.1. Zervixkarzinom.....	44
4.2.2. Ovarialkarzinom.....	46
4.2.3. Endometriumkarzinom.....	48
4.2.4. Vulvakarzinom.....	50
4.2.5. Übersicht	50

4.3. Rezidivsituation.....	53
4.3.1. Zervixkarzinom.....	53
4.3.2. Ovarialkarzinom.....	55
4.3.3. Endometriumkarzinom.....	58
4.3.4. Vulvakarzinom.....	60
4.3.5. Übersicht.....	61
5. DISKUSSION.....	71
5.1. Zervixkarzinom.....	72
5.2. Ovarialkarzinom.....	74
5.3. Endometriumkarzinom.....	77
6. ANHANG.....	79
6.1. Erhebungsbogen.....	79
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	85
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	91
9. TABELLENVERZEICHNIS.....	93
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	94
11. DANKSAGUNG.....	98
12. LEBENSLAUF.....	99
13. KOLLOQUIUMSVERMERK.....	100

1 ZUSAMMENFASSUNG

Von allen beim weiblichen Geschlecht vorkommenden Karzinomentitäten sind 20-25% primär im Genitalbereich lokalisiert. Das Genitalkarzinom mit der aktuell höchsten Inzidenz ist das Endometriumkarzinom, gefolgt von Ovarial-, Zervix- und Vulvakarzinom. Generell betrachtet zählen die Genitalkarzinome zu den Malignomen mit besonders hohem Rezidivrisiko. Überdimensional häufig treten bereits in den ersten 2-3 Jahren nach Erstdiagnose trotz optimaler Therapie Rezidive auf. In absoluten Zahlen gesehen hat sich die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit Genitalkarzinomrezidiven im letzten Jahrzehnt zwar gesteigert, jedoch konnte durch kein Therapieregime ein deutlicher Wandel mit Zugewinn an progressionsfreiem Tumorintervall erzielt werden.

Ziel war die Zusammenstellung retrospektiver Daten aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes bei Patientinnen mit Genitalkarzinomen in Zusammenhang mit Ursachen, Therapieoptionen, progressionsfreiem Intervall (PFS) und Overall survival (OS) vom Datum der Erstdiagnose bis zum Exitus letalis. Zeitraum hierzu waren die Jahre 2006 bis 2014. Das mediane follow-up (FU) betrug 84 Monate (min. 3, max. 216 Monate).

Desweiteren galt es auf dem Boden der verschiedenen Primärsituationen der Patientinnen und den durchgeführten Primärtherapien zu eruieren, ob und gegebenenfalls welche Therapieoptionen im Rezidivfall einen Einfluss auf ein erneutes rezidivfreies Intervall sowie die Gesamtüberlebenszeit erzielt hatte.

Hierzu erfolgte die Analyse von N=65 weiblichen Patientinnen mit Genitalkarzinomrezidiven aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes. Jeweils 72 Variablen wurden im Einzelfall untersucht. Neben grundlegenden Daten wie Geburtsdatum, Größe und Gewicht, Datum der Erstdiagnose, initialem Tumorstadium, begleitenden Grunderkrankungen und Therapie der Primärsituation wurde vor allem Augenmerk auf die Rezidivsituation gelegt. Hierbei wurden unter anderem neben Tumorlokalisierung, Form der Operation mit detaillierter Auflistung des entfernten Gewebes, Lymphknotenstatus, peritonealer Aussaat, auch anschließende adjuvante Therapieformen und die tumorfreie Überlebenszeit betrachtet. Abschließend wurde der Einfluss der genannten Variablen auf das Overall survival (OS) untersucht.

Zum Endpunkt der Nachbeobachtung im Mai 2020 waren 37 der 65 Patientinnen (56%) verstorben, 24 Patientinnen (37%) lebten. In 4 Fällen konnte die Überlebenszeit der Patientinnen auch durch Abfrage im Krebsregister Saarland nicht nachvollzogen werden. Das OS des Patientenkollektivs (N= 65) ergab eine sich deutlich von den restlichen Karzinomentitäten abhebende Kurve für das Endometriumkarzinom. Dieses konnte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 215 Monaten aufweisen. Hingegen lag das mediane Überleben der Ovarial- und Zervixkarzinome mit jeweils 92,5 und 95 Monaten eng beieinander. Es ließ sich schlussfolgern, dass Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine mindestens doppelt so lange Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den anderen Genitalkarzinomentitäten haben. Über alle Karzinomentitäten hinweg konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von > 60 Monaten eine deutlich höhere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patientinnen hatten, welche innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose ein Rezidiv erlitten ($p=0.08$). Außerdem konnte ein reduziertes kumuliertes Überleben für Patientinnen mit mehr als einem Rezidiv gegenüber Patientinnen mit ≤ 1 Rezidiv ausgearbeitet werden, was jedoch keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0.32$).

Das untersuchte Patientenkollektiv in der Sparte der Zervixkarzinome (N=17) wies einen -im Vergleich zur aktuellen Datenlage- niedrigeren Altersdurchschnitt (Median 48,5 Jahre) auf. Die Patientinnen erhielten trotz primärer operativer Versorgung in 100% (17/17) im Anschluss in 47% (8/17) eine adjuvante Radiochemotherapie und bestätigten damit die derzeit aktuellen Leitlinien. Nach median 48,7 Monaten kam es zum Eintreten eines Rezidivfalles. Die Radiochemotherapie in der Primärsituation erbrachte in den vorliegenden Fällen gegenüber den Patientinnen ohne adjuvante Therapie keine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS).

Belegt werden konnte die Aussage, dass Rezidive vorwiegend innerhalb der ersten 3 Jahre nach Erstdiagnose auftreten. Bei den untersuchten Patientinnen ergab sich in 65% (11/17) innerhalb von 36 Monaten sowie in 35% (6/17) erst später ein Rezidiv.

Die als negativer Prädiktor bekannte Histologie des Adenokarzinoms konnte in der vorliegenden Arbeit eindeutig bestätigt werden. Die Fälle mit Adenokarzinom wiesen ein deutlich reduziertes tumorfreies Intervall von median 17,3 Monaten auf. Vergleichsweise hierzu konnten die Plattenepithelkarzinome bei zusätzlich höherer Spannbreite ein medianes PFS von 53,2 Monaten erzielen.

Das OS für das Kollektiv der Zervixkarzinome lag bei median 95,0 Monaten. Mit 75% nach 3 Jahren und 56% nach 5 Jahren konnten gute Überlebensraten erzielt werden.

Die Gruppe der Ovarialkarzinom-Patientinnen (N = 22) wies einen Altersdurchschnitt von median 61,3 Jahren auf und fügte sich damit in den Altersgipfel von 50-70 Jahren. Die vermutlich hohe Mortalität der Karzinomentität aufgrund der zumeist erst späten Diagnosestellung konnte in den vorliegenden Fällen bestätigt werden. Nur eine Patientin wurde im FIGO Stadium Ic diagnostiziert, alle weiteren befanden sich mindestens in FIGO-Stadium III.

Bei über der Hälfte der Patientinnen (59%, 13/22) wurde im Primärfall eine systemische Lymphadenektomie (LNE) mit Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten beidseits durchgeführt. Nur 4 Patientinnen (18%) erfuhren keine LNE, was eine deutliche Reduktion des PFS auf 10,3 Monate zur Folge hatte. Dies widerspricht der 2017 veröffentlichten LION-Studie, in welcher bei einem Kollektiv von 650 Patientinnen bahnbrechend belegt werden konnte, dass Patientinnen mit LNE keinen Vorteil hinsichtlich PFS oder OS gegenüber Patientinnen ohne LNE erlangen konnten. Somit soll die systemische LNE zukünftig vermieden werden, was die vorliegende Arbeit nicht bestätigen kann.

Leitliniengerecht erfolgte in allen Fällen (100%, 22/22) eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie. Patientinnen, die zusätzlich Gemcitabine oder Treosulfan erhalten hatten, zeigten kein verlängertes progressionsfreies Überleben.

Nach median 22,5 Monaten kam es zum Eintreten eines Rezidivs. Der generelle Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom bleibt weiter zu erforschen. Diesbezüglich steht literaturtechnisch als harter Endpunkt auch noch das Gesamtüberleben der Patientinnen im Kollektiv der DESKTOP-III-Studie aus. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden bis auf zwei Patientinnen alle im Rezidivfall operativ versorgt. Das overall survival (OS) für das Kollektiv der Ovarialkarzinome lag bei median 92,5 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate von 57% sowie das 5-Jahres-Überleben von 52% hob sich vom in der Literatur beschriebenen Outcome ab. (5-J-ÜL von 40-45% in den Stadien FIGO III-IV).

Das Patientenkollektiv des Endometriumkarzinoms (N=22) wies ein medianes Lebensalter bei Erstdiagnose von 67,8 Jahren auf und lag dabei etwas unterhalb des literarisch postulierten Altersdurchschnittes von 75-80 Jahren.

In 86% der Fälle (19/22) hielt man sich im Primärfall an die Empfehlung der operativen Versorgung mit Hysterektomie und Adnexektomie beidseits. Bei zwei Patientinnen (9%) wurde nur eine einseitige Adnexektomie durchgeführt. Eine Patientin war ausschließlich hysterektomiert worden, was eine Reduktion des PFS auf 12 Monate (anstatt median 21,8 Monaten) zur Folge hatte.

Die Empfehlung zur Durchführung einer systemischen Lymphadenektomie ab FIGO Stadium IB wurde in 55% der Fälle (12/22) befolgt, bei 3 Patientinnen (13,6%) sah man von einer LNE ab. Diese wiesen ein reduziertes PFS von 15 Monaten auf, sodass bei dieser Karzinomentität die Wichtigkeit der begleitenden LNE aufgezeigt werden konnte.

Über 86% der Patientinnen erlitten ein Rezidiv innerhalb von 36 Monaten. Dabei fielen bei 9 Patientinnen (41%) isolierte Rezidive am Scheidenstumpf auf. Fernmetastasen imponierten wenn erst im Re-Rezidivfall.

Das OS lag im Median bei 215,0 Monaten. Es konnten 3-Jahres-Überlebensraten von 67% sowie 5-Jahres-Überlebensraten von 62% erzielt werden. Generell ließ sich erkennen, dass die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinomrezidivs breit gefächert ist. Von unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen über eine Radiatio bis hin zur Option der Aromataseinhibitoren wie Letrozol ergaben sich die unterschiedlichsten Therapiekonzepte. Zusammenfassend konnte kein klarer Überlebensvorteil für eine der Therapieoptionen ausgearbeitet werden. Dies spricht für die Wichtigkeit dieses weiter zu optimierenden Bereiches, um unter konkret definierten Therapiekonzepten für die Zukunft wegweisende Behandlungsstandards ausarbeiten zu können.

1.1. Summary

Of all carcinomas occurring in the female gender, 20-25% are primarily located in the genital area. The genital carcinoma with the currently highest incidence is the endometrial carcinoma, followed by ovarian, cervical and vulvar carcinoma.

Generally speaking, genital carcinomas are malignancies with a particularly high risk of recurrence. Inordinately often, relapses occur in the first 2-3 years after initial diagnosis despite optimal therapy utilization.

Seen in absolute numbers, the overall survival of patients with genital carcinoma recurrences has in fact increased over the past decade, but no therapy regime has brought about a significant change with an increase in the progression-free tumor interval.

The aim of this work was the composition of retrospective data from the Clinic for Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine at the University Hospital of Saarland (Homburg) of patients with genital carcinoma cohesive causes, treatment strategies, progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The considered period therefore has been from 2006 until 2014. The maximum follow-up-time was 216 months (18 years). Furthermore, based on the different primary situations of the patients and the primary therapies carried out, it was necessary to determine whether, and if so, which treatment options could not only prolong the progression-free interval but also increase the overall survival time.

For this purpose, N=65 female patients with genital carcinoma relapses from the Clinic for Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine at the Saarland University Hospital were recorded. 72 variables were examined in each individual case. In addition to basic data such as date of birth, height and weight, date of initial diagnosis, initial tumor stage, accompanying underlying diseases and therapy of the primary situation, particular attention was paid to the relapse situation. In addition to tumor localization, form of the operation with a detailed listing of the removed tissue, lymph node status, peritoneal seeding, subsequent adjuvant forms of therapy and tumor-free survival were also considered. Finally, the influence of these variables on overall survival (OS) was investigated.

At the end point of the follow-up in May 2020, 37 of the 65 patients (56%) had died and 24 patients (37%) were alive. In 4 cases, the survival time of the patients could not be verified even by querying the Saarland Cancer Registry.

The OS of the patient population (N= 65) showed a curve for endometrial carcinoma that clearly stood out from the other carcinomata. This group showed a median overall survival of 215 months. In contrast, the median survival of ovarian and cervical carcinomas was close together at 92.5 and 95 months respectively. It could be concluded that patients with endometrial carcinoma had at least twice as long a chance of survival compared to the other genital carcinoma entities. Across all carcinoma entities it was shown that patients with a recurrence-free interval of > 60 months had a statistically significantly higher cumulative survival probability compared to patients who relapsed within the first 5 years after initial diagnosis ($p=0.08$). In addition, a reduced cumulative survival for patients with more than one relapse compared to patients with ≤ 1 relapse could be elaborated, but this did not show statistical significance ($p=0.32$).

The patient population examined in the cervical carcinoma division (N = 17) had a - compared to the current literature - lower average age (median 48.5 years). Despite primary surgical care, in 100% (17/17), the patients received adjuvant chemoradiation therapy and in 47% (8/17), thereby confirming the current guidelines. A relapse occurred after a median of 48.7 months. In the present cases, radio chemotherapy in the primary situation did not extend the progression-free interval (median 34.6 months) compared to patients without adjuvant therapy.

It was possible to substantiate the statement that relapses predominantly occur within the first 3 years after the first diagnosis. In the patients examined, 65% (11/17) experienced a relapse within 36 months and 35% (6/17) even later.

The histology of adenocarcinoma, known as a negative predictor, could clearly be confirmed in the present work. The cases with adenocarcinoma had a significantly reduced PFS of an average of 17.3 months. In comparison, squamous cell carcinomas achieved a median progression-free survival (PFS) of 53.2 months with an additionally wider range. The overall survival (OS) for the collective of cervical cancers was median 95.0 months. With 75% after 3 years and 56% after 5 years good survival rates were achieved.

The group of ovarian cancer patients (N=22) had an average age of 61.3 years and thus complied with the age peak of 50-70 years.

The presumably high mortality rate of the carcinoma due to the mostly late diagnosis was confirmed in the present cases. Only one patient was diagnosed in FIGO stage Ic, all others were at least in FIGO stage III.

In more than half of the patients (59%, 13/22) a systemic lymphadenectomy (LNE) with removal of the pelvic and para-aortic lymph nodes on both sides was performed in the primary case. Only 4 patients (18%) did not undergo LNE, which resulted in a significant reduction in PFS to 10.3 months. This contradicts the LION study published in 2017, in which a collective of 650 patients was able to prove that patients with LNE had no advantage in terms of PFS or OS compared to patients without LNE. Systemic LNE should thus be avoided in the future, which the present work cannot confirm.

In all cases (100%, 22/22) adjuvant platinum-containing chemotherapy was performed in accordance with the guidelines. Patients who had also received gemcitabine or treosulfan were unable to show a prolonged progression-free interval.

After an average of 22.5 months, there was a relapse. The general importance of relapse surgery in ovarian cancer remains to be explored. In this regard, the overall survival of the patients in the collective of the DESKTOP III study is still lacking as a hard endpoint. In the patient population at hand, all but two patients were treated surgically.

The overall survival after this was 92.5 months. The 3-year survival rate of 57% and the 5-year survival rate of 52% stood out slightly from the outcome described in the literature. (5-year survival rate of 40-45% in the FIGO III-IV stadiums).

The endometrial cancer patient population (N=22) had a median age at first diagnosis of 67.8 years and was slightly below the average age of 75-80 years described in the literature. In 86% of the cases (19/22) in the primary case, the recommendation for surgical treatment with hysterectomy and adnexectomy was followed on both sides. Only in two patients (9%), one unilateral adnexectomy was performed. One patient had only been hysterectomized, which resulted in a reduction in PFS to 12 months (instead of median 21.8 months).

The recommendation to perform a systemic lymphadenectomy from FIGO stage IB was followed in 55% of the cases (12/22), in 3 patients (13.6%) no LNE was performed. These had a reduced PFS of 15 months, so that the importance of the accompanying LNE could be shown with this carcinoma.

Over 86% of the patients relapsed within 36 months. In 9 patients (41%) isolated relapses on the vaginal stump were noticed. Distant metastases only occurred when there was a re-relapse. The overall survival (OS) for the collective of endometrial cancers was median 215.0 months. 3-year survival rates of 67% and 5-year survival rates of 62% were achieved.

In general, it could be seen that adjuvant therapy for endometrial cancer recurrence is broad. From different chemotherapy combinations to radiation to the option of aromatase inhibitors such as letrozole, the most varied of therapy concepts emerged. A clear survival advantage could not be worked out for any therapy option. This speaks for the importance of this area, which needs to be further optimized, in order to be able to develop pioneering treatment standards for the future under specifically defined therapy concepts.

2 EINLEITUNG

2.1 Überblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den malignen Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes. Sämtliche Organe und Bereiche des weiblichen Genitales können betroffen sein. Aus ätiologischer Sicht sind lokale, an dieser Stelle entstandene, primäre Malignome von sekundären Tumoren zu unterscheiden. Bei letzterer Form handelt es sich um Metastasen oder aber um den Befall eines Genitalabschnittes aufgrund räumlicher Ausbreitung eines in angrenzenden Geweben oder Organen befindlichen Tumors.

Von allen beim weiblichen Geschlecht vorkommenden malignen Tumoren sind 20-25% primär im Genitalbereich lokalisiert. Das Genitalkarzinom mit der aktuell höchsten Inzidenz ist das Endometriumkarzinom, gefolgt von Ovarial-, Zervix- und Vulvakarzinom.

Diagnose	Jahre								
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Vulva (C51)	2.639	2.852	2.834	2.889	3.151	3.114	3.171	3.266	3.195
Gebärmutterhals (C53)	5.080	5.100	5.169	5.130	4.797	4.747	4.897	4.666	4.622
Gebärmutterkörper (C54-C55)	11.271	11.859	11.734	11.587	11.466	11.146	11.313	10.653	11.182
Eierstöcke (C56)	8.455	8.689	8.377	7.980	8.178	7.873	7.598	7.643	7.389

Abbildung 1: Inzidenz der Genitalkarzinome im Vergleich [1]

Das vor 20 Jahren noch 3-mal häufiger aufgetretene und damit damals zahlenmäßig am stärksten vertretene Zervixkarzinom erfuhr einen deutlichen Inzidenzrückgang. Grund hierfür war die Ausweitung der Vorsorgestrategie sowie die in diesem Zusammenhang durchgeführten PAP-Abstriche.

Die Mortalität betrachtend zeigt das Ovariakarzinom die höchste Rate mit 7,5%, gefolgt vom Endometriumkarzinom mit 3,0% und dem Zervixkarzinom mit 2,5%.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Vulva (C51)	703	657	736	768	749	860	827	833	849
Gebärmutterhals (C53)	1.492	1.566	1.596	1.581	1.524	1.626	1.617	1.550	1.506
Gebärmutterkörper (C54-C55)	2.395	2.443	2.420	2.360	2.433	2.442	2.515	2.579	2.472
Eierstöcke (C56)	5.636	5.564	5.529	5.623	5.599	5.837	5.646	5.466	5.354

Abbildung 2: Mortalität der Genitalkarzinome im Überblick [2]

Außer den aufgeführten Zervix-, Endometrium- und Ovariakarzinomen zählen auch noch das Vaginal-, das Vulva- und das Tubenkarzinom zu den Genitalkarzinomen. Diese sind jedoch selten auftretende Karzinomentitäten.

Generell betrachtet zählen die Genitalkarzinome zu den Malignomen mit besonders hohem Rezidivrisiko, was in der folgenden Dissertation besonders beleuchtet werden soll. Überdimensional häufig treten bereits in den ersten 2-3 Jahren nach Erstdiagnose trotz optimaler Therapieausschöpfung Rezidive auf, welche für die betroffenen Patientinnen – sofern keine lokale Begrenzung vorliegt - eine Palliativsituation bedeutet, da bis heute kein Therapieregime mit kurativem Ansatz in Rezidivsituationen ausgearbeitet werden konnte.

Trotz der insgesamt sehr heterogenen Gruppe der Genitalkarzinome, welche aufgrund ihrer unterschiedlichen Histologien, Aggressivität, Häufigkeit, Ursachen und Behandlungsstrategien nicht in direktem Vergleich betrachtet werden können, lässt sich die Behauptung aufstellen, dass nahezu jede dritte betroffene Patientin mit einem im Laufe der Zeit auftretenden Rezidiv rechnen muss.

2.2 Hintergrund der Dissertation

Die absoluten Zahlen zeigen, dass sich die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit Genitalkarzinomrezidiven im letzten Jahrzehnt zwar gesteigert, jedoch konnte durch kein Therapieregime ein deutlicher Wandel mit einem signifikanten Ergebnis hinsichtlich des progressionsfreien Tumorintervalles erzielt werden.

Dies könnte zum Einen auf der bis heute niedrigen Forschungs- und unzureichenden Literaturlage sowie damit fehlenden evidenzbasierten Therapieempfehlungen beruhen, zum Anderen auf der stark individuell-patientenbezogenen Abhängigkeit der Therapieplanung.

Trotz der sich stetig verbessernden operativen Versorgung und der Zunahme an spezialisierten Zentren, stellen die Rezidivfälle der Genitalkarzinome nach wie vor eine nur schwierig behandelbare Tumorgruppe dar, welche es in Zukunft weiter zu optimieren gilt.

2.3 Relevanz

Da sich bislang nur wenige Studien mit kleinen, retrospektiv betrachteten Patientenkollektiven dem Thema der Genitalkarzinome widmeten, liegen dem klinisch tätigen Arzt heutzutage praktisch nur ein Minimum an Empfehlungen bezüglich Auswahl und Umfang der Therapie in Rezidivsituationen vor.

Diese Informationen sind für den behandelnden Arzt jedoch von enormer Bedeutung, um die von ihm betreute Patientin in umfassendem Maße informieren, beraten und letztendlich – falls möglich – erfolgreich therapieren zu können.

Unerlässlich ist hierbei die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen vorausgegangener Primärsituation mit damals gewählter Therapieform und tumorfreiem Intervall, Art und Ausmaß des jetzt aufgetretenen Rezidivs. Nur durch zielstrebige und detaillierte Aufschlüsselung der durchgeführten Therapien und deren Behandlungserfolg oder –misserfolg lässt sich eine für die Zukunft wegweisende Aussage über die Effektivität der aktuell vorhandenen Therapieoptionen treffen.

2.4 Ziel der Arbeit

Ziel war die Zusammenstellung retrospektiver Daten aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes bei Patientinnen mit Genitalkarzinomen in Zusammenhang mit Ursachen, Therapieoptionen, PFS und OS. Der Beobachtungszeitraum hierzu umfasste die Jahre 2006 bis 2014.

Aufgrund der großen Heterogenität der Genitalkarzinome und der bis dato unzureichenden Literaturlage der Behandlungsstrategien in Rezidivsituationen, soll diese Arbeit das Für und Wider diverser Therapieregime aufzeigen und einen Teil zur Optimierung dieses in Zukunft noch weiter zu erforschenden Bereiches beitragen.

Desweiteren galt es auf dem Boden der verschiedenen Primärsituationen der Patientinnen und den durchgeführten Primärtherapien zu eruieren, ob und gegebenenfalls welche Therapieoptionen im Rezidivfall nicht nur eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und eine Steigerung der Gesamtüberlebenszeit, sondern auch ein Maximum an Lebensqualität erzielen konnten. Fokussiert wurde ebenso die Auswirkung großer chirurgischer Rezidiveingriffe auf den späteren Gesundheitszustand der Patientinnen.

Darüber hinaus wurde das tumorfreie Intervall beim Auftreten von Zweit- und Drittrezidiven beleuchtet und die Ergebnisse der vorangegangenen Therapie beurteilt.

Ziel ist es, mit einem Erkenntnisgewinn aus unserer Arbeit zu einer Optimierung der Therapieregime für das komplexe und heterogene Krankheitsspektrum der Genitalkarzinomrezidive beizutragen und damit eine Therapieplanungsgrundlage für den jeweiligen Einzelfall herauszuarbeiten.

2.5 Genitalkarzinome

Die Stand 2020 am häufigsten auftretenden und damit in dieser retrospektiven Studie hauptsächlich analysierten Genitalkarzinome, das Endometrium-, das Ovarial-, das Zervix- sowie das Vulvakarzinom, sollen im nachfolgenden Abschnitt noch einmal genauer beleuchtet werden, um Ursachen, Symptome, Standarddiagnostik und vor allem die in der Primärsituation der Erkrankungen existierenden, durch nationale und internationale Leitlinien festgelegten, Therapiestrategien aufzuzeigen. Anschließend soll das heterogene Bild der Rezidivsituationen und, basierend auf der aktuellen Datenlage, deren derzeit verfügbare Behandlungsoptionen dargelegt werden.

2.5.1 Zervixkarzinom

Hierbei handelt es sich um eine maligne Neoplasie der Cervix uteri, die vor allem Frauen mit einem durchschnittlichen Lebensalter von derzeit 53 Jahren betrifft. Dieses mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose hat sich dabei in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert [3].

Diagnose	Jahre								
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Gebärmutterhals (C53)	5.080	5.100	5.169	5.130	4.797	4.747	4.897	4.666	4.622

Abbildung 3: Inzidenz des Zervixkarzinoms in den Jahren 2006-2014 [4]

Vor allem aufgrund der immer besseren Früherkennung, konnte die Inzidenz des noch vor 30 Jahren am häufigsten vorgekommenen Karzinoms der Frau auf 2,1% der Gesamtinzidenz aller Malignome der Frau gesenkt werden [5]. Damit ist es heute nur noch das dritthäufigste weibliche Genitalkarzinom.

Bedeutendster Risikofaktor für ein Zervixkarzinom ist die Infektion mit HPV (Human papilloma virus), einem DNA-Virus, dessen Übertragung hauptsächlich über Geschlechtsverkehr erfolgt.

Mittlerweile zeigte sich, dass eine chronische Infektion mit den HPV-Hochrisiko-Viren vom Typ 16,18,31,33 oder 45 eine obligate Voraussetzung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms ist [6]. Aufgrund der nunmehr etablierten und seitens des Robert-Koch-Institutes empfohlenen HPV-Impfung für Mädchen im Alter von 9-14 Jahren, ist ein weiterer, enormer Inzidenzrückgang zu erwarten.

Als zusätzliche Risikofaktoren sind unter anderem Immundefekte, Nikotinabusus, hohe Parität, orale Kontrazeption sowie die Risikoerhöhung durch multiple Sexualpartner zu nennen.

Aufgrund der jahrelangen Entwicklung des Malignoms über mehrere Vorstufen, ist das Screening auf das Krankheitsbild von besonderer Bedeutung. Methode der Wahl ist hierfür die Zytologie, bei der unter kolposkopischer Sicht nach Lokalisation der Transformationszone sowohl Zellmaterial von der Endo- als auch von der Ektozervix gewonnen wird. Dieses kann anschließend mikroskopisch mithilfe der PAP-Zytologie nach der Münchner Nomenklatur ausgewertet werden.

	Zytologie	Histologisches Korrelat	Klinische Konsequenz
PAP 0	Nicht bewertbar (z. B. durch Blutbeimengung infolge Status menstrualis oder Fehlen endozervikaler Zellen)	?	Wiederholung
PAP I	Normales Zellbild	o. B.	Kontrolle in 1 Jahr
PAP II	Entzündliche, regenerative, metaplastische und degenerative Zellveränderungen, Hyperkeratose-, Parakeratosezellen	o. B.	Kontrolle in 1 Jahr
PAP III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen oder schlecht erhaltenes Zellmaterial mit nicht sicher beurteilbarer Dignität: ASCUS: »atypical squamous cells of undetermined significance« (ca. 0,05%)	?	Sofortige Biopsie bzw. Zervikalkanalkürettage und HPV-Diagnostik empfohlen
PAP IIID	Zellen mit einer leichten bis mäßigen Dysplasie (ca. 1–2%)	CIN I–II	Biopsie bzw. Zervikalkanalkürettage
PAP IIIG	Atypische glanduläre Zellen	Atypische Endometriumhyperplasie? Endometriumkarzinom?	Hysteroskopie und getrennte Kürettage empfohlen
PAP IVa	Mäßige bis schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ (ca. 0,3%)	CIN III, Carcinoma in situ	Biopsie bzw. Zervikalkanalkürettage
PAP IVb	Mäßige bis schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht ausschließbar (ca. 0,3%)	CIN III, Carcinoma in situ, invasives Karzinom	Biopsie bzw. Zervikalkanalkürettage
PAP V	Maligne Tumorzellen (ca. 0,05%)	Invasives Karzinom	Zervixkarzinom oder andere Malignome: selten Korpus- oder Adnexmalignom

Abbildung 4: PAP-Zytologie nach der Münchner Nomenklatur [7]

Im Anschluss an die Abstrichentnahme erfolgt eine Essig- und eine Schiller-Jod-Probe an der Portio, bei denen sich Erosionen, Leukoplakien, Umwandlungszonen mit essigweißem Epithel, atypische Gefäße oder ein scharfrandiger jodnegativer oder jodgelber Bezirk als auffällige und damit biopsiepflichtige Befunde darstellen.

Das invasive Zervixkarzinom bleibt bei älteren, sexuell inaktiven Frauen meist unbemerkt, denn Symptome finden sich häufig postkoital und äußern sich dann in Kontaktblutungen oder blutig-bräunlichem Fluor. Ein ebenfalls wichtiges Zeichen sind Metrorrhagien oder Blutungen in der Postmenopause.

Dys- bzw. Pollakisurie sowie Schmerzen im Beckenbereich oder Obstipation finden sich meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankungen, wenn aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors benachbarte Organe komprimiert oder geschädigt werden.

Da das Staging und die Klassifikation des Zervixkarzinoms nach FIGO klinisch und nicht operativ erfolgt, ist die in Abbildung 5 zu entnehmende Diagnostik obligat.

Untersuchung	Typischer Befund, klinische Fragestellung
Spekulumeinstellung* (■ Abb. 4.3)	Vulnerabilität mit Blutungsneigung der Portio
	Kolposkopisch unregelmäßige Kontur des äußeren Muttermunds, typischerweise wie ausgestanzter Bezirk
	Ulkus
	Polypös-exophytischer Tumor
	Stufenbildung der Portio
	Karzinomkrater bei endophytischem Karzinom
	Tonnenkarzinom der Endozervix bei intakter Zervixoberfläche
	Evtl. Portio verzogen und nicht einstellbar
Biopsie/Exkochleation±Zervixkanalkürettage	Histologiegewinnung
	Konisation ist bei einem klinischen Karzinom kontraindiziert
Chrobak-Sondenversuch	Typischerweise Eindringen der Sonde ohne Widerstand bei invasivem Karzinom
Vaginale Palpation ⁹	Typischerweise derbe, unregelmäßige bzw. tonnenförmig aufgetriebene, schlecht bewegliche Portio
Rektale Palpation ⁹	Auf diese Weise Zervixtumorgroße klinisch am besten abschätzbar
	Typischerweise knotige Strukturen im Parametrium
	Feststellung, ob noch eine Operationsebene zwischen Tumor und Beckenwand vorhanden ist
	Evtl. Zeichen einer Infiltration des Rektums
Hysteroskopie, Vaginalsonographie	Bei tumorösem Zervixbefall, wenn unklar ist, ob der Primärtumor von der Zervix oder vom Endometrium (Stadium II) ausgeht
Nierensonographie (bzw. i. v. Pyelographie) ⁹	Nachweis eines Harnstaus durch Ureterstenose bzw. Ureterinfiltration
	Einseitig?
	Beidseitig?
	Erkennung von Ureteranomalien (Ureter fissus usw.) als präoperative Information
Zystoskopie ⁹	Infiltration der Harnblasenschleimhaut
Rektoskopie ⁹	Infiltration der Rektumschleimhaut
Thoraxröntgen a.-p. und seitlich ⁹	Ausschluss von Lungenmetastasen
MRT des Beckens	Tumorausdehnung: Tumolvolumen, Organgrenzen?
	Infiltration von Parametrium, Blase und Rektum?
	Befall der Beckenlymphknoten meist weniger gut erkennbar
	Obligat für die Radiotherapieplanung

Abbildung 5: Diagnostik des Zervixkarzinoms [8]

Laut aktueller Literatur gelten Tumorgroße, retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, parametrane Infiltration und Infiltrationstiefe des Tumors sowie Adeno- und kleinzellige Karzinome als prognostisch negative Prädiktoren. Diese Literaturlage wird durch die vorliegende Arbeit zu konkretisieren und bestätigen versucht.

Je nach FIGO-Stadium eröffnen sich diverse Therapiemöglichkeiten. Während bei einem Carcinoma in situ (CIN) eine Konisation oder Schlingenexzision erwogen werden kann, wird bereits ab dem Stadium Ia zur Hysterektomie geraten.

Ausnahmefälle stellen junge Patientinnen mit Kinderwunsch dar, bei denen in Abhängigkeit der Risikofaktoren, ebenfalls die alleinige Konisation ausreichend sein kann.

Bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen empfehlen sich radikale Operationstechniken wie beispielweise die abdominelle Hysterektomie nach Wertheim-Meigs/Piver II oder Latzko/Piver III sowie die vordere oder hintere Exenteration je nach Tumorlokalisation. Auch eine primäre Radiochemotherapie kommt in Betracht. Hierbei stellen jedoch, wie aus Abbildung 6 zu entnehmen, bereits 2012 Mangler et al. fest, dass in fortgeschrittenen Stadien – im Studienfall Stadium FIGO IVa- eine Versorgungsrealität in Deutschland herrscht, die vor allem auf individuellen Entscheidungen, jedoch auf keiner wirklichen Leitlinie oder Studienlage beruht. [9]

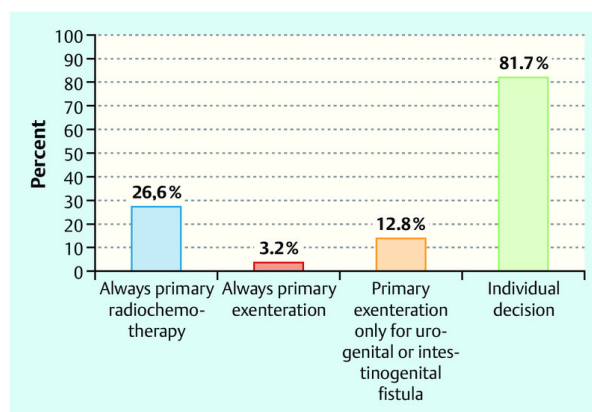


Abbildung 6: Primäre Therapie im FIGO Stadium IVa, Mangler et al., Geburtshilfe Frauenheilkunde 2013 [9]

Von besonderer Bedeutung ist dabei vor allem der Lymphknotenstatus, da das Krankheitsbild bei positivem Lymphknotenbefall eine enorme Prognoseverschlechterung erfährt. So lässt sich festhalten, dass beispielsweise die primäre Exenteration beste Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit bei nodal-negativen Patientinnen erzielt [10,11]. Trotz primärer Operation wird in vielen Fällen eine adjuvante Radiochemotherapie angewandt.

Zwischen 10-42% der voroperierten Zervixkarzinompatientinnen entwickeln jedoch, trotz in der Primärsituation optimaler Therapieausschöpfung, im Laufe der Zeit ein Rezidiv. Die meisten Rezidive treten in den ersten 3 Jahren nach Erstdiagnose auf und finden sich am häufigsten im Beckenbereich als lokoregionale Rezidive.

Hierbei muss zwischen pelvinen Rezidiven, dem zentralen Rezidiv und dem Beckenwand-Rezidiv unterschieden werden. Isolierte Fernmetastasen werden in 28% der Fälle beobachtet.

Dieses Rezidivverteilungsmuster nach radikaler Hysterektomie in der Primärsituation wurde bereits durch Qui JT et al. genauer untersucht [12].

Variables	n	%	Survival after recurrence (SAR) (mo) mean + SE	5-year survival rate	P-value
Pattern of recurrence					
Central or vaginal	27	25.5	82.24 ± 11.45	57.3	
Pelvic	22	20.8	58.79 ± 10.28	41.82	< 0.001
Pelvic and distant	7	6.6	18.40 ± 5.55	0	
Distant ^a	50	47.2	23.21 ± 5.74	10.9	

Abbildung 7: Rezidivmuster nach radikaler Hysterektomie, Qui JT et al., Gynecol. Oncology 2012 [12]

Auch hier fanden sich in über 50% lokoregionale Rezidive, vorwiegend zentral oder vaginal.

Je nach Lokalisation und Ausmaß des Tumors sowie stattgefunder Primärtherapie sind Radio-, Chemotherapie oder in selektierten Fällen eine erneute Operation denkbar.

Eine kleine Übersicht zu den Behandlungsoptionen soll das Flussbild der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in Abbildung 8 geben.

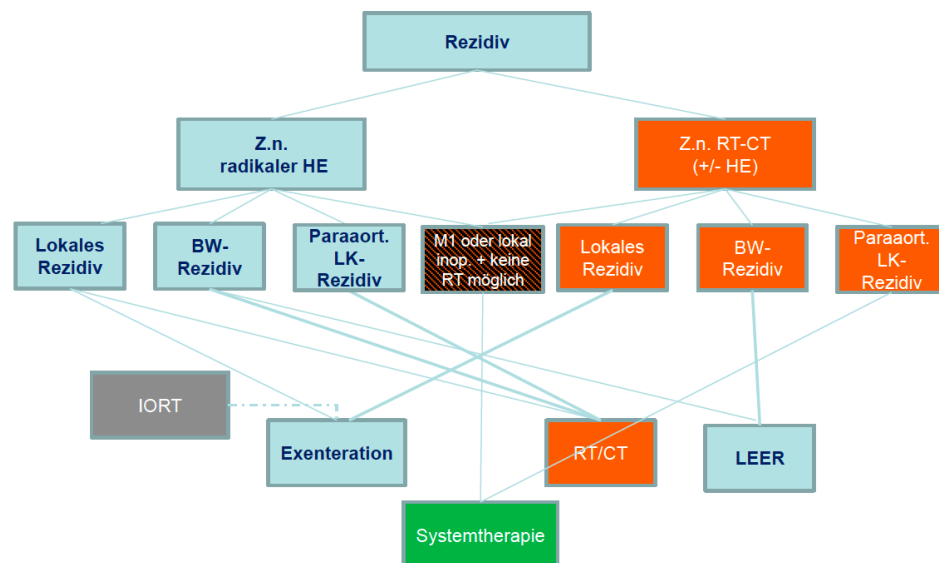


Abbildung 8: Behandlungsoptionen des Zervixkarzinomrezidivs [13]

Lokalisation	Radiotherapie	Operation	Chemotherapie
Beckenwandrezidiv	Teletherapie als Palliativtherapie u. a. zur Schmerzreduktion effektiv (meist mit ultraharten Röntgenstrahlen); Langzeitprognose dennoch ungünstig	In besonders selektierten Fällen evtl. kombinierte operative und radiologische Therapie (so genanntes »CORT«-Verfahren) möglich	Geringe Erfolgchancen (etwa 10%), insbesondere wenn Vorbehandlung mit Strahlen erfolgt ist
Zentrales Beckenrezidiv/ Rezidiv der proximalen Vagina	Tele- und Brachytherapie, wenn Operation nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht; prognostisch günstigste Form des Beckenrezidivs	Bei erhaltenem Uterus nach primärer Radiotherapie oder nach radikaler Hysterektomie bei einem selektierten Patientengut Radikaloperation (Exenteration) möglich	Effektiver in Kombination mit der externen Radiotherapie
Paraaortales Rezidiv	Gute Palliation möglich, wobei bei gutem Karnofsky-Status eine begleitende Chemotherapie sinnvoll erscheint; mögliche Darmkomplikationen stehen bei der Palliativbestrahlung weniger im Vordergrund als bei der adjuvanten Strahlentherapie, da die Prognose durch die Tumorprogression bestimmt wird	Bei isolierten Metastasen und fehlender Vorbestrahlung dieser Region evtl. paraaortale Lymphadenektomie (etwa 20–30% 3-Jahres-Heilungsrate)	Chemotherapie bei gutem Karnofsky-Status evtl. in Kombination mit der externen Radiotherapie
Lunge	Keine Indikation	Evtl. Thorakotomie und operative Entfernung isolierter Läsionen	Vorübergehendes (!) Ansprechen in bis zu 60% möglich
Peritonealhöhle	Keine Indikation	Palliative Aszitespunktionen bei deutlichem Aszites	Evtl. vorübergehendes Ansprechen; Prognose besonders ungünstig
Isolierte Lymphknotenmetastasen (supraklavikular, mediastinal, inguinal)	Bei isolierten symptomatischen Metastasen effektive Therapieform	Evtl. operative Entfernung isolierter inguinaler Läsionen	Bei multiplen Metastasenlokalisationen evtl. indiziert
Knochenmetastasen	Effektiv in der Schmerztherapie und Reduktion der Spontanfrakturrate (z. B. eines Wirbelkörpers oder des Femurs)	Extrem selten indiziert bei isolierten Fernmetastasen z. B. der unteren Extremität mit nachfolgendem Prothesenersatz	Palliative Intention
Lebermetastasen	Keine Indikation	Keine Indikation	Evtl. in palliativer Intention, besonders ungünstige Prognose

Abbildung 9: Übersicht der Behandlungsoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv nach Lokalisation [14]

Ein Revisionseingriff sollte ausschließlich beim zentral oder peripher begrenzt wachsenden Karzinom Anwendung finden, da sie nur bei bestehender Möglichkeit auf R0-Resektion einen Überlebensvorteil bietet. Die zur Verfügung stehenden Operationsverfahren werden als vordere, hintere oder komplette Exenteration bezeichnet und umfassen neben der partiellen oder kompletten Entfernung der Vaginalwand und Hysterektomie mit zusätzlich vorangestellter regionaler Lymphadenektomie, die Entfernung von Adnexe, Harnblase, Rektum und/oder Anus. Deshalb kann nur in seltenen Fällen eine Wiederherstellung der Kontinenz und ein damit verbundenes hohes Maß an Lebensqualität für die Patientinnen erreicht werden. Häufig münden exenterative Eingriffe in einer dauerhaften Harn- oder Stuhableitung.

Zusammenfassend kann jedoch für das zentral wachsende Rezidiv nach rein operativer Behandlung eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 23-74% erzielt werden.

Dies belegt unter anderem Peiretti et al. mit einer Studienergebnisübersicht pelviner Exenterationen im Rezidivfall in den letzten 20 Jahren wie in Abbildung 10 zu entnehmen [15].

Author	Number of patients (n°)	Intraoperative number of deaths n° (%)	Number of patients alive after 5-year follow-up n° (%)
Stanhope (1990)	133	9 (6.7)	54 (41)
Crozier (1995)	105	11 (10)	40 (38)
Magrina (1997)	101	7 (6.7)	41 (41)
Berek (2005)	75	3 (4)	41 (56)
Goldberg (2006)	103	1 (1)	50 (48)
Marnitz (2006)	35	2 (5.5)	10 (27)
Teran-Porcayo (2006)	42	2 (4.7)	27 (66)
Fleisch (2007)	203	4 (1.9)	43 (21)
Maggioni (2009)	62	0 (0)	32 (51.6)
Spahn (2010)	43	0 (0)	15 (34.8)
Fotopoulou (2010)	47	4 (8.5)	n.a.
Jurado (2010)	48	2 (4.2)	n.a.
Schmidt (2012)	282	(5%)	(41%)
SUBTOTAL (last 20 years)	997	45 (4.5)	353 (35.4)

Abbildung 10: Pelvine Exenterationen – Ergebnisse der Serien der letzten 20 Jahre, Peiretti et al., Surg Onc. 2012 [15]

Hingegen können bei einer Strahlentherapie, zumeist einer Teletherapie, 5-Jahres-Überlebensraten von rund 42% erreicht werden.

Bei in der Primärsituation erfolgter Radio-/Chemotherapie sind in Einzelfällen spezielle Operationsverfahren (z.B. LEER), ggf. in Kombination mit einer interstitiellen Radiotherapie (IORT) möglich. Hierbei handelt es sich jedoch um experimentelle Verfahren, die aktuell noch auf keiner Studienlage beruhen. Die Ergebnisse in der Literatur stehen derzeit noch aus.

2.5.2 Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist der sechsthäufigste maligne Tumor bei Frauen und stellt gleichzeitig das gynäkologische Malignom mit der höchsten Mortalität dar.

Diagnose	Jahre	Geschlecht
		weiblich
Vulva (C51)	2014	849
Gebärmutterhals (C53)	2014	1.506
Gebärmutterkörper (C54-C55)	2014	2.472
Eierstöcke (C56)	2014	5.354

Abbildung 11: Mortalität der Genitalkarzinome im Überblick [16]

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 50.-70.Lebensjahr und betrifft vor allem postmenopausale Patientinnen.

Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten eines Ovarialmalignoms sind Nulliparität, da „ununterbrochene Ovulationen“ das Risiko der malignen Entartung des Ovars erhöhen sowie frühe Menarche und späte Menopause und damit eine längere Phase des Östrogeneinflusses. Außerdem gelten eine positive Eigen- oder Familienanamnese eines Mammakarzinoms und eine Brustkrebsgenmutation (BRCA 1 oder 2) als risikoe erhöhend. In den letzten Jahren konnten allerdings auch sogenannte Protektivfaktoren, welche das Risiko der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms senken, herausgearbeitet werden. Hierzu zählt die Einnahme von Ovulationshemmern, welche, bei einem relativen Risiko von 0,5, eine 50%ige Risikoreduktion bereits nach 5 Jahren Pilleneinnahme verzeichnet. Weiterhin gelten ein Zustand nach Tubenligatur oder Hysterektomie durch die Verminderung der Ovarialdurchblutung als risikosenkend.

Die hohe Mortalitätsrate des Ovarialkarzinoms könnte sich darauf begründen, dass sich bis heute kein effektives Screeningverfahren durchgesetzt hat. Der Stellenwert der gynäkologischen Routine- und Tastuntersuchung, der sonographischen Untersuchung der Geschlechtsorgane und auch des Tumormarkers CA-125 ist nur unzureichend gesichert.

Außerdem imponiert das Krankheitsbild erst in fortgeschrittenem Stadium mit klinischen Symptomen, sodass häufig erst in der Spätphase eine gezielte gynäkologische Untersuchung erfolgt. Die Patientinnen stellen sich dann zumeist mit einer ungewollten Gewichtszunahme sowie Bauchumfangzunahme aufgrund von Tumor- und Aszitesbildung vor. Zusätzlich werden gehäuft Meteorismus, Obstipation und Oberbauchbeschwerden angegeben.

Bereits die Verdachtsdiagnose eines Ovarialkarzinoms macht eine umfassende präoperative Diagnostik erforderlich, da die Wahrscheinlichkeit einer Malignität in der Prämenopause 7%, in der Postmenopause sogar 30% beträgt.

Neben vaginaler und rektaler Palpation, einer Vaginal-, Abdomen- und Dopplersonographie sowie der Bestimmung des Tumormarkers CA-125, ist eine histologische Diagnosesicherung mittels Laparoskopie oder Laparotomie unerlässlich. Der generelle präoperative Einsatz einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie unterliegt keiner Empfehlung, eine Ovarialpunktion verbietet sich, da die Aussaat von Tumorzellen in die Peritonealhöhle droht.

Nach histologischer Sicherung kann das Ovarialkarzinom basierend auf der klinischen und pathologischen Klassifikation in die TNM-Stadien, basierend auf dem chirurgischen Staging in die FIGO-Stadien eingeteilt werden (siehe Abbildung 12).

TNM	FIGO	Ausbreitung	Häufigkeit (ungefähr) [%]	5-Jahres-Überlebensrate (ungefähr) [%]
T1	I	Tumor auf die Ovarien begrenzt	24	80–85
T1a	Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Ovaroberfläche; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	12	90
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Ovaroberfläche; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	2	85
T1c	Ic	Tumor auf ein Ovar oder beide Ovarien begrenzt, mit Kapselruptur, Tumor an der Ovaroberfläche oder Nachweis von malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	12	75
T2	II	Ein Ovar oder beide Ovarien befallen, Ausbreitung im kleinen Becken	10	60
T2a	Ila	Übergreifen auf und/oder Metastasierung in den Uterus und/oder die Tuben; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	2	65
T2b	Ilb	Übergreifen auf das übrige Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	3	60
T2c	Ilc	Tumor wie Ila und Ilb, aber mit Nachweis von malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung	5	60

T3 und/ oder N1	III	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien, mit Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder regionalen Lymphknotenmetastasen (inklusive inguinalen Lymphknoten)	50-60	25-30
T3a	IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens	5	40
T3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Einzelausdehnung ≤2 cm	5	25
T3c und/ oder N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Einzelausdehnung >2 cm, und/oder regionale (pelvine, paraaortale oder inguinale) Lymphknotenmetastasen	45-50	20
M1	IV	Fernmetastasen (ausgeschlossen Peritonealmetastasen) wie maligner Pleuraerguss (zytologisch verifiziert) oder parenchymatöse (!) Lebermetastasen	10	5-10
NX		Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar	-	-
N0		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	-	-
N1	IIIC	Regionale Lymphknotenmetastasen	-	-
M0	I-III	Keine Fernmetastasen	-	-

Abbildung 12: Inzidenz und 5-JÜR des Ovarialkarzinoms anhand des TNM-/FIGO-Stadiums [17]

Aus dieser tabellarischen Auflistung lässt sich entnehmen, dass die meisten Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen FIGO- Stadium III oder IV diagnostiziert werden und sich daraus eine sehr schlechte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate des Ovarialkarzinoms von 40-45% ergibt.

Therapiestandard ist demnach ein Tumordebulking sowie eine primäre Zytoreduktion und damit einhergehende maximale Reduktion des Tumolvolumens mittels Laparotomie in der ersten operativen Sitzung.

Sollte präoperativ ein besonders großes Tumolvolumen festgestellt werden, kann über ein Intervalldebulking mit primär neoadjuvanter Chemotherapie über 3-4 Zyklen nachgedacht werden. Sollte durch die medikamentöse Therapie eine Tumorschrumpfung herbeigeführt werden können, so ist der anschließende operative Eingriff meist weniger radikal durchzuführen und daraus resultierend mit weniger Komplikationen behaftet. Die sogenannte Second-look-Operation mit primär rein diagnostischer Operation und Gewebeentnahme stellt aufgrund ihrer Prognoseverschlechterung keinen Behandlungsstandard dar.

Das Operationsausmaß ergibt sich in Abhängigkeit des FIGO-Tumorstadiums.

FIGO-Stadium	Operative Therapie	Anmerkungen
Ia G1 (G2)	Operatives Staging per Abdominallängsschnitt mit Gewinnung von Aszites bzw. einer Peritonealzytologie	Peritonealzytologie: Einbringen von etwa 50 ml NaCl in den Douglas-Raum, parakolisch und im Bereich der Zwerchfellkuppen, Flüssigkeit wird anschließend zytologisch untersucht
	Einseitige Adnexektomie (USO)+zumindest Biopsie des kontralateralen Ovars	Systematische Exploration des Abdomens und Retroperitoneums (Inspektion, Palpation)
	Multiple Peritonealbiopsien+infrakolische Omentektomie (OM)	Intraoperativer Schnellschnitt essenziell!
	Biopsie/Sampling der retroperitonealen Lymphknoten	Intraoperativer Schnellschnitt!
	Allgemeine Anmerkungen	Der Ovarialtumor sollte, wenn möglich, intakt ohne intraoperative Ruptur aus der Bauchhöhle entfernt werden Bei primärer Laparoskopie möglichst in derselben Sitzung Umlagerung zur Laparotomie Fertilitätserhaltende Operation nur bei einseitigem Ovarialbefall und ansonsten negativem Staging prinzipiell möglich; allerdings betrifft das insgesamt nur etwa 1% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom
FIGO Ia (G2-)G3 bis FIGO IIIa	Mediane Unterbauch- und Oberbauchlaparotomie	Intraoperativer Schnellschnitt!
	Beidseitige Adnexextirpation	Bei primärer Laparoskopie möglichst in derselben Sitzung Umlagerung zur Laparotomie
	Totale abdominelle Hysterektomie	Nach ausgedehnten Operationen meist Notwendigkeit einer peri- und postoperativen Überwachung auf der Intensivstation. Deshalb sollte eine solche Operation an einem onkologischen Zentrum erfolgen
	Omentektomie	
Pelvine und paraaortale Lymphadenektomie		
FIGO IIIb-IIIc	Totale abdominelle Hysterektomie+beidseitige Adnexextirpation+Omentektomie+pelvine Lymphadenektomie+paraaortale Lymphadenektomie	Intraoperativer Schnellschnitt!
	Evtl. Resektion von so viel Tumorgewebe wie möglich: Resektion des Blasenperitoneums, Douglas-Peritoneums, evtl. Dünn- bzw. Dickdarnteilresektion, Appendektomie, evtl. Ureterteilresektion mit Ureterneueinpflanzung, Blasenteilresektion, Deperitonealisierung des Zwerchfells und Ähnliches	Bei primärer Laparoskopie Umlagerung zur Laparotomie Darmresektion bei 20-50% aller fortgeschrittenen Ovarialkarzinome notwendig Nach ausgedehnten Operationen meist Notwendigkeit einer peri- und postoperativen Überwachung auf der Intensivstation Deshalb sollte eine solche Operation an einem onkologischen Zentrum erfolgen
FIGO (IIIc-)IV	Evtl. initial lediglich Aszitespunktion bzw.	Evtl. Radikaloperation wie im Stadium IIIb-IIIc beschrieben
	Bei Verdacht auf parenchymatöse Lebermetastasen Leberbiopsie (mittels Feinnadelbiopsie) bzw.	Alternativ primäre neoadjuvante Chemotherapie über 3 (bis evtl. 4) Zyklen mit der Möglichkeit einer In-vivo-Chemosensitivitätstestung (Beurteilung des klinischen Tumoransprechens auf diese Chemotherapie). Nach gutem Tumoransprechen auf die 3 (-4) Chemotherapiezyklen »Intervalloperation« (Intervalldebulking) (► Abschnitt 5.8.3). Anschließend meist noch 3 weitere Zyklen einer Chemotherapie
	Bei Pleuraerguss Pleurapunktion zur zytologischen Sicherung eines Malignoms der Adnexe oder des Peritoneums	

Abbildung 13: Operative Therapie des Ovarialkarzinoms nach FIGO-Stadium [18]

Wichtig für die korrekte Zuordnung zu einem FIGO-Stadium ist die Erhebung des retroperitonealen Lymphknotenstatus und die eventuell daraus resultierende Lymphadenektomie. Die systematische Lymphadenektomie, die im Rahmen der abdominalen Radikaloperation bei zu erwartender optimaler Zytoreduktion bis vor Kurzem immer indiziert war, umfasste die Entfernung von mindestens 25 pelvinen und 15 paraaortalen Lymphknoten.

2017 erfolgte dann die Veröffentlichung der groß angelegten LION-Studie [24].

Diese zeigte, dass Patientinnen mit radikaler LNE im Primärfall keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich PFS und OS gegenüber Patientinnen ohne LNE hatten. Entsprechend sollte die systemische LNE bei klinisch unauffälligen Lymphknoten zukünftig vermieden werden. Eine Aktualisierung der Leitlinien wird diskutiert und steht zum aktuellen Zeitpunkt noch aus.

Nach operativer Entfernung des Malignoms kann dieses pathologisch aufgearbeitet und in verschiedene histologische Typen mit unterschiedlichem Risikoprofil klassifiziert werden.

Am häufigsten findet sich der papillär-seröse Typ, gefolgt vom endometrioiden, muzinösen, klarzelligem und undifferenzierten Typ. Von diesen invasiven epithelialen Malignomen abzugrenzen ist der Borderlinetumor, eine Sonderform mit niedrig malignem Potential und damit meist benignem klinischen Verlauf.

Mit Ausnahme der FIGO-Stadien Ia und Ib ist bei allen Ovarialkarzinom-Patientinnen eine Chemotherapie indiziert, wobei sich weltweit in erster Linie die Kombination von Platin und Paclitaxel plus Bevacizumab als Therapiestandard herauskristallisiert hat. Der Beginn der Chemotherapie sollte dabei so früh wie möglich nach Primäroperation erfolgen. Alternativ kann bei großer Tumorausdehnung eine neoadjuvante Chemotherapie über 3-4 Zyklen zum primären Tumordebulking und damit Erschaffung verbesserter Operationsgegebenheiten in Erwägung gezogen werden.

Bei über 50% aller Behandelten kommt es jedoch trotz optimal ausgerichtetem Therapiekonzept zum Auftreten eines Ovarialkarzinomrezidivs. Diese Rezidive siedeln sich am häufigsten im Peritoneum an, gefolgt vom Becken und lassen sich mit hoher Sensitivität und Spezifität durch eine Erhöhung bzw. einem Wiederanstieg des tumorassozierten Antigens CA 125 nachweisen [19].

Die weitere Prognose hängt dabei von der Form des Rezidivs ab, wobei zwischen einem platinrefraktären (Frührezidiv) und einem platinsensiblen Ovarialkarzinom (Spätrezidiv) unterschieden wird:

Platinrefraktäres Rezidiv	Platinsensibles Rezidiv
- fehlendes Ansprechen auf platinhaltige Primärtherapie	- Ansprechen des Karzinoms auf eine frühere platinhaltige Chemotherapie
- frühzeitiges Auftreten innerhalb der ersten 6 Monate nach Chemotherapiebeginn	- tritt erst nach einem freien Intervall von >6 Monaten nach Ende der Primärtherapie auf
- schlechtes Ansprechen auf erneute Platintherapie (Responserate 20%)	- besseres Ansprechen auf erneute Platintherapie (Responserate >30%)
- medianes progressionsfreies Intervall 22 Wochen	- medianes progressionsfreies Intervall 40 Wochen
- mediane Gesamtüberlebenszeit 40 Wochen	- mediane Gesamtüberlebenszeit 60 Wochen

Tabelle 1: Ovarialkarzinom-Rezidiv-Typen in der Gegenüberstellung

Während beim platinrefraktären Rezidiv bei nur kleinem Überlebensvorteil die Sicherung der Lebensqualität im Vordergrund steht, finden sich beim platinsensiblen Rezidiv Mono- und Kombinationstherapien, die eine doppelt so lange Überlebens- und progressionsfreie Überlebenszeit erzielen können.

Laut ICON4/AGO-OVAR-2.2-Studie ist die Kombinationsbehandlung aus Carboplatin und Paclitaxel der Monotherapie hinsichtlich Ansprechrate (66% vs. 54%), des progressionsfreien (HR 0,76) und des Gesamtüberlebens (HR 0,82) signifikant überlegen [20]. Eine Alternative bietet die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin, die ebenfalls über eine hohe Effektivität verfügt.

Demgegenüber stellt die Radiotherapie beim Ovarialkarzinom nur in Ausnahmefällen eine Therapieform dar, da sie mit einer deutlichen Myelosuppression und schweren Darmkomplikationen wie Adhäsionsileus, Perforation und Fistelbildung behaftet ist.

Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten belegen. Hinsichtlich Lebensqualität und wahrscheinlich auch der Überlebenszeit scheinen jedoch Patientinnen mit langem rezidivfreiem Intervall und lokalisiertem Tumorgeschehen von einer Rezidivoperation zu profitieren.

Ein operativer Eingriff sollte allerdings nur bei möglichem Erreichen einer makroskopischen Tumorfreiheit in Erwägung gezogen werden, da bereits die DESKTOP I –Studie gezeigt hatte, dass Patientinnen nur bei kompletter Tumorresektion von der Operation profitieren. [21]

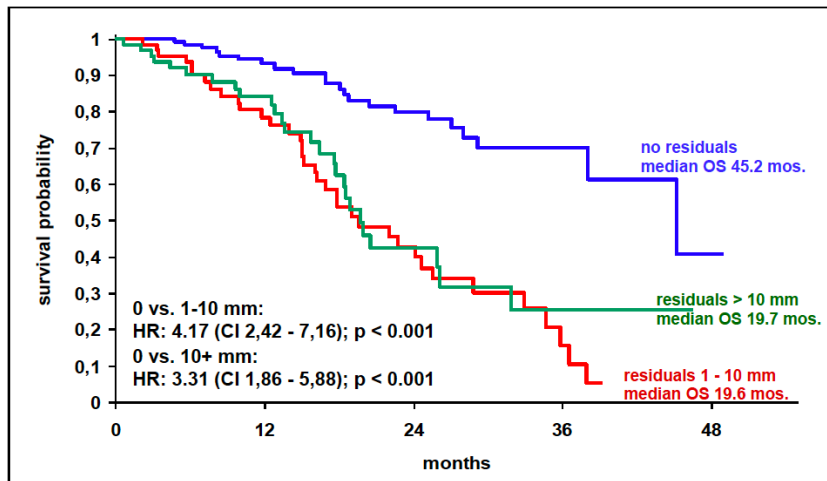


Abbildung 14: DESKTOP-I-Studie, Benefit von OP nur bei kompletter Resektion [22]

Die Intervall- oder Interventionslaparotomie wird nach Primäroperation mit verbliebenem Tumorrest und deutlichem Ansprechen auf die postoperative Chemotherapie vorgenommen. Bei maximaler Tumorreduktion lässt sich die Prognose der Patientinnen laut EORTC-Studie hiermit deutlich verbessern. Bei Frührezidiven bzw. primärer Progression nach adäquater Chemotherapie führt die Rezidivchirurgie mit sekundärem Tumordebuling nicht zur gewünschten Überlebensverbesserung, da in der Regel in diesen Fällen auch kein tumorfreies Operationsergebnis erzielt werden kann.

Somit ergibt sich, dass die Rezidivchirurgie ihre größte Bedeutung beim platinsensiblen Spätrezidiv aufweist. Die DESKTOP II-Studie beschäftigte sich mit positiven Prädiktoren für eine Komplettresektion [23]. Hierfür wurde der AGO- Score erstellt, welcher einen guten Allgemeinzustand, komplette Tumorresektion bei Erst-OP und Abwesenheit von Aszites als unabhängige Prädiktoren für eine erfolgreiche Rezidiv-OP mit vollständiger Resektion des Tumors beinhaltete.

Ergebnis der Studie war, dass sich der AGO-Score als ein nützliches und reliables Instrument zeigte, um die Rate an Komplettresektionen bei mindestens 2 von 3 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv vorherzusagen. Die Komorbidität ist vergleichbar mit der Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im Rahmen der Primärtherapie.

Die 2017 veröffentlichte DESKTOP III- Studie beobachtete dann, inwiefern eine zytoreduktive Zweitoperation beim rezidierten Ovarialkarzinom einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens erbringen kann [25]. Ein zweiter chirurgischer Eingriff erzielte bei Patientinnen mit platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv und positivem AGO-Score eine Verlängerung des PFS um 5,6 Monate, wobei ein Vorteil ausschließlich bei komplett resezierten Patientinnen beobachtet wurde.

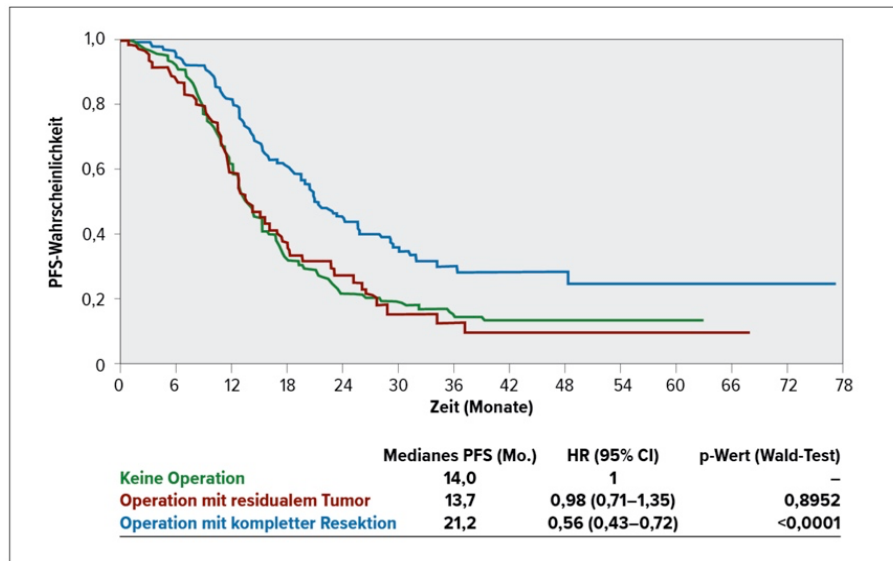


Abbildung 15: PFS nach chirurgischem Ergebnis in der DESKTOP III-Studie [25]

Hiermit konnte der Stellenwert der Rezidivchirurgie hervorgehoben werden. Ergebnisse zur Verbesserung des Gesamtüberlebens stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus.

2.5.3 Endometriumkarzinom

Mit einer Inzidenz von weltweit 142.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Endometriumkarzinom die häufigste maligne Erkrankung des weiblichen Genitaltraktes. In Deutschland zeigt sich über die letzten Jahre eine unveränderte Inzidenzrate von ca. 11.000 pro Jahr (Abbildung 16).

Diagnose	Jahre								
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Gebärmutterkörper (C54-C55)	11.271	11.859	11.734	11.587	11.466	11.146	11.313	10.653	11.182

Abbildung 16: Inzidenzrate des Endometriumkarzinoms in Deutschland pro Jahr (2006-2014) [26]

Betroffen sind vor allem postmenopausale Frauen mit einem Altersgipfel von 75-80 Jahren. Angesichts der hohen Inzidenz ist hingegen die Mortalitätsrate des Karzinoms im Vergleich zu anderen gynäkologischen Malignomen niedrig, da mittlerweile eine frühe Diagnosestellung und damit ein rascher Therapieeinsatz möglich sind.

Grundsätzlich muss zwischen zwei histologisch völlig unterschiedlichen Typen des Endometriumkarzinoms unterschieden werden, da diese sich nicht nur hinsichtlich Tumorbiologie und Entstehung sondern auch in Bezug auf Risikoprofil, Prognose und therapeutischem Ansatz unterscheiden. Das östrogenabhängige, endometroide Typ I-Karzinom ist auf einen langjährigen hormonellen Östrogen-Stimulus mit daraus resultierender Endometriumhyperplasie zurückzuführen. Somit ergibt sich, dass eine frühe Menarche, späte Menopause, eine reine Östrogen-Hormon-Ersatztherapie, das metabolische Syndrom oder aber östrogen-produzierende Tumore eindeutige Risikofaktoren für das Entstehen dieses Karzinomtyps sind. Der östrogenunabhängige, serös klarzellige Typ II ist prognostisch ungünstiger, da sowohl die lymphogene als auch die peritoneale Metastasierungstendenz deutlich erhöht sind (siehe Abbildung 17).

Typ I	Typ II
endometroide Adenokarzinome, muzinöses Adenokarzinom, Varianten mit squamöser Differenzierung	serös-papilläres Karzinom (UPSC), klarzelliges Karzinom
Grad 1 bis Grad 3	Grad 3
östrogenabhängig	nicht östrogenabhängig
Adipositas, Östrogenexposition	unabhängig von Adipositas und Östrogen-Exposition
geringe myometrane Invasion	tiefe myometrane Invasion
Perimenopause, jüngeres Alter	Postmenopause, höheres Alter

Abbildung 17: Gegenüberstellung der Endometriumkarzinom-Typen [27]

Da es keine adäquaten Screeningmaßnahmen zur Früherkennung gibt, ist bei beiden Typen des Endometriumkarzinoms die Erkennung erster klinischer Anzeichen von besonderer Bedeutung. Hierbei steht die Postmenopausenblutung als häufigstes Symptom im Vordergrund der Diagnostik. Mittels einer sich anschließenden Vaginalsonographie sollten dann Blutungsquelle und Endometriauffälligkeiten beurteilt werden. Bei Detektion von Unregelmäßigkeiten muss zum Ausschluss beziehungsweise zur Sicherung von Atypien eine Endometriumbiopsie mittels Pipelle, Kürette oder hysteroskopisch erfolgen, auch um Differenzialdiagnosen wie benigne Endometriumhyperplasien auszuschließen.

Sollten die Probeentnahmen positiv sein, sind zur präoperativen Diagnostik eine Sonographie des Oberbauchs sowie ein Röntgenthorax zum Ausschluss von Fernmetastasen ausreichend.

Das eigentliche Staging erfolgt jedoch erst operativ anhand der TNM- und FIGO-Klassifikation (Abbildung 18).

TNM	FIGO	Definition
<i>TX</i>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<i>T0</i>		kein Primärtumor
<i>T1</i>	<i>I</i>	Tumor auf das Corpus uteri beschränkt
<i>T1a</i>	<i>IA</i>	keine Invasion oder Invasion < 50 % des Myometriums
<i>T1b</i>	<i>IB</i>	Invasion ≥ 50 % der Myometriumdicke infiltriert
<i>T2</i>	<i>II</i>	Infiltration des Stromas der Cervix uteri
<i>T3</i>	<i>III</i>	Ausdehnung des Tumors über den Uterus hinaus, aber auf das kleine Becken beschränkt *
<i>T3a</i>	<i>IIIA</i>	Befall der Uterusserosa und/oder der Adnexe
<i>T3b</i>	<i>IIIB</i>	Befall der Vagina und/oder des Parametriums, direkt oder metastatisch
<i>N1</i>	<i>IIIC</i>	Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten
<i>N1</i>	<i>IIIC1</i>	Befall pelviner Lymphknoten
<i>N1</i>	<i>IIIC2</i>	Befall paraaortaler Lymphknoten (mit oder ohne Befall pelviner Lymphknoten)
<i>T4</i>	<i>IVA</i>	Tumorbefall von Blasen- oder Rektumschleimhaut (exkl. bullöses Ödem)
<i>M1</i>	<i>IVB</i>	Fernmetastasen (exkl. Vaginalmetastasen, Serosa im kl. Becken, Adnexe; inkl. Lymphknotenmetastasen außerhalb der pelvinen und paraortalen Region)

Abbildung 18: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms [28]

Die systematische Staging-OP umfasst die Spülzytologie aus dem Peritonealraum, die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie und bei Stadien höher FIGO IB auch die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie. Im Stadium FIGO IA G3 kann die Lymphadenektomie erwogen werden.

Je nach lokaler Ausbreitung und Nodalstatus kann oder muss sich postoperativ eine adjuvante Radiatio- oder Chemotherapie anschließen. Ab FIGO IB G2 scheint eine vaginale Brachytherapie das Rezidivrisiko zu senken, hat jedoch keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit der Patientin. Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium FIGO III oder IV sollten zudem eine perkutane Radiatio erhalten.

Eine Alternative ab Stadium FIGO II bietet die Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Doxorubicin, welche beide Vorteile im rezidivfreien Überleben erzielen konnten.

Während die Radiatio- und Chemotherapie auch in kurativen Therapieansätzen zum Einsatz kommen, bleibt die Hormontherapie der Palliativmedizin und der speziellen Situation mit Kinderwunsch im FIGO Stadium IA vorbehalten. Hierbei können Gestagene wie das Medroxyprogesteronacetat bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomtypen oral für mindestens 3 Monate verabreicht werden.

25% der Patientinnen erleiden im Laufe der Zeit ein Rezidiv, wobei sich dieses bei 78% innerhalb der ersten 3 Jahre nach Erstdiagnose manifestiert [29,30,31]. In 29% der Fälle kommt es zum asymptomatischen Rezidiv, in 71% finden sich Symptome, zumeist abdominelle Schmerzen, vaginale oder rektale Blutungen sowie Gewichtsverlust, Anorexie oder Knochenschmerzen.

	n
Abdominelle Schmerzen	61
Blutung	46
Selbst festgestellter Tumor	20
Harndrang	18
Husten	16
Obstipation	15
Rückenschmerzen	15
Übelkeit	12

Abbildung 19: Häufigste Rezidivsymptome bei n=286 rezidierte Endometriumkarzinom- Patientinnen [31]

Es entfallen 17% der Rezidive auf die Vagina, 32% auf das Becken und 51% manifestieren sich als Fernmetastasen.

Während vaginale Rezidive mittels Strahlentherapie oder chirurgischer, zumeist exenterativer Therapie einem kurativen Ansatz zugänglich und 3-Jahres-Überlebensraten von bis zu 74% erreichbar sind, ist die Prognose bei Beckenrezidiven oder Fernmetastasen deutlich schlechter [30]. Wichtig beim Vaginalrezidiv ist die Behandlung in der Primärsituation. Erfolgte hierbei keine Radiatio, ist diese im Rezidivfall indiziert und führt in 87% zu einem Ansprechen mit 3-J-Überlebensraten von 65% [32]. Bei in der Primärsituation bereits erfolgter adjuvanter Radiatio, ergibt sich eine schlechtere Prognose. Eine operative Entfernung, zumeist als Exenteration mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 43% oder eine erneute Bestrahlung sind möglich. Der Stellenwert einer begleitenden Chemotherapie ist beim Endometriumkarzinom aktuell noch unklar [33].

Beim abdominellen Rezidiv erfolgt zumeist die zytoreduktive Chirurgie. Die pelvine Exenteration sollte jedoch nur bei Aussicht auf Komplettresektion und M0 im Einzelfall erfolgen, da sich z.B. bei Chiantera et al. in 42,9% größere Operationskomplikationen sowie 2 Todesfälle fanden [34]. Bei gut selektioniertem Patientenkollektiv konnte jedoch eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 40% erreicht werden.

Im Rezidivfall mit Fernmetastasen muss je nach Lokalisation und Anzahl ein operatives Vorgehen geprüft oder die Option einer Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Mehrfachkombinationen bieten hierbei einen Überlebensvorteil, sind jedoch auch mit einer höheren Toxizität und damit Morbidität vergesellschaftet [35]. Eine optimale Kombinationstherapie ist bisher nicht definiert.

2.5.4 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom stellt mit etwa 4-5% aller Krebserkrankungen [36] des weiblichen Genitals das vierthäufigste weibliche Genitalkarzinom dar [37]. Der Altersgipfel liegt bei 60-74 Jahren, jedoch hat sich zuletzt ein rasanter Anstieg des Anteils jüngerer Patientinnen gezeigt. Ursächlich hierfür ist die Vergesellschaftung mit HPV, welches in 70-90% beim VIN, zu 40-60% beim Vulvakarzinom vorzufinden ist. Hier ist jedoch –wie auch beim Zervixkarzinom– in den kommenden Jahren ein Rückgang der Inzidenz in Zusammenhang mit Prävention durch die HPV-Impfung zu erwarten (Abbildung 20).

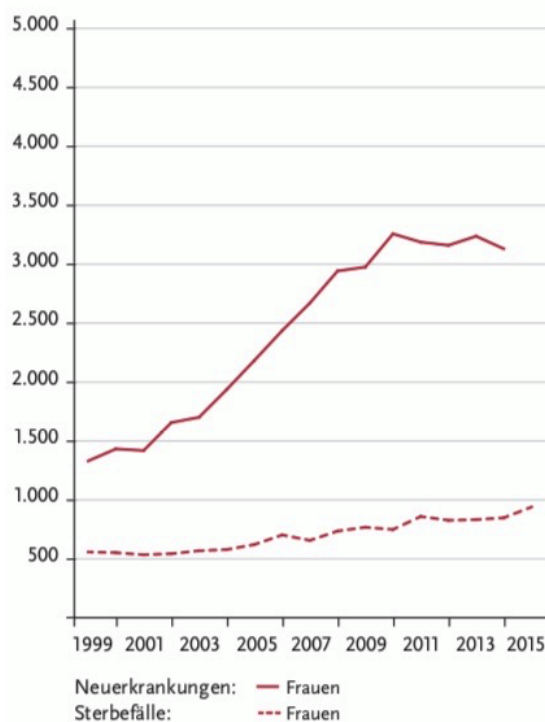


Abbildung 20: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Vulvakarzinoms in den Jahren 1999-2015 [38]

Im Rahmen dessen sind beim Vulvakarzinom nunmehr zwei Altersgipfel zu erkennen. Einer imponiert um die 5. Lebensdekade. Hierbei handelt es sich um ein häufig multifokal auftretendes, HPV-positives Vulvakarzinom, welches nicht selten mit einer Zweitdysplasie der Zervix, der Vagina oder im Bereich des Anus vergesellschaftet ist. Der andere Altersgipfel beschreibt das Vulvakarzinom der älteren Frau, zeigt sich in der 7.-8. Lebensdekade und geht ohne HPV-Nachweis einher. Bedeutendster Risikofaktor sind hierbei Hauterkrankungen wie Lichen sclerosus.

Die Majorität aller Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (95%), gefolgt von den Basalzellkarzinomen (5%) [37].

Symptome des Vulvakarzinomes sind uncharakteristisch, äußern sich zumeist in Jucken, Brennen oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Aufgrund der unspezifischen Probleme sowie der im Alter vernachlässigten gynäkologischen Vorsorge, werden Vulvakarzinompatientinnen meist zu spät diagnostiziert.

Wichtigstes Diagnostikum stellt, neben der Anamnese, die gynäkologische Untersuchung mit Inspektion der Vulva dar. In 80% findet sich das Karzinom im Bereich der Labia majora und minora, zu jeweils 10% im Bereich der Klitoris oder des hinteren Scheideneingangs. Perineum, Periurethralregion und Bartholinische Drüse können ebenfalls betroffen sein. Mono- oder multifokales Auftreten ist möglich, zumeist jedoch nur einseitig. Ein beidseitiger Befall ist dennoch denkbar und sollte genauestens geprüft werden. Dies kann unter Hinzunahme einer kolporespektiven Vulvoskopie erfolgen. Erhabene, rötliche oder bräunliche Stellen, Verdickungen, offene Läsionen oder blumenkohlartig infiltrierte Gewebe gelten als tumorverdächtig und sollten mittels Stanzbiopsie histopathologisch untersucht werden. Die Stanzbiopsie ist dabei einer Knipsbiopsie vorzuziehen, da diese häufig die tieferen Schichten nicht miterfasst. Das Ausmaß der Veränderungen kann durch Verwendung von Essigsäure deutlich gemacht werden.

Die erweiterte Diagnostik wird durch das Ausbreitungsprinzip des Karzinoms bestimmt. Aufgrund eines möglichen kontinuierlichen Befalls von Vagina, Urethra, Damm und Anus sind eine Sonographie, eine Zystoskopie sowie eine Rektoskopie anzuraten.

Ein diskontinuierlicher Befall in die oberflächlichen und tiefen Leistenlymphknoten kann ebenfalls mittels Sonographie abgeklärt werden. Bildgebende Diagnostik sollte nur bei einer Tumorgröße >2cm zum Einsatz kommen, wobei das MRT zur Abklärung der regionalen Ausbreitung, das CT zur Fernmetastasensuche geeignet ist [37].

Wie bei allen anderen genannten Karzinomentitäten auch, ist das festgelegte Tumorstadium der stärkste Prognosefaktor und Leitweg für die Therapieform. Hierbei wird nach TNM und FIGO klassifiziert (Abbildung 21).

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
	Tis	Carcinoma in situ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 3
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung,
T1b	IB	Tumor >2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion >0,1cm
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen, unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder den Anus
T3	IVA	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	IIIA(ii)	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 0,5 cm
N1b	IIIA(i)	Eine Lymphknotenmetastase 0,5cm oder größer
N2		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	IIIB(ii)	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
N2b	IIIB(i)	zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	IIIC	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	IVA(ii)	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen (einschl. Beckenlymphknotenmetastasen)

Abbildung 21: TNM- und FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms [39]

Über die Form der Therapie sollte interdisziplinär und im Konsens mit der Patientin entschieden werden.

Generell erfolgt eine operative Behandlung des Vulvakarzinoms. Je nach Größe und Lokalisation kommen dabei unterschiedliche Verfahren zur Anwendung.

Wann immer möglich, sollte eine lokale, radikale Exzision als operative Methode der Wahl eingesetzt werden [37]. Frühzeitig erkannte Vulvakarzinome <2cm (T1) werden vollständig mit einem Sicherheitsabstand von 1cm sowie in der Tiefe bis auf die Muskulatur reichend entfernt. Eine komplette Vulvektomie sollte nur durchgeführt werden, wenn diese tumorbedingt nicht zu vermeiden ist. Hierbei erfolgt dann eine sog. Drei-Schnitt-Technik, das heißt eine Vulvektomie und inguinale Lymphadenektomie über jeweils eigene Hautschnitte. Zur Entfernung im Gesunden kann generell deklariert werden, dass je größer der Abstand zwischen Tumor- und Resektionsrand ist, desto geringer die lokale Rezidivrate. Es existiert aktuell keine evidenzbasierte Mindestbreite des tumorfreien Resektionsrandes, jedoch soll laut Expertenkonsens ein gesunder Gewebsrand von 3mm angestrebt werden.

Im fortgeschrittenen Stadium T2 kann zusätzlich zur radikalen Exzision oder Vulvektomie eine Entfernung umliegender Strukturen wie Urethra, Vagina oder Anus erforderlich sein. Die Resektion des distalen Urethradrittels (ca.1cm) hat dabei in der Regel keine Inkontinenz zur Folge, sollte die Kontinenz jedoch absehbar durch die Operation gefährdet sein, so stellt die primäre Radio- oder kombinierte Radiochemotherapie eine Alternative dar [37]. Ab Stadium T3 ist diese Therapieform Mittel der ersten Wahl, um sämtliche Funktionen der Nachbarorgane erhalten zu können [37]. Sollte es bereits zum Einbruch des Tumorgewebes in Nachbarorgane oder zur Fistelbildung gekommen sein, gilt die primäre Exenteration – auch in einer Palliativsituation- als geeignete Therapieform.

Unabhängig vom Stadium der Tumorausdehnung sollte ab einer Infiltrationstiefe von >1mm ein Staging der inguino-femorale Lymphknoten erfolgen, da der Lymphabfluss der Vulva ausschließlich hierüber erfolgt. Skip-Metastasen in die Becken-Lymphknoten müssen nicht befürchtet werden [37]. Bei einer Lymphadenektomie sollten mindestens 6 Lymphknoten entfernt werden [40]. Pelvine Lymphknotenmetastasen finden sich in weniger als 10% aller Vulvakarzinome und damit nur selten [41].

Ein Großteil aller Vulvakarzinomrezidive tritt in den ersten zwei Jahren nach Primärtherapie auf. Aktuell liegt keine prospektive, randomisierte Studie zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs vor.

Im Rezidivfall muss zwischen vulvoperinealem, inguinalem und pelvinem Rezidiv unterschieden werden.

Die Inzidenz von Lokalrezidiven im Vulvoperinealbereich ist hoch und liegt bei über 30% [42]. Das Vorgehen hängt von der Therapie im Primärfall sowie dem Allgemeinzustand und Wunsch der Patientin ab.

Beim isolierten vulvären Rezidiv scheint jedoch die lokale radikale Exzision mit dem Ziel der R0-Resektion Therapie der Wahl zu sein [43]. Inoperable Rezidive sollten einer Radiochemotherapie oder reinen Radiatio zugeführt werden [44]. Bei Beteiligung von Nachbarorganen ist bei nicht vorbestrahlter Patientin eine Radio- oder kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Bei Ausschluss von Fernmetastasen kann auch die operative Exenteration sinnvoll sein.

Inguinale Rezidive definieren eine Palliativsituation und haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5-27% eine schlechte Prognose. Bei nicht bereits adjuvant vorbestrahlter Patientin gilt die lokale Exzision mit anschließender Radio- oder kombinierte Radiochemotherapie als Therapie der Wahl. Patientinnen mit einem Rezidiv nach Radiatio in der Primärsituation haben keine Option der lokalen Therapie, da die chirurgische Intervention kaum einen Benefit erbringt und zudem mit einer hohen Komplikationsrate behaftet ist. Daher ist das Therapieziel in diesem Falle auf Best supportive care ausgerichtet.

Pelvine Rezidive treten häufig in Kombination mit inguinalen Rezidiven oder Fernmetastasen auf und weisen eine ebenfalls sehr geringe 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10% auf. Da der Einfluss einer Operation auf das Überleben nicht geklärt ist, sollte bevorzugt eine Radiochemotherapie durchgeführt werden [45].

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientendaten

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden die klinischen Daten eines Patientenkollektivs von Genitalkarzinom-Patientinnen mit diagnostiziertem Rezidiv, welche sich in Behandlung an der Universität des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe befanden, retrospektiv untersucht. Untersucher Zeitraum hierbei waren die Jahre 2006 bis 2014.

Einschlusskriterium war mindestens ein Genitalkarzinomrezidiv im untersuchten Zeitraum. Ausschlusskriterien waren andere Tumorentitäten wie beispielsweise ein Sarkom, Tubenkarzinom oder andere seltene Tumorformen. Ebenso mussten Patientinnen mit fehlenden wichtigen Daten wie beispielsweise Datum der Erstdiagnose aus dem Patientenkollektiv entfernt werden.

Von den ursprünglich dokumentierten 78 Fällen konnten danach insgesamt 65 Patientinnen der genaueren Analyse unterzogen werden.

Die Analyse umfasste die retrospektive Generierung der Daten aus gynäkologischen, anästhesiologischen und internistischen Befundberichten am Universitätsklinikum des Saarlandes unter Anwendung der SAP Healthcare Software.

Weitere Informationen wurden durch Auswertung der Akten und Auskunft von auswärtigen Kliniken gesammelt.

Die Sterbezeitpunkte wurden beim Krebsregister des Saarlandes zur Eruiierung der Überlebenszeit der Patientinnen erfragt.

3.2 Datenerfassung und Auswertung

Es erfolgte die Erfassung von 65 weiblichen Patientinnen mit jeweils 72 Variablen. Die eigens erstellte Tabelle legte dabei neben grundlegenden Daten wie Geburtsdatum, Größe und Gewicht, Datum der Erstdiagnose, initialem Tumorstadium, begleitenden Grunderkrankungen und Therapie der Primärsituation vor allem Augenmerk auf die Rezidivsituation (siehe Tabelle 2).

Parameter	Maßeinheit / Differenzierungsoptionen
Geburtsdatum, Größe, Gewicht	Jahre, cm, kg
Datum der Erstdiagnose	Monat/Jahr
Initiales Tumorstadium	FIGO-Klassifikation
Begleitende Grunderkrankungen	siehe Tabelle im Anhang
Therapieoptionen	Operation, Radiatio, Chemotherapie, Radiochemotherapie, keine Therapie

Tabelle 2: Überblick über die wichtigsten Parameter in der Primärsituation

In der Rezidivsituation wurden unter anderem neben Tumorlokalisierung, Form der Operation mit detaillierter Auflistung des entfernten Gewebes, Lymphknotenstatus, peritonealer Aussaat, auch anschließende adjuvante Therapieformen und die tumorfreie Überlebenszeit betrachtet.

Bei durchgeführter Operation in der Rezidivsituation wurden dann zusätzlich die Zahl der intensivpflichtigen Tage, die Notwendigkeit und Menge postoperativ benötigter Erythrozytenkonzentrate sowie die Gesamt-Liegedauer der Patientinnen erfasst. Außerdem wurden alle postoperativen Komplikationen wie beispielsweise Thrombosen, Embolien, Aszitesbildung bis hin zum Exitus letalis aufgelistet (Tabelle 3).

Parameter	Maßeinheit / Differenzierungsoptionen
Tumorlokalisierung	siehe Tabelle im Anhang
Form der Operation	siehe Tabelle im Anhang
Intensivpflichtige- / Gesamtliegedauer	Tage
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate	Anzahl
Postoperative Komplikationen	siehe Tabelle im Anhang
Lymphknotenstatus	positiv / negativ
Therapieoptionen	Operation, Radiatio, Chemotherapie, Radiochemotherapie, keine Therapie
Tumorfreie Überlebenszeit	Monate

Tabelle 3: Überblick über die wichtigsten Parameter in der Rezidivsituation

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Computerprogrammes Microsoft Excel sowie IBM SPSS Statistics (Version 18, Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

Um detaillierte Aussagen zum Patientenkollektiv treffen zu können, wurden deskriptive Statistiken erstellt, welche für metrische Variablen das Minimum und Maximum, den Median sowie die Standardabweichung abbilden und für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeitsverteilungen aufzeigen. In Form von Balken- und Kreisdiagrammen sowie Histogrammen konnten einige Ergebnisse graphisch dargestellt werden, während Tabellen zur übersichtlicheren Auflistung gewonnener Untersuchungsergebnisse dienen.

Diverse Wahrscheinlichkeitsrechnungen zum Eintreten eines Rezidivs sowie zur Gesamtüberlebenszeit des zum Teil im Gesamten, zum Teil einzeln betrachteten Patientenkollektivs wurden anhand der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion berechnet. Als Cut-off Datum wurde der 08. Mai 2020 gewählt, da an diesem Tag der letzte Abgleich mit dem Krebsregister Saarland erfolgte. So konnte für alle Patientinnen ein definierter Beobachtungszeitraum geschaffen werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve ist eine Überlebenszeitkurve, welche die Wahrscheinlichkeit schätzt, dass ein bestimmtes vorgegebenes Ereignis nicht eintritt. In der vorliegenden Dissertation wurde als nicht einzutretendes Ereignis der Exitus letalis gewählt. Wird bei einem Objekt das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungsintervalls nicht beobachtet, wird das Ergebnis innerhalb der Kurve als rechts zensiert betrachtet. Wird der Beobachtungszeitraum in kleineren und fest definierten Zeitintervallen betrachtet, kommt die Sterbetafel zur Anwendung. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit wird hier lediglich auf das Zeitintervall bezogen.

Um Überlebenszeiten statistisch innerhalb zweier Gruppen zu vergleichen, wird der Log-Rank-Test angewendet. Dieser ist ein nicht parametrischer Test und vergleicht statistisch Überlebensraten von zwei oder mehr unverbundenen Stichproben über den gesamten Beobachtungszeitraum mindestens zweier Kaplan-Meier-Schätzungen. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf $p < 0,05$ festgelegt. Als einflussnehmende Parameter konnten neben den unterschiedlichen Karzinomentitäten unter anderem die Histologien, der Nodalstatus, das PFS sowie die Anzahl der Rezidive untersucht werden.

3.4 Literaturrecherche

Die vorliegende Arbeit beruht auf dem aktuellsten Stand der sich im Anhang dieser Arbeit befindlichen Literatur, welche hauptsächlich durch die wissenschaftliche Online-Datenbank PubMed sowie eine eigene Bibliotheksrecherche erhoben wurde. Über die Jahre der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit wurde online-basiert der aktuelle Forschungsstand berücksichtigt und entsprechend in den anhängenden Quellen zitiert.

4 ERGEBNIS

4.1 Beschreibung und Charakteristika des Patientenkollektivs

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden die klinischen Daten eines Kollektivs von 65 Genitalkarzinom-Patientinnen mit Rezidiven, welche sich in Behandlung an der Universität des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe befanden, retrospektiv untersucht. Dieses enthielt 22 Patientinnen mit Ovarial-, 17 mit Zervix-, 22 mit Endometriumkarzinom und 4 mit Vulvakarzinom.

Die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs bei Erstdiagnose ist Abbildung 22 zu entnehmen. Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs betrug 61 Jahre (min. 30, max. 83, SD 13,5). Das Patientenalter der Ovarialkarzinome hatte eine Range von 34 - 77 Jahren (Median 61,3 Jahre), in der Sparte der Zervixkarzinome 30 - 80 Jahre (Median 48,5 Jahre), bei den Endometriumkarzinomen 54-83 Jahre (Median 67,8 Jahre) und bei den Vulvakarzinomen 61-81 Jahre (Median 73,5 Jahre).

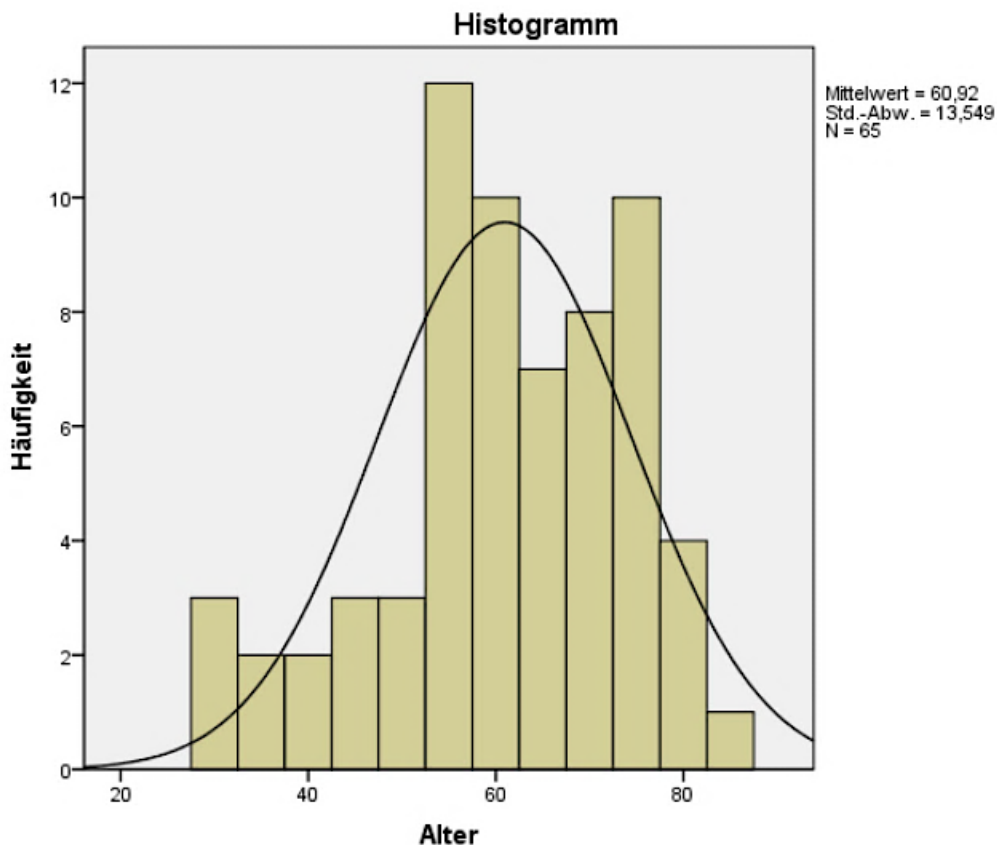


Abbildung 22: Altersverteilung der Genitalkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014)

Karzinomübergreifend fand sich bei den 65 näher untersuchten Patientinnen in 10 Fällen ein begleitender Nikotinkonsum (15,4%), in 4 Fällen bestand ein Ex-Nikotinabusus (6,15%). 28 Patientinnen waren Nichtraucherinnen (43,08%), in 23 Fällen konnten hierüber keine Angaben erhoben werden. Der BMI lag zwischen 18 und 52 und betrug median 26,4.

4.2 Primärsituation

4.2.1 Zervixkarzinom

Das mediane Erkrankungsalter der Zervixkarzinompatientinnen betrug $\pm 48,5$ Jahre (min. 30, max. 80, SD 13,2). Abbildung 23 zeigt die entsprechende Altersverteilung zu genannten Daten.

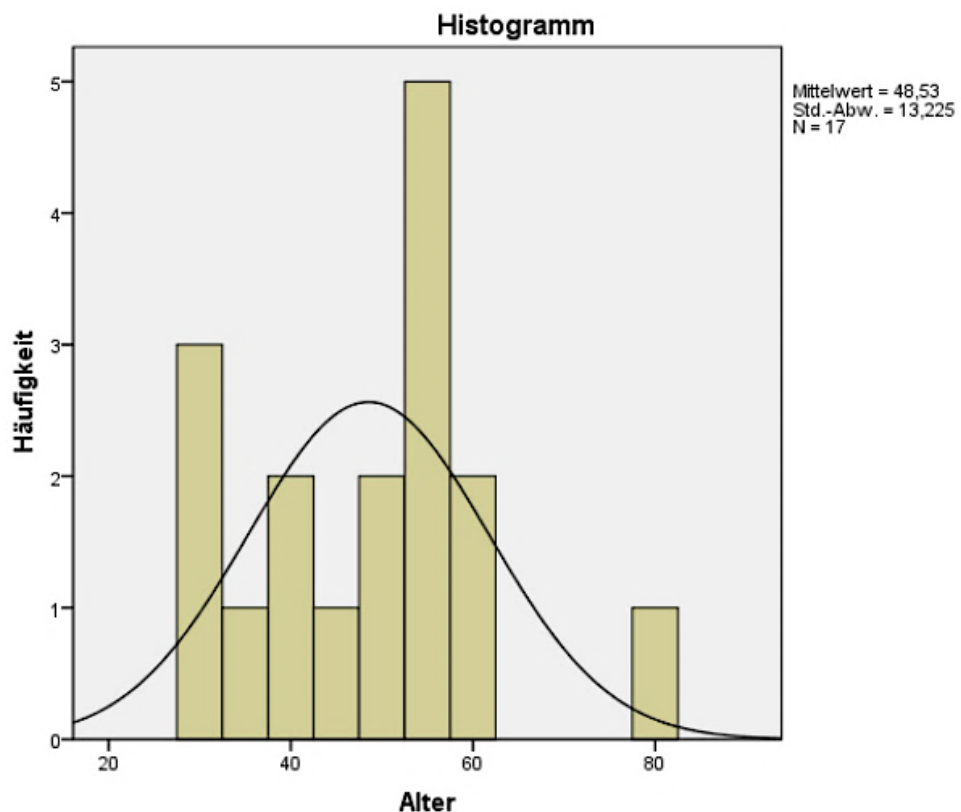


Abbildung 23: Altersverteilung der Zervixkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014)

Die Patientinnen befanden sich im FIGO-Stadium IB bis IV. Alle 17 untersuchten Fälle wurden in der Primärsituation im Zeitraum von 1991 bis 2012 operativ versorgt.

Fünf (29%) der Patientinnen wurden dabei extern operiert, 10 (59%) an der Universität des Saarlandes, bei 2 Patientinnen war diesbezüglich kein Vorbericht vorliegend.

In 7 Fällen wurde ein laparoskopischer Zugangsweg gewählt, bei welchen keine Konversion zur Laparotomie erforderlich war. In 7 Fällen wurde direkt die Laparotomie als Zugangsweg gewählt, nur 1 Patientin wurde vaginal operiert. Bei 2 Patientinnen lag aufgrund fehlenden Zugriffs auf auswärtige Daten kein Operationsprotokoll zur Auswertung der Vorgehensweise vor.

In allen Fällen (100%) erfolgte eine einfache Hysterektomie, in 11 Fällen (64%) zusätzlich eine beidseitige Adnexektomie. Bei 9 Patientinnen (53%) fand additiv eine Scheidenmanschettenresektion statt.

Eine Lymphadenektomie wurde bei 11 Patientinnen (64%) durchgeführt, wovon in 10 Fällen eine pelvine Lymphadenektomie beidseits, in 3 Fällen zusätzlich eine Lymphadenektomie paraaortal beidseits, erfolgte. In Summe fanden sich 5 nodal positive Patientinnen, 6 waren negativ, in den restlichen 6 Fällen konnte hierüber keine Aussage getroffen werden.

In 10 Fällen (59%) lag eine postoperative R0-Resektion vor. Drei Fälle (18%) ergaben eine R1-Resektion. In 4 Fällen konnte unter anderem aufgrund fehlenden Zugriffs auf auswärtige Daten über das Vorhandensein eines Residualtumors keine Aussage getätigt werden (Rx).

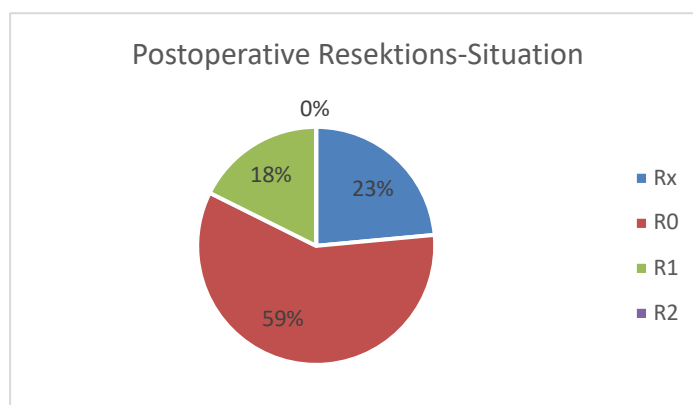


Abbildung 24: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Zervixkarzinom)

Nur in 9 Fällen konnte retrospektiv eine Operationsdauer zur statistischen Auswertung dokumentiert werden. Diese lag zwischen 90 und 388 Minuten und betrug im Mittel 284 Minuten.

Acht Patientinnen (47%) erhielten im Anschluss an den operativen Eingriff eine adjuvante Radiochemotherapie, 3 Patientinnen erhielten ausschließlich eine Radiotherapie, vorzugsweise als Brachytherapie. In 5 Fällen (29%) erfolgte keine weitere postoperative Therapie.

4.2.2 Ovarialkarzinom

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom wiesen einen medianen Altersdurchschnitt von \pm 61,3 Jahren (min. 34, max. 77, SD 12,0) auf.

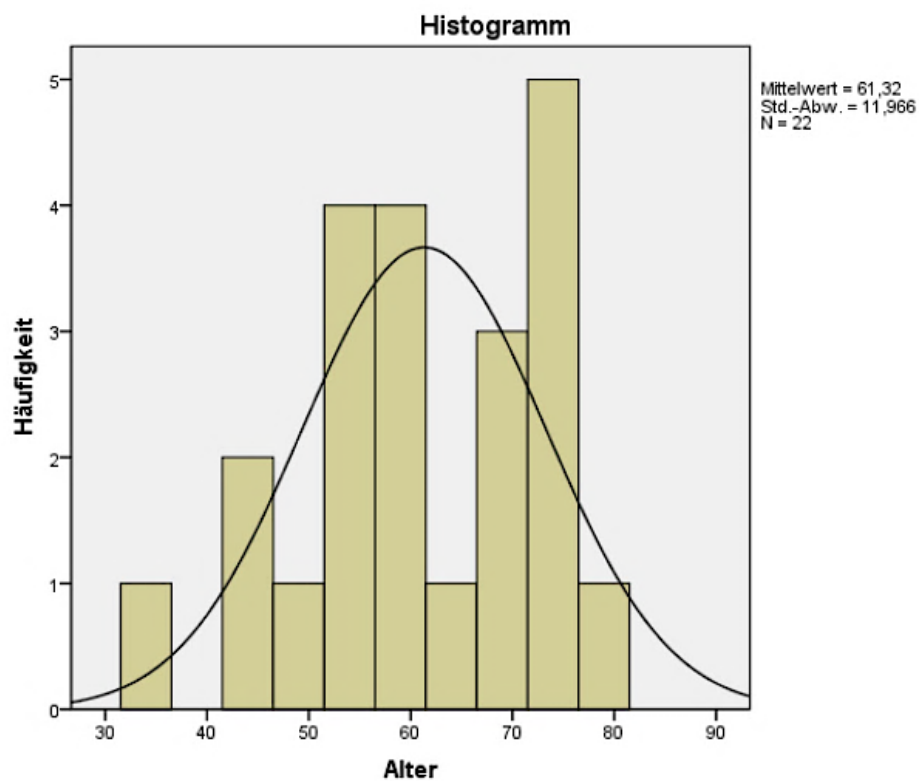


Abbildung 25: Altersverteilung der Ovarialkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014)

Sie konnten nach FIGO-Klassifikation in die Stadien IC bis IV unterteilt werden. Auch alle der 22 untersuchten Ovarialkarzinompatientinnen wurden in der Primärsituation operativ versorgt. Vier der Patientinnen (18%) wurden dabei extern operiert, 15 (68%) am Universitätsklinikum des Saarlandes, bei 3 Patientinnen war diesbezüglich kein Vorbericht vorliegend.

In 6 Fällen (27%) entschied man sich für einen laparoskopischen Primärzugang, wobei hiervon in 4 Fällen eine Konversion zur Laparotomie erforderlich wurde.

In 14 Fällen wurde direkt die Laparotomie als Zugangsweg gewählt, bei 2 Patientinnen war aufgrund fehlenden Zugriffs auf auswärtige Daten kein Operationsprotokoll zur Auswertung der Vorgehensweise hinterlegt.

In 13 Fällen (59%) wurde eine Hysterektomie, in 14 Fällen (64%) eine beidseitige Adnexektomie durchgeführt. Dreizehn Patientinnen (59%) wurden additiv partiell (zumeist infrakolisch) omentektomiert. Eine komplette Omentektomie (infragastral) erfolgte nur bei 3 der Patientinnen (14%). Eine zusätzliche partielle Deperitonealisierung fand sich hingegen bei 9 Patientinnen (41%).

Eine Lymphadenektomie wurde bei 13 Patientinnen (59%) durchgeführt, wovon in 14 Fällen eine pelvine Lymphadenektomie beidseits, in 8 Fällen zusätzlich eine Lymphadenektomie paraaortal beidseits, erfolgte. Vier (18%) der Patientinnen erhielten keine LNE, bei 5 Patientinnen waren diesbezüglich keine Angabe vorliegend. In Summe fanden sich 10 nodal positive Patientinnen, 6 waren negativ, in den restlichen 6 Fällen konnte hierüber keine Aussage getätigt werden.

In 6 Fällen (27%) lag postoperativ eine R0-Situation vor. Ebenso viele Fälle ergaben eine R1/2-Situation. In 10 Fällen konnte unter anderem aufgrund fehlenden Zugriffs auf auswärtige Daten über das Vorhandensein eines Residualtumors keine Aussage getätigt werden (Rx) (Abbildung 26).

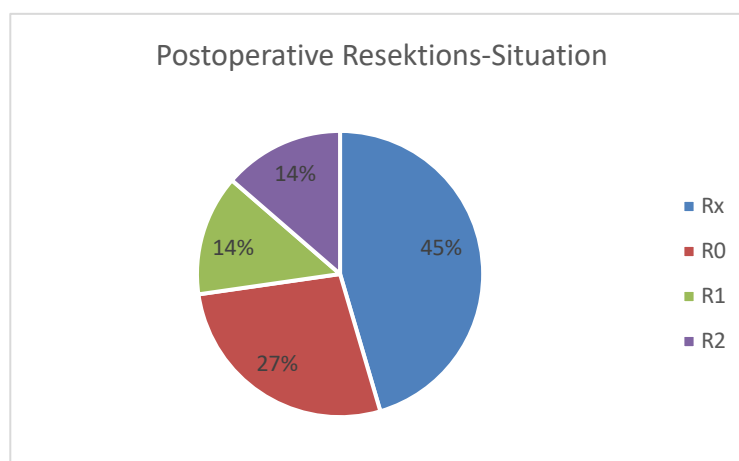


Abbildung 26: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Ovarialkarzinom)

Bei 10 Patientinnen konnte retrospektiv eine Operationsdauer zur statistischen Auswertung dokumentiert werden. Diese lag zwischen 105 und 496 Minuten und betrug median 304 Minuten.

Die postoperative Verweildauer lag im Schnitt bei 13 Tagen, wovon 1,7 Tage auf Intensivstation verbracht werden mussten.

Alle 22 Patientinnen (100%) erhielten im Anschluss an den operativen Eingriff eine adjuvante Chemotherapie, vorzugsweise mit 6 Zyklen Carboplatin + Paclitaxel.

4.2.3 Endometriumkarzinom

Wie in Abbildung 27 zu entnehmen wiesen die 22 Patientinnen mit Endometriumkarzinom einen medianen Altersdurchschnitt von $\pm 67,8$ Jahren (min. 54, max. 83, SD 8,2) auf.

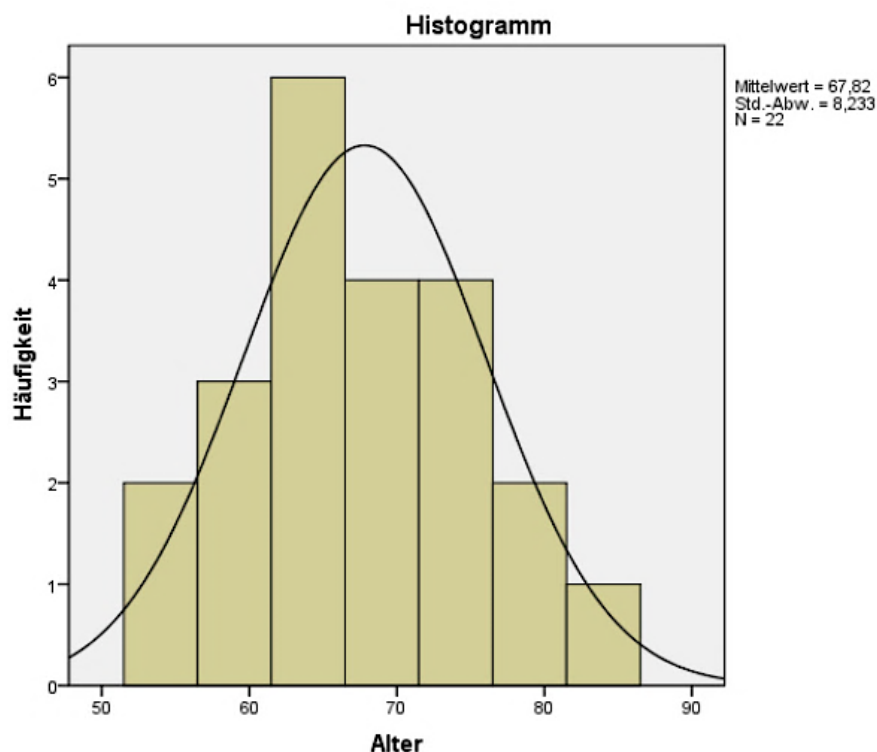


Abbildung 27: Altersverteilung der Endometriumkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014)

Auffallend häufig (64%) wurde als Begleiterkrankung eine arterielle Hypertonie dokumentiert. Zusätzlich lag in 23% der Fälle ein Diabetes mellitus vor. Das Patientenkollektiv wies ein Spektrum in den FIGO-Stadien IA bis IVA auf.

Auch bei diesen Patientinnen erfolgte durchweg eine operative Versorgung in der Primärsituation, wovon 8 Eingriffe am Universitätsklinikum des Saarlandes (36%), 7 extern (32%) erfolgten. Über die restlichen Operationen war aufgrund nicht vorhandener Protokolle bei fehlendem Zugriff auf auswärtige Daten keine Aussage zu tätigen.

Bei allen Patientinnen (100%) wurde eine Hysterektomie durchgeführt, begleitend in 18 Fällen (82%) eine beidseitige, in 2 Fällen (9%) eine einseitige Adnexektomie. Eine partielle Omentektomie erfolgte in 6 Fällen (27%).

Hierzu wurde in nur 4 Fällen ein laparoskopischer Zugangsweg gewählt, 12 Patientinnen wurden direkt laparotomiert, nur 1 Patientin erhielt eine Operation mit vaginalem Zugangsweg.

In 12 Fällen (55%) wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt, bei 3 Patientinnen sah man hiervon ab, bei 7 Patientinnen war hierüber aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussage möglich. Hierbei fand vorwiegend (11 von 12 Fällen) eine pelvine Lymphadenektomie statt, in 7 Fällen begleitend eine Lymphadenektomie paraaortal beidseits.

In Summe fanden sich 5 nodal positive Patientinnen, 7 waren negativ, in den restlichen 10 Fällen konnte hierüber keine Aussage getätigt werden.

In 10 Fällen (45%) lag postoperativ eine R0-Situation vor. Nur 2 Fälle ergaben eine R1-Situation. In den restlichen 10 Fällen konnte unter anderem aufgrund fehlenden Zugriffs auf auswärtige Daten über das Vorhandensein eines Residualtumors keine Aussage getätigt werden (Rx) (Abbildung 28).

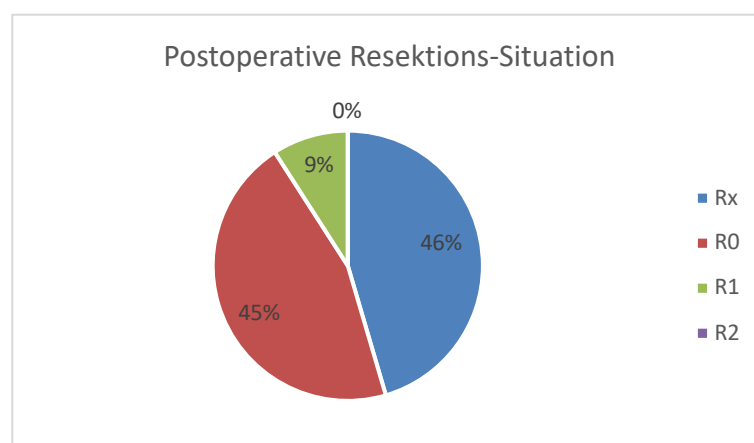


Abbildung 28: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Endometriumkarzinom)

Die Operationsdauer betrug zwischen 145 und 310 Minuten und lag median bei 220 Minuten.

Zehn (46%) der Patientinnen erhielten im Anschluss an die operative Versorgung keine weitere adjuvante Therapie. In 6 Fällen (27%) entschied man sich zu einer adjuvanten Radiotherapie, 1 Patientin bekam eine kombinierte Radiochemotherapie.

4.2.4 Vulvakarzinom

Die 4 Patientinnen mit Vulvakarzinom wiesen einen Altersdurchschnitt von \pm 73,5 Jahren bei Erstdiagnose auf und wurden alle in der Primärsituation operativ versorgt. Hierbei wurde eine Vulvektomie mit z.T. Urethralteil- und Rektummuskulaturresektion durchgeführt. Drei Patientinnen wurden R1-reseziert, bei der vierten konnte hierüber keine Aussage getätigt werden (Rx). Zwei Patientinnen waren nodal positiv, die anderen beiden negativ. Postoperativ erfolgte in zwei Fällen eine alleinige Radiatio, eine Patientin erhielt eine Radiochemotherapie. Über die adjuvante Therapie der vierten Patientin existierten keine Daten.

4.2.5 Übersicht

In Zusammenschau der oben erhobenen Daten und Auswertungen wird deutlich, dass ungeachtet der unterschiedlichen Karzinomentitäten alle Patientinnen in der Primärsituation operiert wurden. Im folgenden konkreten Vergleich wird das Vulvakarzinom aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender statistischer Relevanz aus der beschreibenden Gegenüberstellung herausgenommen.

Während beim Zervix- und Endometriumkarzinom in allen Fällen eine Hysterektomie durchgeführt wurde, erfolgte dies im Kollektiv der Ovarialkarzinome in nur 59% der Fälle. Während eine beidseitige Adnexektomie bei Zervix- und Ovarialkarzinom nahezu gleich häufig bei ca. 60% der Fälle erfolgte, wurde diese beim Endometriumkarzinom mit 82% vermehrt durchgeführt.

In der Gruppe der Lymphadenektomien imponierte ein konstantes Spektrum über alle Karzinomentitäten von ca. 60% der Fälle, wovon das Zervixkarzinom mit 64% die meisten Lymphknotenentfernungen aufwies (Abbildung 29).

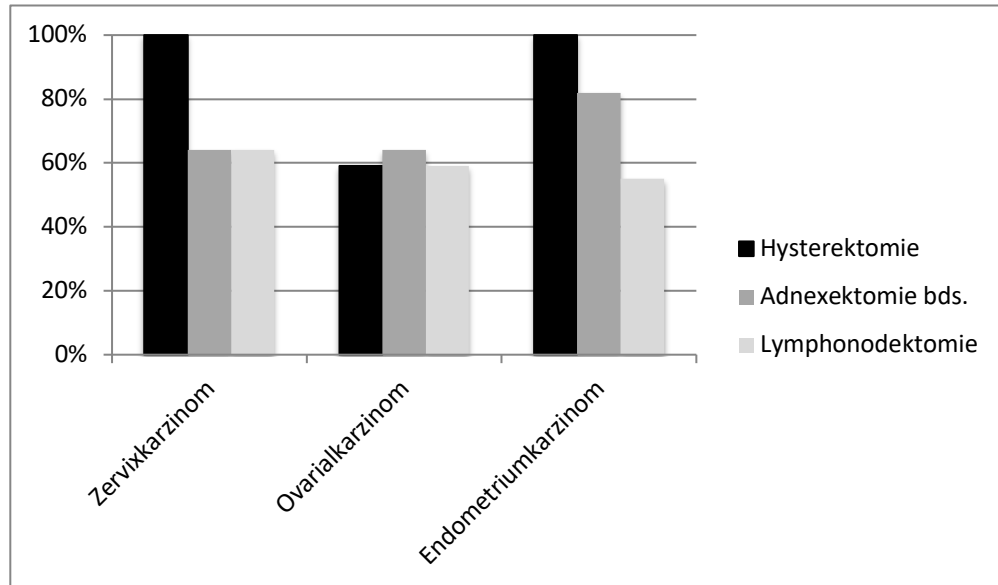


Abbildung 29: Operationsformen der Genitalkarzinome im Vergleich

Wie Tabelle 4 nachfolgend zeigt imponierte übergreifend betrachtet ein prozentual höherer Anteil an nodal positiven Patientinnen beim Ovarialkarzinom. Hier fanden sich mehr nodal positive als negative Patientinnen. Umgekehrt wiesen das Zervix- und Endometriumkarzinom häufiger einen negativen Lymphknotenstatus auf.

	N+	N-	Nx
Zervixkarzinom	5 (30%)	6 (35%)	6 (35%)
Ovarialkarzinom	10 (46%)	6 (27%)	6 (27%)
Endometriumkarzinom	5 (23%)	7 (31%)	10 (46%)

Tabelle 4: Nodalstatus der Genitalkarzinompatientinnen im Vergleich

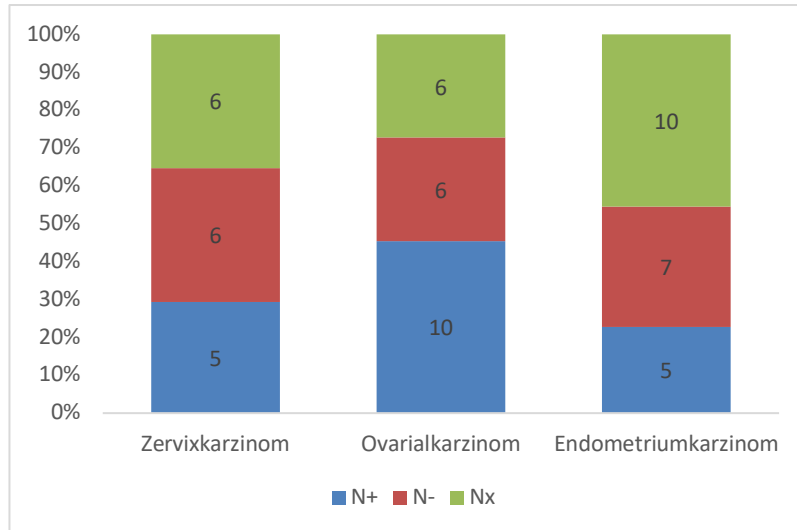


Abbildung 30: Nodalstatus der Karzinomentitäten in der Primärsituation im Vergleich

Die Operationsdauer war beim Endometriumkarzinom am kürzesten (Median 220 Minuten), beim Ovarialkarzinom am längsten (Median 304 Minuten). Dieses wies zugleich auch die größte Varianz an Operationsdauern mit Werten zwischen 105 und 496 Minuten auf (Abbildung 31).

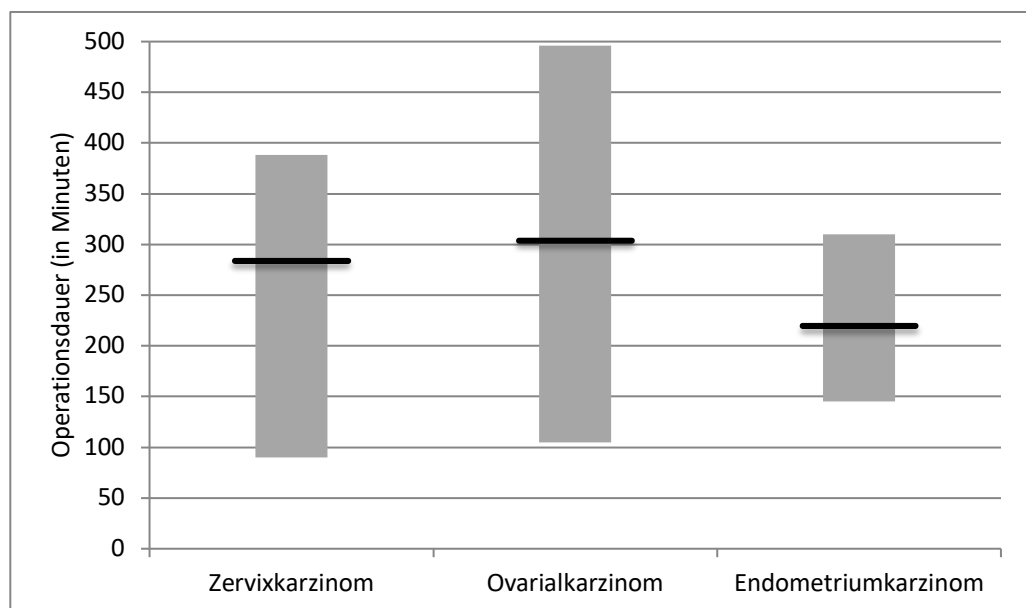


Abbildung 31: Operationsdauer der Genitalkarzinome im Vergleich

Betrachtet man gegenüberstellend die postoperativen Resektionssituationen ließ sich erkennen, dass beim Zervix- und Endometriumkarzinom in über 50% der Fälle eine R0-Resektion erreicht wurde. Das Ovarialkarzinom hingegen kann nur in 27% der Fälle R0-reseziert werden und weist vermehrt R1/2-Resektionssituationen auf.

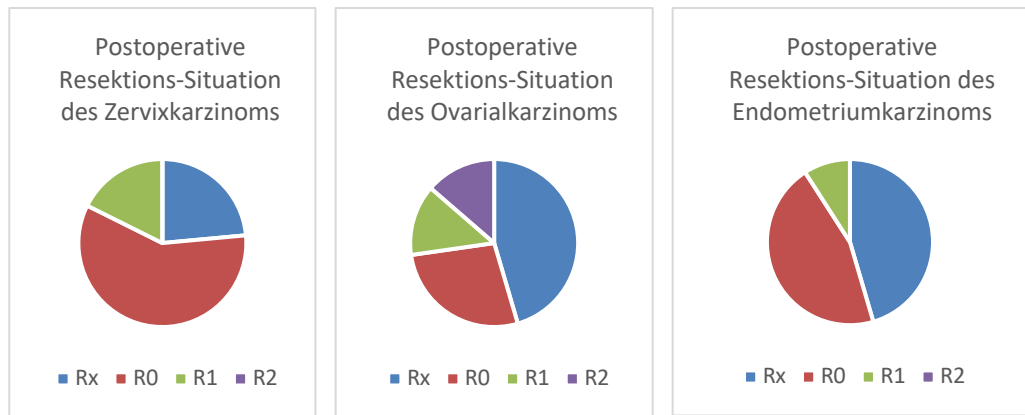


Abbildung 32: Gegenüberstellung der postoperativen Resektionssituationen

Postoperativ zeigt sich, dass alle Ovarialkarzinompatientinnen (100%) mit einer Chemotherapie adjuvant behandelt wurden. Die Zervixkarzinompatientinnen wurden in 50%, die Endometriumkarzinompatientinnen in 32% adjuvant nachtherapiert.

Welchen Nutzen die vorliegenden Eingriffe und Behandlungsstrategien in Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf nehmen soll im weiteren Abschnitt der Rezidivsituation und einer abschließenden Betrachtung aufgezeigt werden.

4.3 Rezidivsituation

4.3.1 Zervixkarzinom

Die Gruppe der Patientinnen mit einem Zervixkarzinomrezidiv umfasste 17 Patientinnen. Hiervon erlitten 5 Patientinnen mehrfach Rezidive. Bei 10 Patientinnen (59%) handelte es sich um ein lokoregionales Rezidiv, 7 hiervon imponierten als isoliertes Lokalrezidiv am Scheidenstumpf. In 4 (23%) Fällen lag ein Befall der Harnblase, des Darms oder Fernmetastasen vor. In 3 Fällen konnte der Rezidivort nicht eruiert werden (Abbildung 33).

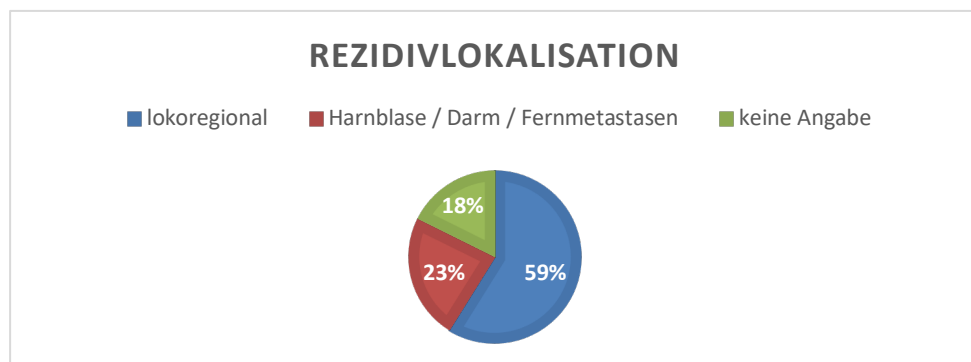


Abbildung 33: Verteilungsmuster der Zervixkarzinomrezidive des Patientenkollektivs (2006-2014)

Das tumorfreie Intervall von Primärsituation bis zum Eintreten des Rezidivfalles betrug median 48,7 Monate. Dabei ergab sich eine hohe Varianz von 9 bis 168 Monaten (Abbildung 34).

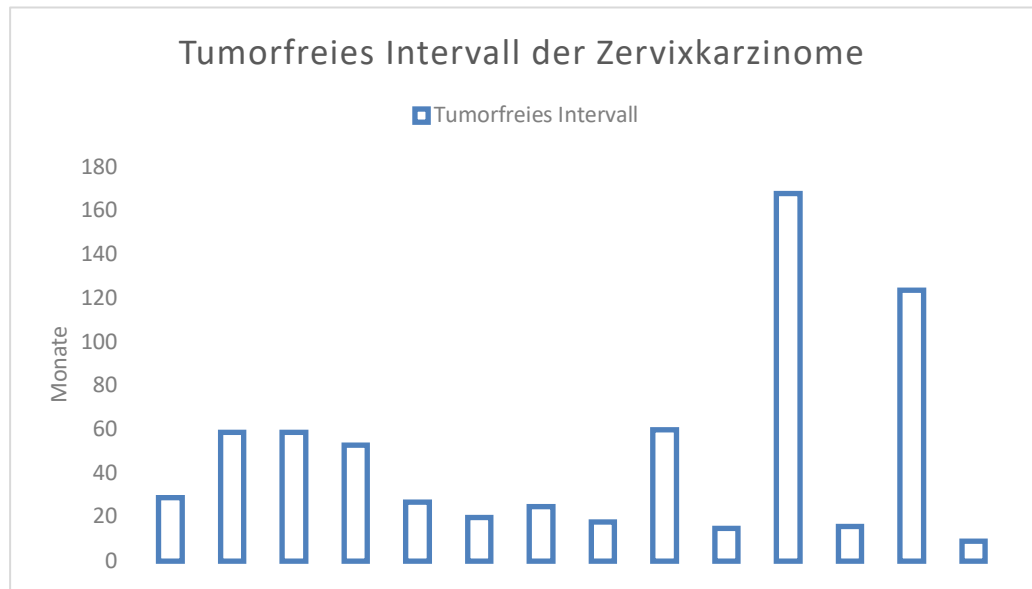


Abbildung 34: Tumorfreies Intervall der Zervixkarzinome (2006-2014)

Trennt man die Gruppe der Zervixkarzinompatientinnen nach Alter (\leq / $>$ 40Jahre) auf, lässt sich eruieren, dass besonders junge Patientinnen (N=6) ein verkürztes mittleres rezidivfreies Intervall von 33,2 Monaten im Vergleich zu den älteren Patientinnen (N=11, Median 57,3 Monate) aufweisen. ($p>0.05$)

Drei Patientinnen wurden laparoskopisch operiert, wovon in einem Fall der Umstieg auf eine Laparotomie erforderlich wurde. Sieben Patientinnen wurden direkt laparotomiert.

Das operative Vorgehen im Rezidivfall gestaltete sich individuell je nach Lokalisationsort und -ausmaß. Bei 5 Patientinnen erfolgte eine vordere Exenteration mit Anlage eines Ileum-Conduit. Die mittlere Operationsdauer betrug 286 Minuten.

Im Anschluss an die Operation im Rezidivfall schloss sich in 6 Fällen eine adjuvante Radiochemotherapie an, vorzugsweise mit Cisplatin/Topotecan oder Carboplatin/Taxol. 5 Patientinnen erhielten ausschließlich eine Chemotherapie, eine Patientin eine Radiatio. In den 10 restlichen Fällen konnte über eine adjuvante Therapie bei fehlender Dokumentation keine Aussage gemacht werden.

Die Patientin mit besonders kurzem rezidivfreien Intervall hatte zwar im Primärfall eine T1bN0M0G3-Situation, konnte jedoch nur R1 reseziert werden.

Eine weitere Patientin mit R1-Situation im Primärfall wies hingegen bei gleicher postoperativer Nachsorge (kombinierte Radiochemotherapie) ein tumorfreies Intervall von 53 Monaten auf, sodass sich nicht ausschließlich auf die primäre Resektionssituation berufen werden kann.

Die Patientin mit besonders langem tumorfreien Intervall (168 Monate) erlitt ein Lokalrezidiv, welches dann nur 13 Monate später, trotz ausgedehnter Rezidivoperation in Form einer vorderen Exenteration und im Anschluss erfolgter kombinierter Radiochemotherapie, zum Exitus letalis führte.

Insgesamt zeigte sich über das komplette Kollektiv der Zervixkarzinompatientinnen ein OS von median \pm 95,0 Monaten. Die Überlebensraten lagen nach 1 Jahr bei 100%, nach 3 Jahren bei 75% sowie nach 5 Jahren bei 56%. Betrachtete man isoliert die Überlebenszeit nach Versorgung des Rezidivs so betrug diese \pm 52,5 Monate (min 6, max. 118, SD 40,4).

4.3.2 Ovarialkarzinom

Die Gruppe der Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv umfasste 22 Fälle. Hiervon erlitten 11 Patientinnen (50%) mehrfach Rezidive, die andere Hälfte nur eine Rezidivsituation. Die häufigste Lokalisation des Primärrezidivs war das Peritoneum (36%), gefolgt von Lymphknotenmetastasen (22,7%) und Dünndarmbefall (18%). Leber-, Milz oder andere Formen der Fernmetastasen fanden sich in 4 Fällen (18%) (Abbildung 35).

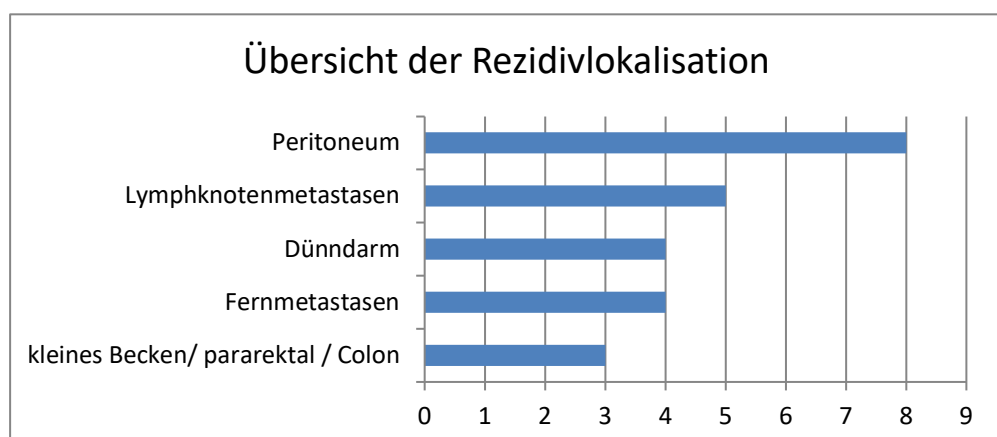


Abbildung 35: Übersicht der Rezidivlokalisierung der Ovarialkarzinompatientinnen

Histologisch handelte es sich in 18 Fällen (81%) um ein Adenokarzinom, in zwei Fällen (9%) um einen Müllerschen Misch tumor, in zwei Fällen konnte hierüber keine Angabe gemacht werden.

Das tumorfreie Intervall zwischen Primärsituation und Eintreten des Rezidivfalles betrug median 22,5 Monate, wobei sich eine Spannweite zwischen 5 und 96 Monaten aufzeigen ließ (Abbildung 36).

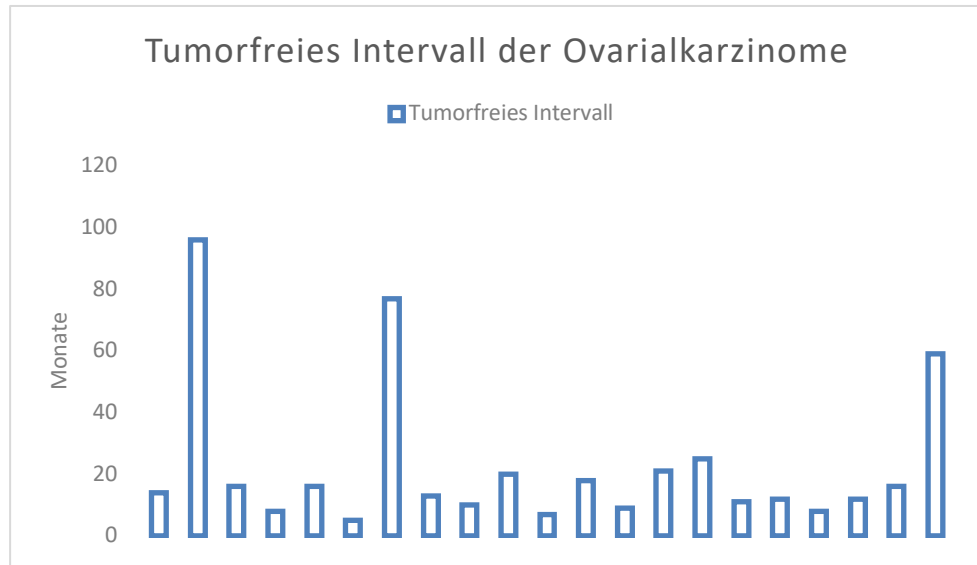


Abbildung 36: Tumorfreies Intervall der Ovarialkarzinome (2006-2014)

Die Patientinnen mit sehr kurzem tumorfreiem Intervall (5-8 Monate, N=4) hatten alle ein fortgeschrittenes initiales FIGO-Stadium von III-IV und zusätzlich zur operativen Versorgung eine adjuvante kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol erhalten.

Bei zwei Patientinnen mit Fernmetastasierung erfolgte in der Rezidivsituation keine operative Therapie. In 2 weiteren Fällen lag kein Operationsprotokoll zur näheren Eruiierung vor. In allen anderen Fällen (18 Patientinnen) folgte ein chirurgisches Procedere. Dabei wurde in 13 Fällen (72,22%) der direkte Zugang per Laparotomie gewählt. Nur 3 Patientinnen erhielten zunächst eine Laparoskopie, wobei diese alle im weiteren Operationsverlauf eine Konversion zur Laparotomie erfuhren.



Abbildung 37: Operative Eingriffe im Rezidivfall des Ovarialkarzinoms (2006-2014)

Wie in Abbildung 37 zu entnehmen ist erfolgte in 61% eine Adhäsiolyse und in 38% eine Dünndarmteilresektion. Ein Tumordebulking wurde in 33% vorgenommen. Für Deperitonealisierungen entschied man sich in 27% der Fälle, wovon die partielle Deperitonealisierung überwog. Die Operationsdauer betrug dabei median 298 Minuten. Der geschätzte Blutverlust lag zwischen 50 und 2500ml, was in 4 Fällen eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nach sich zog.

Die Hospitalisierungsdauer lag bei median 16 Tagen, wobei der stationäre Aufenthalt zwischen minimal 7 und maximal 55 Tagen deutlich schwankte. Ein Aufenthalt auf Intensivstation wurde in 3 Fällen erforderlich und betrug dabei maximal 4 Tage. Postoperativ erhielten 18 Patientinnen eine Chemotherapie, wobei bei zwei Patientinnen zusätzlich eine Radiatio erfolgte. Nur zwei Patientinnen erhielten nachweislich keine adjuvante Therapie, da sich in beiden Fällen postoperative Komplikationen wie Peritonitis und Ileus ergaben, welche nur kurze Zeit später zum Exitus letalis führten. In zwei weiteren Fällen konnte über die Form der adjuvanten Therapie bei fehlender Dokumentation keine Angabe gemacht werden.

Insgesamt zeigte sich über das komplette Kollektiv der Ovarialkarzinompatientinnen eine mittlere Überlebenszeit von 92,5 Monaten. Die Überlebensraten lagen nach 1 Jahr bei 100%, nach 3 Jahren bei 57% sowie nach 5 Jahren bei 52%. Betrachtete man isoliert die Überlebenszeit nach Versorgung des Rezidivs so betrug diese $\pm 65,8$ Monate (min 0, max. 189, SD 55,2).

4.3.3 Endometriumkarzinom

Die Gruppe mit Endometriumkarzinomrezidiv umfasste 22 Patientinnen. Hiervon erfuhren 8 (36%) mehrfach Rezidive, die restlichen 14 (64%) nur eine Rezidivsituation.

Bei 9 Patientinnen (41%) war das Rezidiv isoliert am Scheidenstumpf lokalisiert, in 9 Fällen waren Peritoneum, kleines Becken, Dünndarm oder Blase betroffen. In 4 Fällen konnte hierüber keine Aussage getätigt werden. Fernmetastasen zeigten sich nicht. In 13 Fällen (59%) und damit mehr als der Hälfte handelte es sich histologisch um ein Adenokarzinom, in nur 2 Fällen um ein Plattenepithelkarzinom.

Das tumorfreie Intervall zwischen Primärsituation und Eintreten des Rezidivfalles betrug median 21,8 Monate. Hierbei imponierte eine Spannweite von 1 bis 97 Monaten (Abbildung 38).

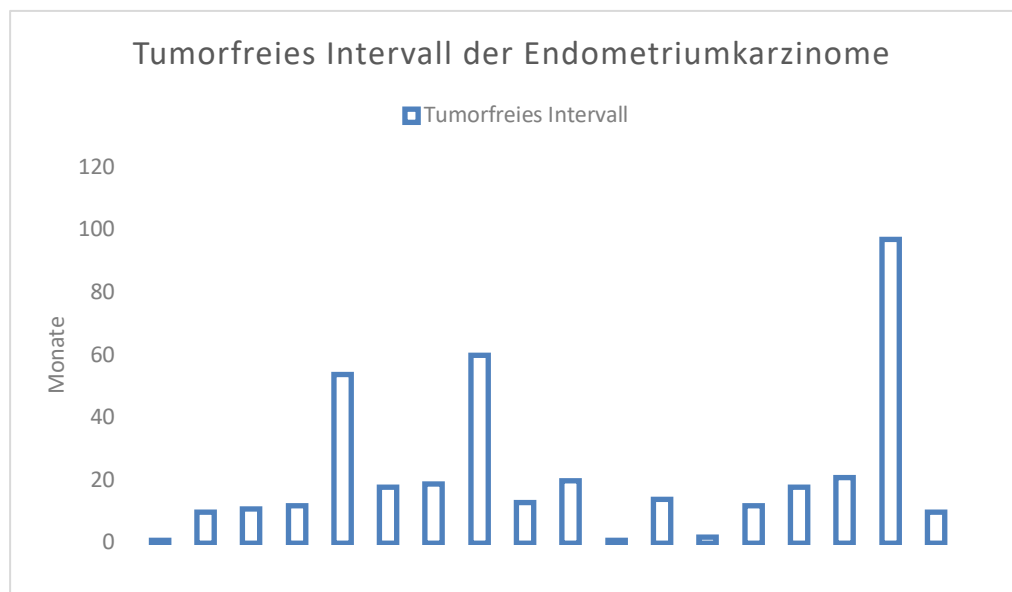


Abbildung 38: Tumorfreies Intervall der Endometriumkarzinome (2006-2014)

Zwei Patientinnen hatten ein sehr kurzes tumorfreies Intervall (jeweils lediglich 1 Monat). Eine hiervon war nodal positiv und R1-reseziert. Die andere Patientin hingegen war Rx und nodal negativ. Beide Patientinnen erhielten in der Primärsituation eine adjuvante Radiatio. Eine weitere Patientin mit ebenfalls kurzem, nur 2-monatigem Abstand bis zum Eintreten des Rezidivfalles war ebenfalls R0 reseziert worden und nodal negativ, hatte jedoch keine adjuvante Therapie nach Primär-Operation erhalten.

Eine Patientin, welche sich im Primärfall einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen hatte, wies ein tumorfreies Intervall von 12 Monaten auf und konnte damit keine Verbesserung der tumorfreien Überlebenszeit aufweisen.

Alle 18 dokumentierten Fälle wurden im Rezidivfall operativ versorgt. Häufig erfolgte neben der Adhäsiolyse (61%) eine Darmteilresektion (66%) (überwiegend Dünndarm-, aber auch Rektum- oder Sigmaresektion). Eine vordere Exenteration wurde nur in 3 Fällen (16%) durchgeführt (Abbildung 39).

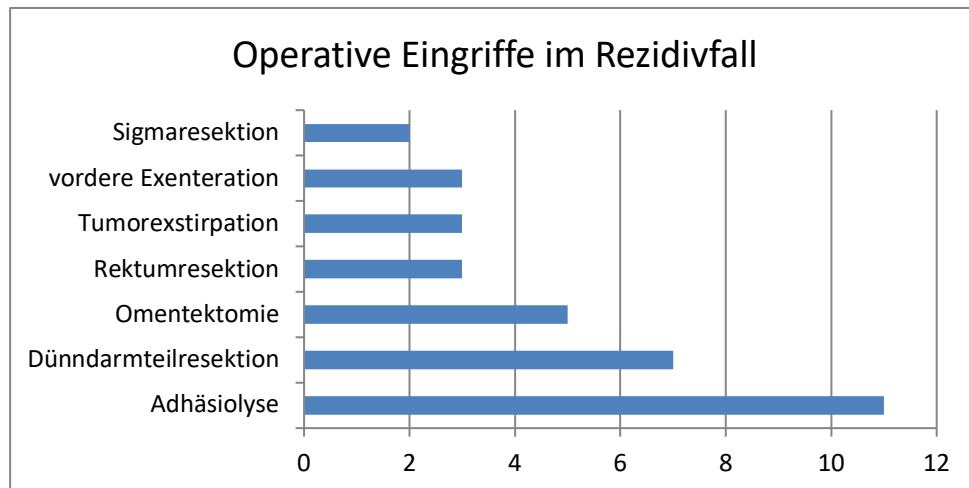


Abbildung 39: Operative Eingriffe im Rezidivfall des Endometriumkarzinoms (2006-2014)

Der Zugangsweg erfolgte dabei überwiegend via Laparotomie. Nur zwei operative Eingriffe konnten laparoskopisch ohne spätere Konversion auf eine Laparotomie erfolgen.

Die Operationsdauer betrug median 280 Minuten und wies eine Varianz von 70 bis 675 Minuten im Maximalfall auf. Einige Operationen gingen mit Hämoglobin-relevanten Blutverlusten einher. Im Schnitt konnte ein Hb-Abfall von 2,5 g/dl verzeichnet werden. In zwei Fällen wurde die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich.

Die durchschnittliche postoperative Verweildauer lag bei 16,8 Tagen, wobei in 6 Fällen eine intermittierende Aufnahme auf Intensivstation erforderlich wurde. Insgesamt zeigte sich über das komplette Kollektiv der Endometriumkarzinompatientinnen ein medianes OS von 215,0 Monaten. Die Überlebensraten lagen nach 1 Jahr bei 91%, nach 3 Jahren bei 67% sowie nach 5 Jahren bei 62%. Betrachtete man isoliert die Überlebenszeit nach Versorgung des Rezidivs so betrug diese $\pm 65,9$ Monate (min 1, max. 160, SD 47,8).

4.3.4 Vulvakarzinom

Die Gruppe mit Vulvakarzinomrezidiv umfasste 4 Patientinnen. Hiervon erlitten 2 mehrfach Rezidive, die anderen beiden nur eine Rezidivsituation. Das mediane tumorfreie Intervall bis zum Eintreten des Rezidivfalles betrug \pm 12,3 Monate.

Die Vulvakarzinom-Patientinnen erlitten alle ein lokoregionales Rezidiv im Bereich der Vulva/Vagina oder im Anusbereich. Auch hier wurde durchgehend eine operative Versorgung der Rezidivsituation angestrebt. Hierbei wurden neben der Vulvektomie und totalen Kolpektomie in drei Fällen exenterative Eingriffe mit z.T. Anlage eines Ileum-Conduit durchgeführt. Die mittlere Operationsdauer lag dabei bei 394 Minuten. Bei allen Eingriffen wurde die Gabe von EKs notwendig. Die postoperative Verweildauer betrug im Median 16,2 Tage und beinhaltete durchweg einen kurzen intensivmedizinischen Aufenthalt von 1-2 Tagen.

Das OS betrug median 45 Monate. Die Überlebensraten lagen nach 1 Jahr bei 75%, nach 3 Jahren bei 50% sowie nach 5 Jahren bei 25%. Betrachtete man isoliert die Überlebenszeit nach Versorgung des Rezidivs so betrug diese \pm 30,5 Monate (min 1, max. 86, SD 39,6).

4.3.5 Übersicht

Betrachtet man die Genitalkarzinome im Vergleich, so lässt sich feststellen, dass es in der Gruppe der Ovarialkarzinome häufiger zu Re-Rezidiven kam (50%). Hingegen zeigte das Endometriumkarzinom nur in 36% der Fälle eine Re-Rezidiv, das Zervixkarzinom sogar nur in 29% (Abbildung 40).

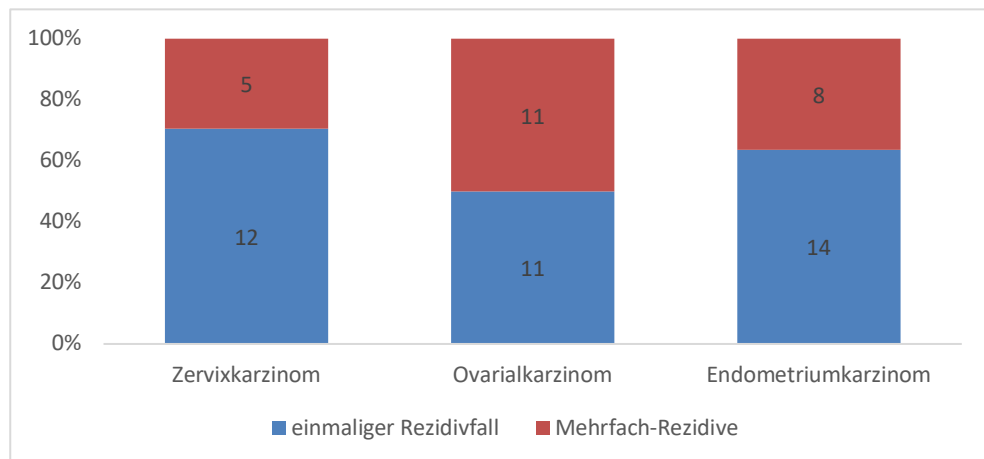


Abbildung 40: Rezidivsituationen der Genitalkarzinome im Vergleich (2006-2014)

Vergleicht man das PFS, so imponiert ein nahezu gleiches Zeitintervall beim Ovarial- (median 22,5 Monate) und Endometriumkarzinom (median 21,8 Monate). Das Zervixkarzinom hebt sich mit einem mehr als doppelt so langen tumorfreien Intervall von im Schnitt 48,7 Monaten ab, zeigt dabei aber auch die größte Varianz (9-168 Monate).

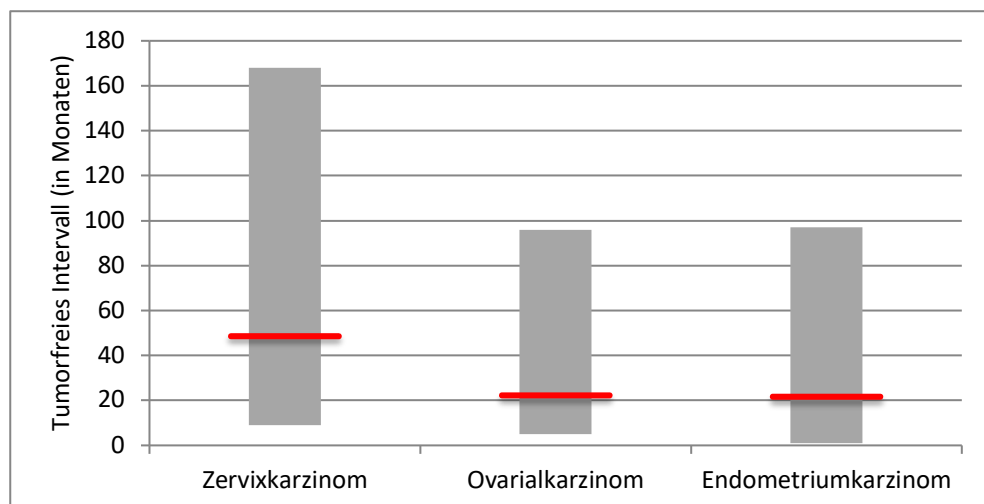
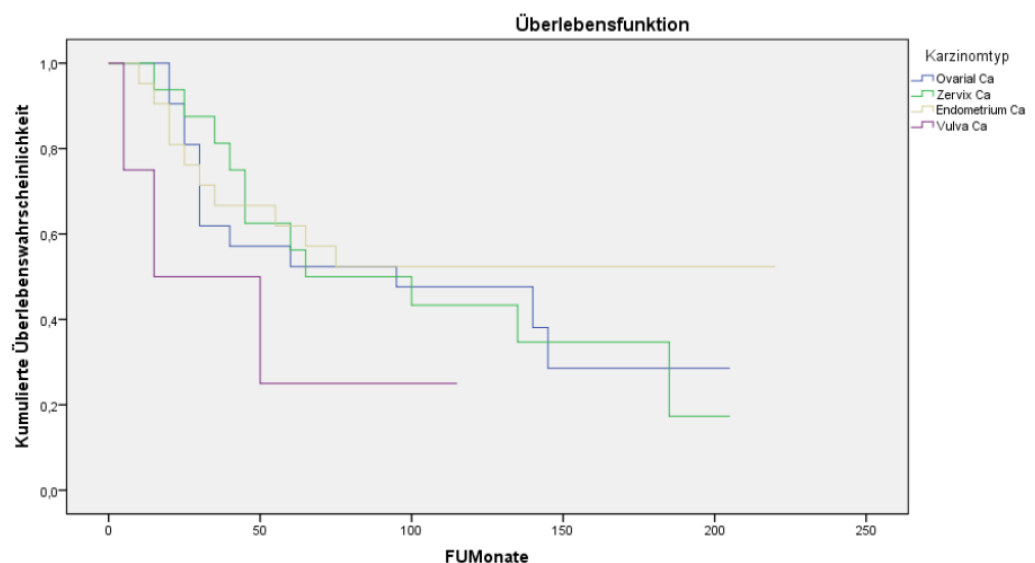


Abbildung 41: Tumorfreies Intervall im Vergleich (2006-2014)

Das OS des gesamten Patientenkollektivs ist in Abbildung 42 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zum Endpunkt der Nachbeobachtung im Mai 2020 waren 37 der 65 Patientinnen (56%) verstorben, 24 Patientinnen (37%) lebten. In 4 Fällen konnte die Überlebenszeit der Patientinnen auch durch Abfrage im Krebsregister Saarland nicht nachvollzogen werden. Dies kann beispielsweise an einem Wegzug der Patientinnen in ein anderes Bundesland mit anderer Krebsregister-Zuständigkeit gelegen haben.

Betrachtet man das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs so imponiert eine sich deutlich von den restlichen Karzinomentitäten abhebende Kurve für das Endometriumkarzinom. Dieses konnte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 215 Monaten aufweisen. Hingegen lag das mediane OS der Ovarial- und Zervixkarzinome mit jeweils 92,5 und 95 Monaten eng beieinander. Es lässt sich also schlussfolgern, dass Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine mindestens doppelt so lange Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den anderen Genitalkarzinomentitäten haben.



Kontrollgrößen erster Ordnung		Median der Zeit
Karzinomtyp	Ovarial Ca	92,50
	Zervix Ca	95,00
	Endometrium Ca	215,00
	Vulva Ca	45,00

Abbildung 42: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der Genitalkarzinome im Vergleich

Die hieraus entnommenen Werte für die 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten der Karzinomentitäten lassen sich aus Tabelle 5 ablesen:

	1-J-ÜL	3-J-ÜL	5-J-ÜL
Zervix-Ca	100 %	75%	56%
Ovarial-Ca	100%	57%	52%
Endometrium-Ca	91%	67%	62%
Vulva-Ca	75%	50%	25%

Tabelle 5: 1-,3-,5- Jahres-Überlebensraten der Genitalkarzinome im Vergleich

Als interessant stellte sich auch die gegenüberstellende Betrachtung von Patientinnen mit einem oder mehr als einem Rezidiv hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit dar. Es handelt sich hierbei zwar um ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p > 0.05$), dennoch lässt sich aus der Überlebenskurve ein Trend hinsichtlich eines reduzierten kumulierten Überlebens für Patientinnen mit mehr als einem Rezidiv ableiten (Abbildung 43).

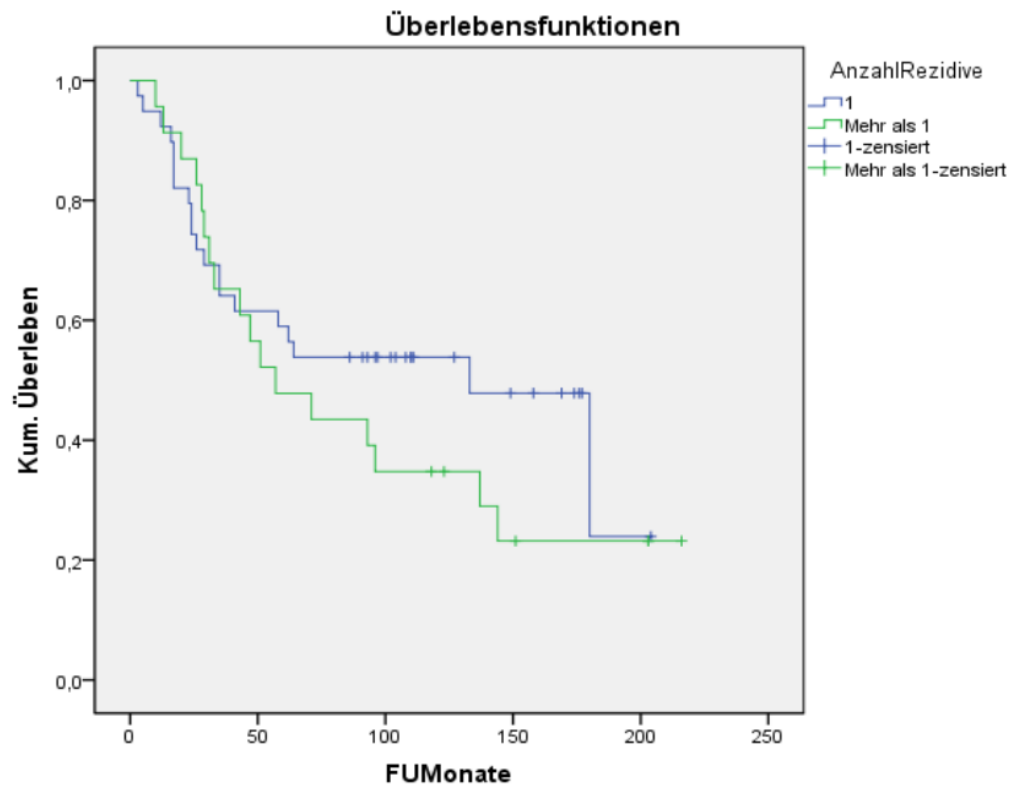
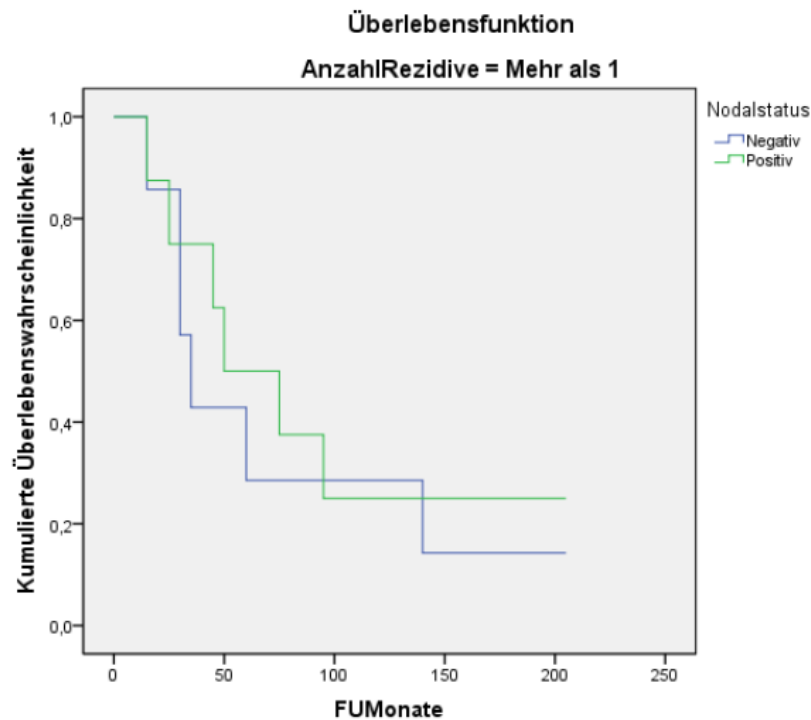


Abbildung 43: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Anzahl der Rezidive

Nahm man als unabhängige Variable den Faktor des Nodalstatus (positiv vs. negativ) hinzu, so ließ sich erkennen, dass Patientinnen mit einem Rezidiv und negativem Nodalstatus ein fast 4-fach so langes medianes Gesamtüberleben hatten im Vergleich zu jenen mit einem Rezidiv und positivem Nodalstatus.

Außerdem wurde deutlich, dass Patientinnen mit nur einem Rezidiv aber positivem Nodalstatus mit im Median 55 Monaten ein längeres Überleben aufwiesen als jene, die zwar einen negativen Nodalstatus hatten, jedoch mehr als 1 Rezidiv erlitten (medianes Überleben 32,5 Monate).

Kritisch betrachtet werden muss der Einzelfall einer Patientin mit mehr als einem Rezidiv und positivem Nodalstatus, welche ein Überleben von 70,0 Monaten aufwies.



Median der Überlebenszeit

	Kontrollgrößen		Median der Zeit
	II. Ordnung	I. Ordnung	
Anzahl der Rezidive	1	Nodalstatus Negativ	200,00
		Nodalstatus Positiv	55,00
Anzahl der Rezidive	Mehr als 1	Nodalstatus Negativ	32,50
		Nodalstatus Positiv	70,00

Abbildung 44: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidivanzahl und Nodalstatus

Weiterhin wurde Augenmerk auf das PFS in Bezug auf das OS gelegt.

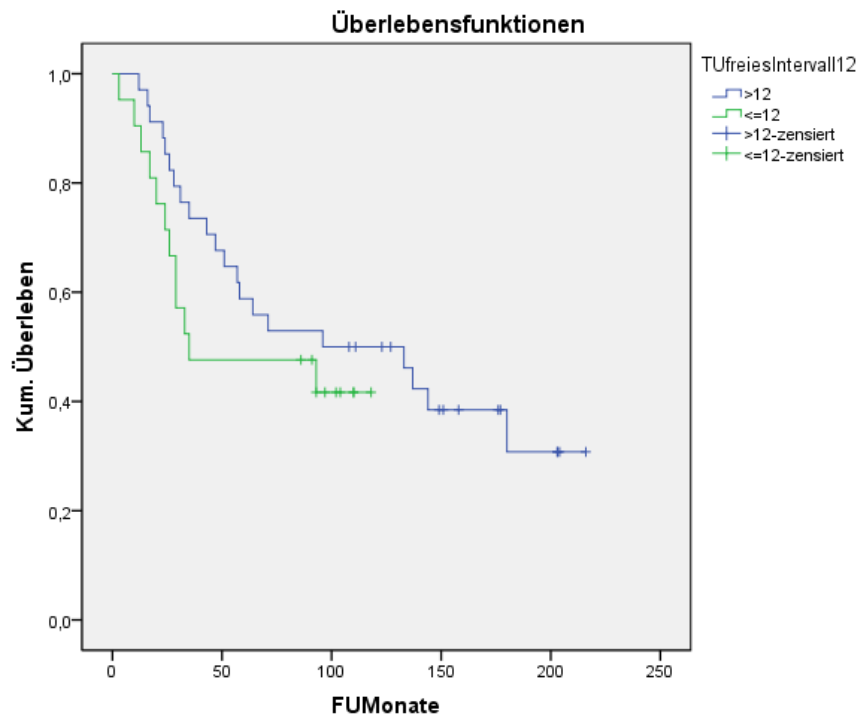


Abbildung 45: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS $>/\leq$ 12 Monaten

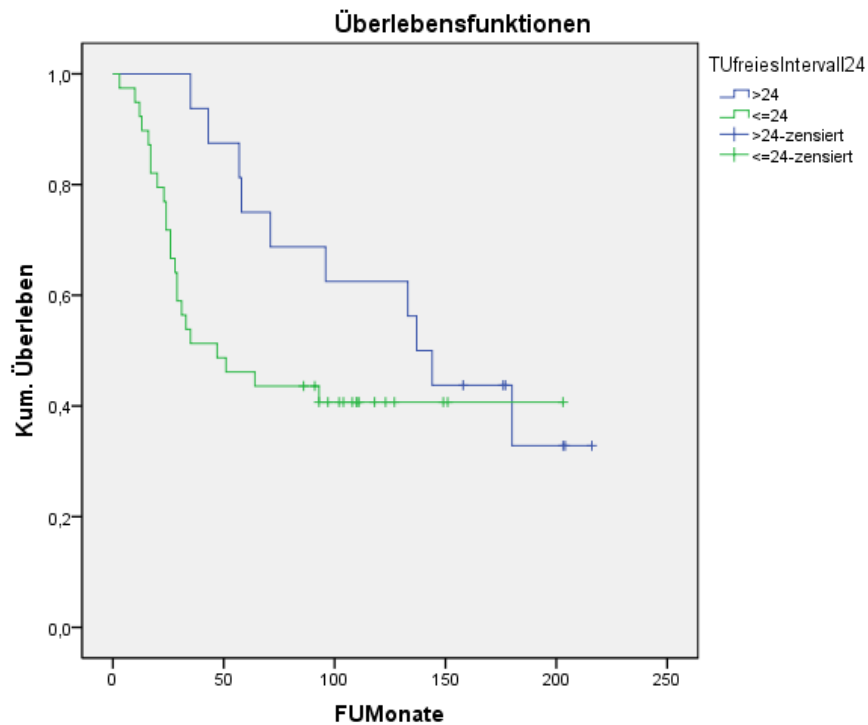
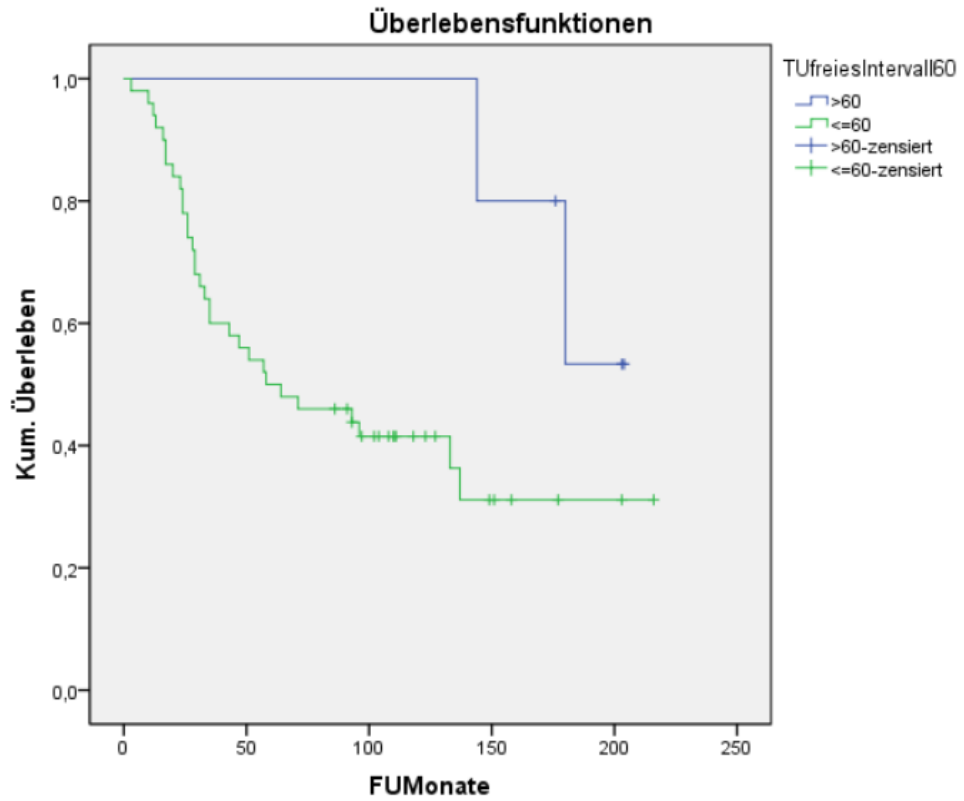


Abbildung 46: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS $>/\leq$ 24 Monaten

Hierbei lässt sich erkennen, dass Patientinnen mit einem PFS von >12 Monaten eine höhere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit haben als jene mit einem tumorfreien Intervall von ≤ 12 Monaten. Ebenso stellt sich dies für ein PFS von $>/\leq 24$ Monaten dar (Abbildungen 45 und 46).

Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Ergebnisse hier lediglich deskriptiv sind, da ein statistisch signifikantes Ergebnis, am ehesten auf dem Boden der geringen Patientenzahl, nicht imponiert.



Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,073	1	,080

Abbildung 47: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS >/<= 60 Monaten

Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von > 60 Monaten hatten eine deutlich höhere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patientinnen, welche innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose ein Rezidiv erlitten (p=0.08).

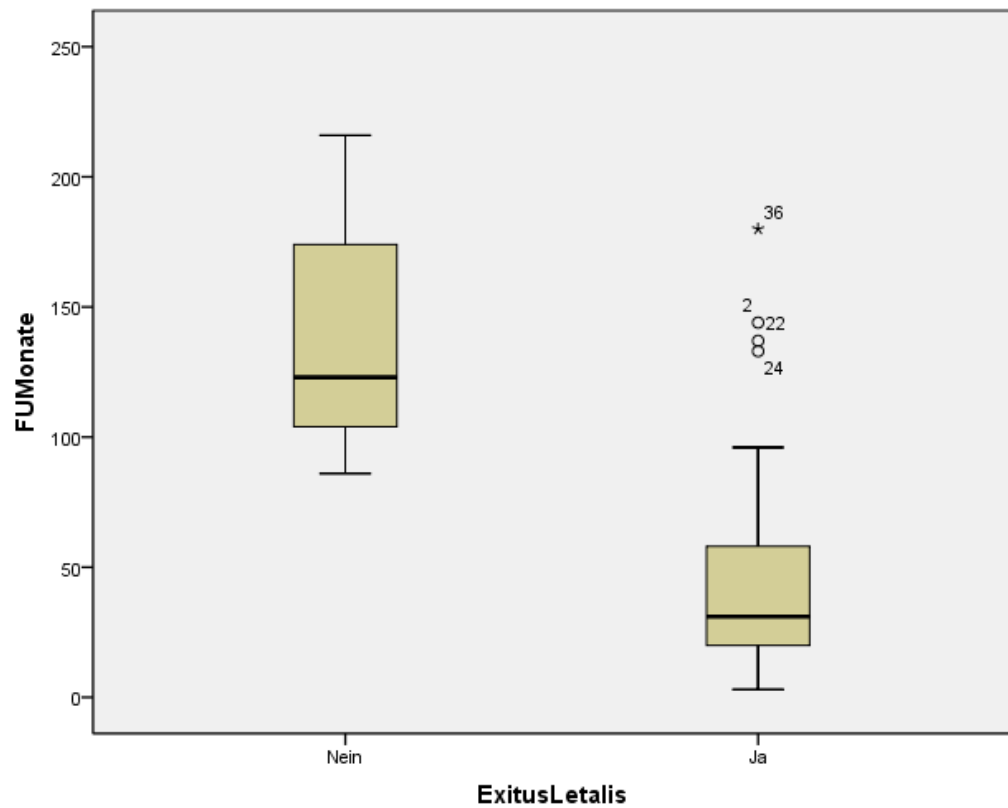


Abbildung 48: Follow-up des Patientenkollektivs bei Überleben oder Eintritt des Exitus letalis

Über alle Karzinomentitäten hinweg galt, dass wenn es zum Eintreten des Exitus letalis kam, eine Varianz des FU von 3 bis 180 Monaten (median 47 Monate) imponierte. Vernachlässigt man vereinzelte Ausreißer, lässt sich der Großteil des FU auf 3 bis 100 Monate beschränken.

Die 25 lebenden Patientinnen wiesen ein durchschnittliches FU von 144 Monaten bei einer Varianz von 86 bis 216 Monaten auf.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis getrennt nach den einzelnen Karzinomentitäten ist in den folgenden Abbildungen 49-51 visualisiert.

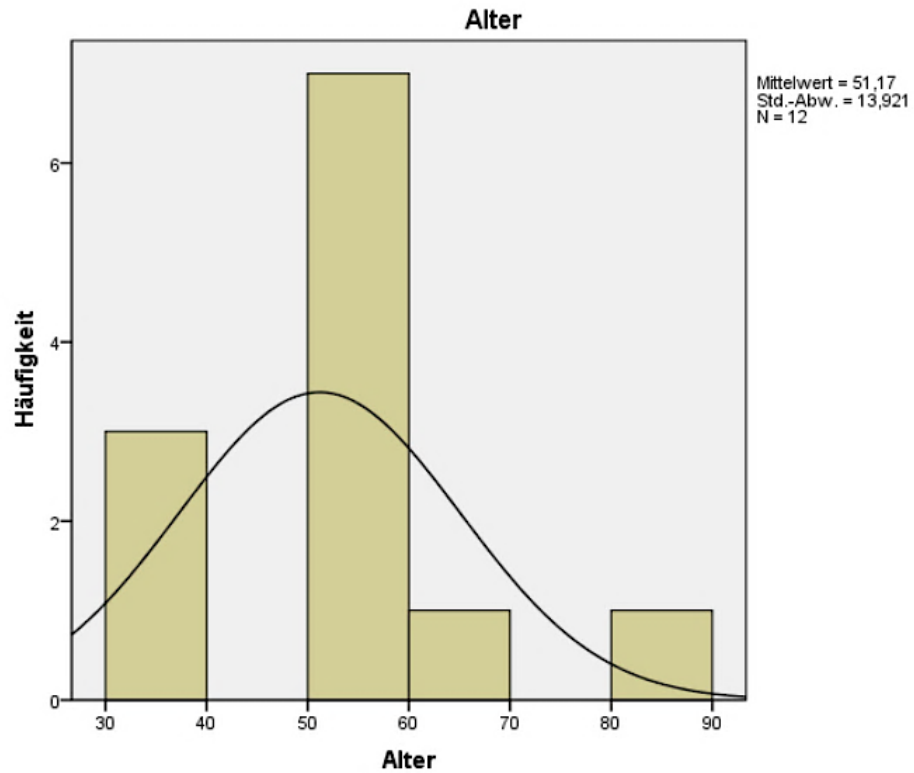


Abbildung 49: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Zervixkarzinompatientinnen)

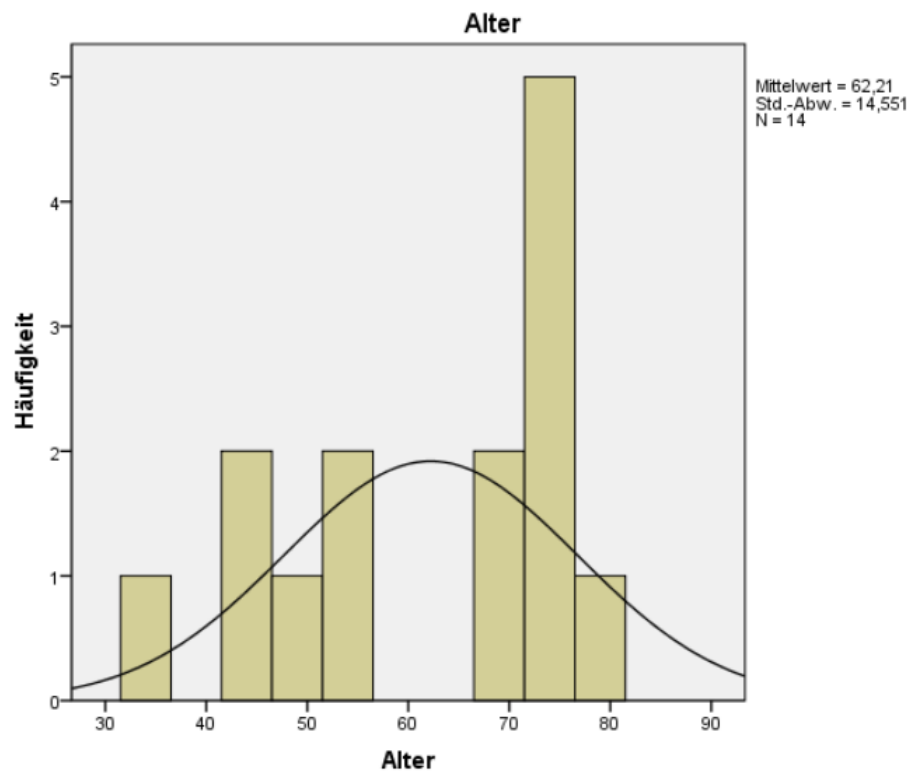


Abbildung 50: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Ovarialkarzinompatientinnen)

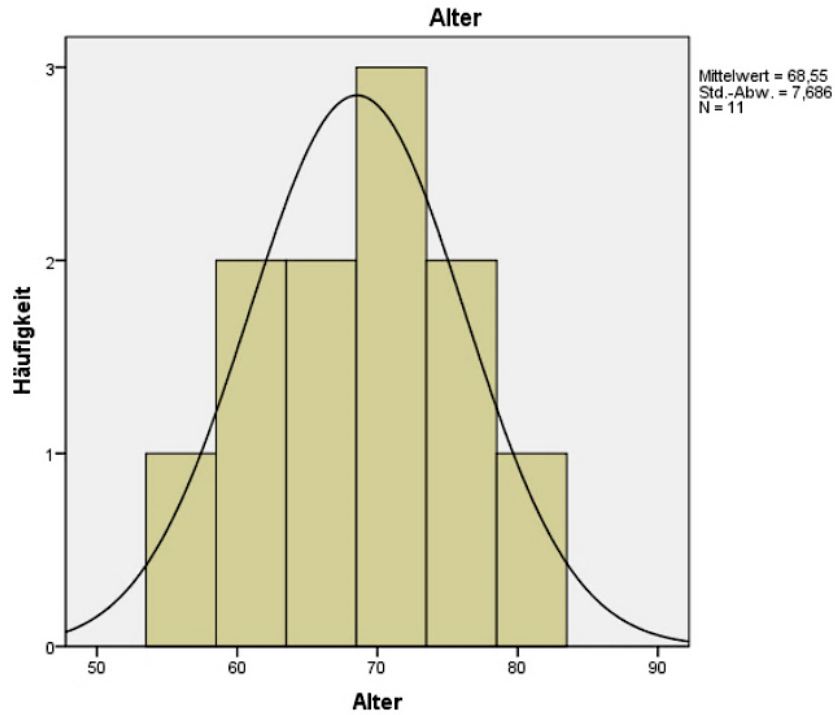


Abbildung 51: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Endometriumkarzinompatientinnen)

Betrachtete man isoliert die Überlebenszeit nach Versorgung des Rezidivs so betrug diese für das Gesamtkollektiv $\pm 60,3$ Monate (min 0, max. 189, SD 48,6). Dabei ließ sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 82,1%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 57,1% sowie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 49,1% errechnen.

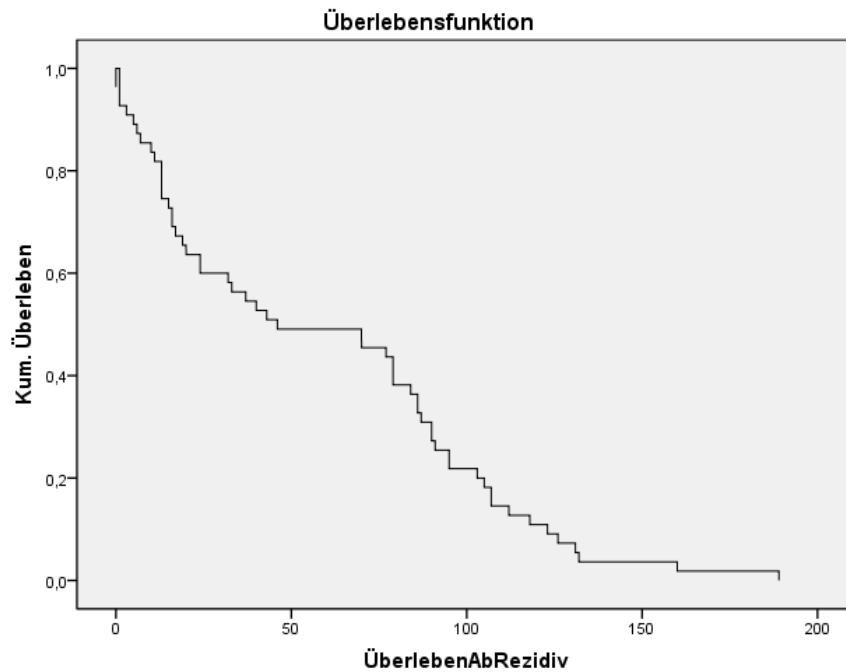


Abbildung 52: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Versorgung des Rezidivs (Gesamtkollektiv)

Teilt man die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Karzinomentität auf, so ließ sich zeigen, dass das Endometriumkarzinom mit median 65,9 Monaten dicht gefolgt vom Ovarialkarzinom mit median 65,8 Monaten eine längere Überlebenszeit nach Rezidiv aufwies als das Zervixkarzinom (median 52,5 Monate) und Vulvakarzinom (median 30,5 Monate).

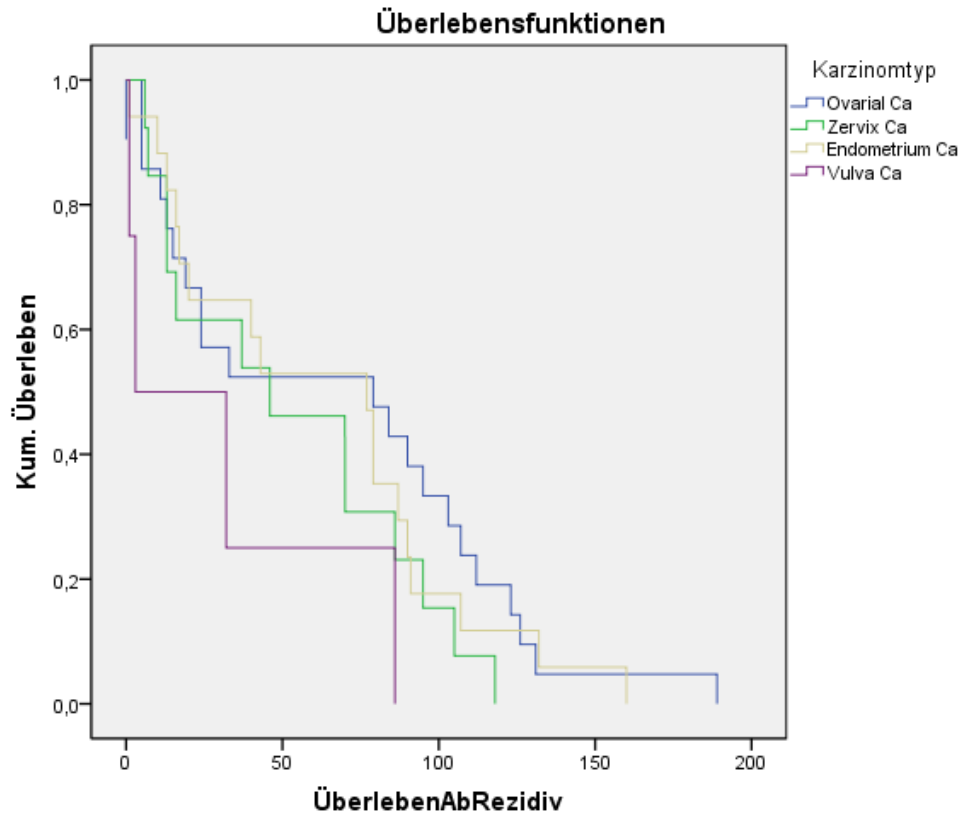


Abbildung 53: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Versorgung des Rezidivs nach Karzinomentität

Dies spiegelt sich auch in der Visualisierung der 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Versorgung des Rezidivs wieder (Tabelle 6):

	1-J-ÜR	3-J-ÜR	5-J-ÜR
<i>Gesamtkollektiv</i>	82,1%	57,1%	49,1%
<i>Zervixkarzinom</i>	83,3%	54,5%	45,5%
<i>Ovarialkarzinom</i>	100%	57,1%	52,4%
<i>Endometriumkarzinom</i>	88,9%	66,7%	55,6%
<i>Vulvakarzinom</i>	50,0%	25,0%	25,0%

Tabelle 6: 1-,3-,5-Jahres-Überlebensraten nach Versorgung des Rezidivs

5 DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse des 65 Patientinnen umfassenden Kollektivs wurden unter Betrachtung der aktuellen Studienlage, der aktuellen Leitlinien sowie der derzeit geltenden Therapiekonzepte kritisch beleuchtet.

Trotz des langen Untersuchungszeitraumes über 8 Jahre (2006-2014) konnten nur 65 Fälle generiert werden. Allein durch die Tatsache, dass nur Patientinnen, welche eine Rezidivsituation erlitten, in die Untersuchungsgruppe eingingen, sorgte für eine Aussaat an Fällen. Desweiteren mussten seltene Tumorentitäten wie Sarkome oder Tubenkarzinome aus der Auswertung ausgeschlossen werden, sodass das an sich schon geringe Patientenkollektiv der Genitalkarzinomrezidive eine weitere Reduktion erfuhr.

Ein Untersuchungskollektiv von 65 Patientinnen ist für die verschiedenen Fragestellungen nicht immer ausreichend und liefert deshalb häufig nur bedingt aussagekräftige Werte. Hierdurch sowie durch teilweise nur unvollständig vorliegende Datensätze sank die Power der vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse passen jedoch fast durchweg zur gängigen Literatur, sodass die dort aufgestellten Arbeitshypothesen zum Großteil bestätigt werden konnten. Neben einfachen Mittelwertberechnungen erfolgte auch eine hochwertige statistische Auswertung der Daten in Form von Kaplan-Meier-Kurven, Log-Rank-Tests und Sterbetafeln. Generell gilt es auch hier zu bedenken, dass ein Kollektiv von 65 Patientinnen für stratifizierte und multivariable Analysen der Überlebenszeit zu gering ist. Sinnvoll wäre daher die Durchführung einer ähnlichen, multizentrischen Studie mit Einschluss mehrerer Patientinnen, um ein erweitertes Patientenkollektiv und eine damit einhergehende größere Teststärke zu erzielen. Mithilfe des Cox-Modells ließe sich dann zusätzlich der Einfluss diverser Variablen zum Beispiel auf das PFS sowie OS untersuchen. Aus den Regressionskoeffizienten könnte dann eine adjustierte Hazard-Ratio als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet werden. Dies wäre im Rahmen diverser Fragestellungen auch in dieser Arbeit durchaus sinnvoll gewesen, gelang am vorliegenden Patientenkollektiv aufgrund der geringen Größe jedoch nicht. Ein Großkollektiv könnte hierzu allerdings weitere Erkenntnisse liefern.

Die nachfolgende Aufarbeitung und Diskussion der Ergebnisse wurde aufgrund der unterschiedlichen Empfehlungen und großen Heterogenität der Genitalkarzinome karzinomspezifisch getrennt dargestellt.

5.1 Zervixkarzinom

Das untersuchte Patientenkollektiv in der Sparte der Zervixkarzinome wies ein -im Vergleich zur aktuellen Literaturlage- niedrigeren Altersdurchschnitt (Median 48,5 Jahre, laut Literatur 53,0 Jahre [3]) auf.

Die Patientinnen erhielten trotz primärer operativer Versorgung (100% der Fälle) im Anschluss häufig eine adjuvante Radiochemotherapie (47%), und bestätigten damit die derzeit aktuellen Publikationen. Diese erbrachte in den vorliegenden Fällen jedoch keine Verlängerung des PFS (median 34,6 Monate). Somit bleibt zu diskutieren, ob zusätzlich zur operativen Versorgung eine adjuvante Therapie im Primärfall durchgeführt oder erst im Rezidivfall bewusst eingesetzt werden sollte.

Belegt werden konnte die Aussage, dass Rezidive vorwiegend innerhalb der ersten 3 Jahre nach Erstdiagnose auftreten. Bei den untersuchten Patientinnen fanden sich 65% innerhalb von 36 Monaten, 35% erlitten erst später ein Rezidiv. Wie Qui JT et al. [12] 2012 bereits zeigen konnten, fanden sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten lokoregionale Rezidive (58%), Fernmetastasen imponierten in nur 23% der Fälle. Entsprechend konnte die Literaturlage auch hier bestätigt werden.

Die als negativer Prädiktor bekannte Histologie des Adenokarzinoms konnte in der vorliegenden Arbeit eindeutig bestätigt werden. Die Fälle mit Adenokarzinom wiesen eine deutlich reduzierte PFS von median 17,3 Monaten auf. Vergleichsweise hierzu konnten die Plattenepithelkarzinome bei zusätzlich höherer Spannbreite ein medianes PFS von 53,2 Monaten erzielen (Abbildung 52).

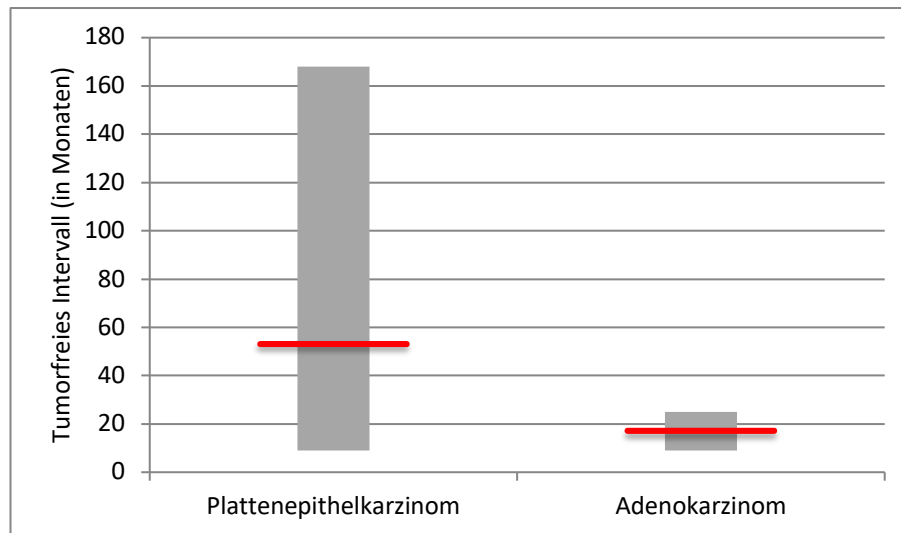


Abbildung 54: Histologie des Adenokarzinoms als negativer Prädiktor des Zervixkarzinoms

Die Prognoseverschlechterung bei nodal positiven Patientinnen konnte hingegen nicht belegt werden. Diese zeigten bei einem medianen PFS von 46,3 Monaten gegenüber den nodal negativen Patientinnen mit 35,3 Monaten sogar ein kontroverses Bild. Dieser Dissens beruht am ehesten auf dem kleinen Patientenkollektiv.

Bei bislang eher geringfügiger Literaturlage wurde hinsichtlich des Outcomes der Zervixkarzinomrezidive eine der größten Studien von Peiretti et al. (2012) durchgeführt [15].

Diese untersuchten studienübergreifend die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen, welche im Rezidivfall mittels Exenteration operativ versorgt wurden. Hierbei zeichnete sich über die letzten 20 Jahre eine 5-JÜR von 35,4% ab. Das in dieser Dissertation beleuchtete Kollektiv wies mit 56% eine höhere 5-JÜR auf. Bias könnten eine nicht immer exenterativ-operative Versorgung der Patientinnen sein, aber auch die Tatsache, dass die operative Versorgung in den letzten acht Jahren zunehmende Fortschritte erzielt hat. Hierdurch kommt es zu einer geringeren Komplikationsrate, woraus längere Überlebenszeiten generiert werden können. Interessant wäre hierzu eine Vergleichsstudie zum Überleben von Rezidiv-Patientinnen mit beziehungsweise ohne operative Versorgung sowie Radio- und/oder Chemotherapie. Diese könnte Erkenntnisse zum Outcome der unterschiedlichen Behandlungsstrategien liefern. Zu diesbezüglich wegweisenden Rückschlüssen bot das vorliegende Kollektiv jedoch keine ausreichende Größe.

5.2 Ovarialkarzinom

Die Sparte der Ovarialkarzinom-Patientinnen wies einen Altersdurchschnitt von median 61,3 Jahren auf und fügte sich damit in den Altersgipfel von 50-70 Jahren.

Die vermutlich hohe Mortalität der Karzinomentität aufgrund der zumeist erst späten Diagnosestellung konnte in den vorliegenden Fällen bestätigt werden. Nur eine Patientin wurde im FIGO Stadium Ic diagnostiziert, alle weiteren befanden sich mindestens in FIGO-Stadium III (Abbildung 53).

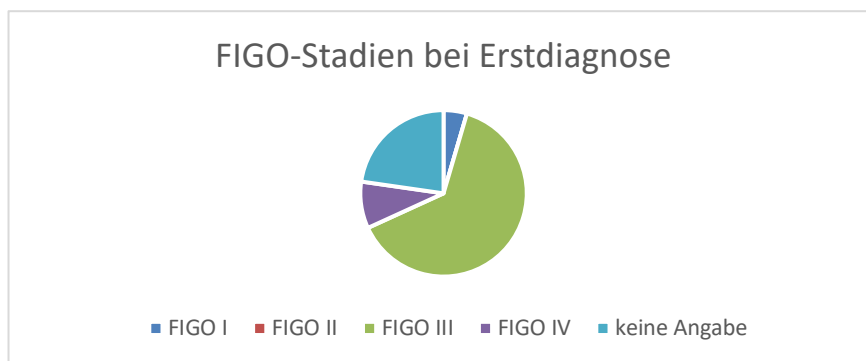


Abbildung 55: FIGO-Stadien der Ovarialkarzinompatientinnen bei Erstdiagnose (2006-2014)

Die laut S3-Leitlinie (Version 4.0, 2020) geltende Therapieempfehlung eines Tumordebulking sowie maximaler Zytoreduktion mittels Laparotomie im Primärfall wurde befolgt. Alle Patientinnen wurden initial operativ versorgt. Hierbei erfolgte in der Mehrzahl (59%) eine direkte Laparotomie, in 4 Fällen stieg man nach laparoskopischem Beginn auf eine Laparotomie um. Zwei Patientinnen erhielten jedoch eine rein laparoskopische Operation, woraus in einem Fall (hierbei erfolgte keine Lymphadenektomie) ein 5-monatiges PFS, im anderen Fall ein PFS von 59 Monaten resultierte. Die zwingende Indikation zur primären Laparotomie sollte demnach – bei zunehmender Optimierung der laparoskopischen Techniken- zukünftig kritisch hinterfragt werden, zumal sie mit einer erhöhten Komplikationsrate und verlängerter postoperativer Verweildauer einherging.

Im Großteil der Fälle (59%) wurde im Primärfall eine systemische Lymphadenektomie mit Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten beidseits durchgeführt. Nur 4 Patientinnen erfuhren keine LNE, was eine deutliche Reduktion des tumorfreien Intervalls auf 10,3 Monate zur Folge hatte.

Dies widerspricht der 2017 veröffentlichten LION-Studie, in welcher bei einem Kollektiv von 650 Patientinnen bahnbrechend belegt werden konnte, dass Patientinnen mit LNE keinen Vorteil hinsichtlich PFS oder OS gegenüber Patientinnen ohne LNE erlangen konnten [24]. Somit soll die systemische LNE zukünftig vermieden werden, was die vorliegende Arbeit vermutlich aufgrund der Größe des Patientenkollektivs nicht bestätigen kann.

Leitliniengerecht erfolgte in allen Fällen eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie. Patientinnen, die zusätzlich Gemcitabine oder Treosulfan erhalten hatten, konnten kein verlängertes progressionsfreies Intervall aufweisen.

Nach median 22,5 Monaten kam es zum Eintreten eines Rezidivs, was dem Durchschnitt der aktuellen Literaturlage entspricht. Nimmt man vergleichend die Desktop-III-Studie zur Hand liegt das mediane PFS im vorliegenden Patientenkollektiv sogar über dem der Gruppe nach kompletter Tumorresektion (21,5 Monate) [25].

Nur eine Patientin des Kollektivs lag unterhalb der 6-Monats-Grenze und entsprach demnach einem platinrefraktären Frührezidiv. Laut Literaturlage ist in diesen Fällen keine Operation angezeigt, da sich kein tumorfreies Operationsergebnis erreichen lässt. Außerdem ist eine erneute platinhaltige Chemotherapie fraglich. Im vorliegenden Fall wurde die Patientin entgegen dieser Aussagen sowohl operiert als auch im Anschluss einer erneuten Chemotherapie mit Cisplatin/Taxol sowie Avastin unterzogen. Hiernach lebte die Patientin noch für insgesamt 2 Jahre und lag somit deutlich über der in der Literatur für das Frührezidiv beschriebenen Gesamtüberlebenszeit von 40 Wochen (Tabelle 1). Hieran kann gezeigt werden, dass sowohl die Rezidivoperation als auch die erneute chemotherapeutische Versorgung bei diesen zum Teil jungen Patientinnen mit Frührezidiv eine Option darstellen könnten. Dies ist ein Dissens im Einzelfall, welcher möglicherweise einen Ausreißer darstellt. Der Fall und eventuell in der Literatur auftauchende ähnliche Cases könnten jedoch Grundlage für zukünftige kontrollierte klinische Studien sein, um bestenfalls eine positive Entwicklung bei der Behandlung des Frührezidivs anzuregen.

Der generelle Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom bleibt weiter zu erforschen. Diesbezüglich steht literaturtechnisch als harter Endpunkt auch noch das Gesamtüberleben der Patientinnen im Kollektiv der DESKTOP-III-Studie aus [25]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden bis auf zwei Patientinnen alle im Rezidivfall operativ versorgt. Das OS hiernach lag bei 92,5 Monaten. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes im Mai 2020 trat bei 13 Ovarialkarzinompatientinnen (59%) der Exitus letalis ein. Die 5-Jahres-Überlebensraten des Kollektivs fügten sich in die literaturtechnisch beschriebenen Bereiche. Mit 52% lag das Dissertationskollektiv sogar noch etwas oberhalb des vorbeschriebenen 5-J-ÜL von 40-45% in den Stadien FIGO III-IV [17]. Auch hier muss als Bias das kleine Patientenkollektiv berücksichtigt werden, welches jedoch erneut die Literaturlage bestätigen konnte.

Zusammenfassend betrachtet kann behauptet werden, dass die Therapieoptionen und ausgearbeiteten Standards eine zunehmende Verbesserung mit Verlängerung des tumorfreien Intervalls sowie Gesamtüberlebens erzielen können. Jedoch sind es vermutlich nur in geringem Maße die Therapiemodi, die es in Zukunft zu optimieren gilt. Vielmehr sollte Augenmerk auf die Früherkennung des Ovarialkarzinoms gelegt werden, da vorwiegend die erst späte Diagnosestellung in dann zumeist fortgeschrittenem Stadium die Prognose negativ beeinflusst. Aktuell liegt kein valides Verfahren vor, welches sich als reliables Instrument zur Diagnose im Frühstadium (FIGO I und II) eignet. In den USA erfolgt bereits die Untersuchung erster Biomarker-Test (u.a. OVA1™), welche zusammen mit der klinischen Einschätzung Sensitivitätsraten von 95,3% erzielen konnten. Dabei identifizierte der Kombinationstest 85% der Frühkarzinome, die der klinischen Einschätzung entgangen waren, 78% der Frühkarzinome, die der CA125-gestützten Diagnostik entgangen waren, und 65% der Frühkarzinome, die den Leitlinienkriterien entgangen waren [46]. Somit bietet sich sicherlich ein Ansatzpunkt, welchen es zwar zu optimieren gilt, der jedoch Hoffnung auf zukünftig wegweisende Frühdiagnostik macht.

5.3 Endometriumkarzinom

Das Patientenkollektiv des Karzinoms mit der höchsten Inzidenz wies ein medianes Lebensalter bei Erstdiagnose von 67,8 Jahren auf und lag dabei etwas unterhalb des literaturtechnisch beschriebenen Altersgipfels von 75-80 Jahren.

In 86% der Fälle hielt man sich im Primärfall an die Empfehlung der operativen Versorgung mit Hysterektomie und Adnexektomie beidseits. Bei zwei Patientinnen (9%) wurde nur eine einseitige Adnexektomie durchgeführt. Eine Patientin war ausschließlich hysterektomiert worden, was eine Reduktion des tumorfreien Intervalls auf 12 Monate (anstatt median 21,8 Monaten) zur Folge hatte.

Ab FIGO Stadium IB empfiehlt sich außerdem die Durchführung einer systemischen Lymphadenektomie. Diese wurde in 12 Fällen (55%) durchgeführt, bei 3 Patientinnen sah man hiervon ab, bei 7 Patientinnen war hierüber aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussage möglich. Die Patientinnen, bei denen keine Entfernung der Lymphknoten vorgenommen wurde, wiesen ein reduziertes medianes tumorfreies Intervall von 15 Monaten auf, sodass auch hier die Wichtigkeit der begleitenden LNE aufgezeigt werden konnte.

Die leitliniengerechte perkutane Radiatio ab FIGO-Stadium III erfolgte in allen Fällen. Die Option einer Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel ab Stadium II wurde bei einer Patientin wahrgenommen. Diese erbrachte jedoch mit einem PFS von \pm 12 Monaten keine Prognoseverbesserung hinsichtlich der anderen Therapieoptionen.

Aus der Literaturrecherche konnte ein Auftreten der Rezidive vorwiegend innerhalb von drei Jahren nach Erstdiagnose abgelesen werden [29,30,31]. Dies bestätigte das vorliegende Patientenkollektiv. Über 86% der Patientinnen erlitten ein Rezidiv innerhalb von 36 Monaten. Dabei fielen bei 9 Patientinnen (41%) isolierte Rezidive am Scheidenstumpf auf, in 9 Fällen waren Peritoneum, kleines Becken, Dünndarm oder Blase betroffen. In 4 Fällen konnte hierüber keine Aussage getätigt werden. Fernmetastasen imponierten wenn dann erst im Re-Rezidivfall. Dies widerlegt die Publikationen, in denen ein Verteilungsmuster von 17% Vagina, 32% Becken und 51% Fernmetastasen beschrieben war.

Von den 9 Fällen mit Scheidenstumpfrezidiven hatte in der Primärsituation nur eine Patientin eine Radiatio erhalten, während 5 Patientinnen ohne adjuvante Therapie blieben. Diese erhielten dann im Rezidivfall alle die angezeigte Radiatio. Für das Gesamtkollektiv ergab sich schlussendlich ein medianes OS von 215,0 Monaten ergab. Am Ende des Beobachtungszeitraumes im Mai 2020 waren 11 von 22 Patientinnen (50%) verstorben. Da es sich um ein Mischkollektiv mit vaginalen, Beckenwandrezidiven und Fernmetastasen handelte kann die 3- Jahres- (67%) und 5-Jahres-Überlebensrate (62%) als literaturtechnisch passend gewertet werden [30]. Insgesamt lag das 5-J-ÜL deutlich über dem der restlichen Karzinomentitäten.

Generell ließ sich erkennen, dass die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinomrezidivs breit gefächert ist. Von unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen über eine Radiatio bis hin zur Option der Aromataseinhibitoren wie Letrozol ergaben sich die unterschiedlichsten Konzepte. Ein klarer Überlebensvorteil konnte für keine Therapieoption ausgearbeitet werden, was mitunter jedoch auch auf der geringen Größe des Patientenkollektivs beruht. Dies spricht für die Wichtigkeit dieses weiter zu optimierenden Bereiches, um unter konkret definierten Therapiekonzepten für die Zukunft wegweisende Behandlungsstandards ausarbeiten zu können.

6 ANHANG

6.1. Erhebungsbogen

	Fragestellung	Antwortmöglichkeit
Daten der Patientinnen		
1	Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter (Jahre), Größe (cm), Gewicht (kg), BMI	
2	Rauchen	0 = nein 1 = ja 2 = ehemalig x = keine Angabe
3	Komorbiditäten	1 = Diabetes mellitus 2 = Tiefe Beinvenenthrombose 3 = Herzinsuffizienz 4 = Arterielle Hypertonie 5 = Hypothyreose 6 = Apoplex 7 = COPD 8 = psychiatrisches Krankheitsbild 9 = Hepatitis 10 = Vorhofflimmern 11 = Asthma bronchiale 12 = Adipositas 13 = Bronchialkarzinom 14 = Mammakarzinom 15 = Pneumonie 16 = septischer Schock 17 = Niereninsuffizienz 18 = Endometriose 19 = Uterus myomatosus 20 = Colonkarzinom 21 = Urothel-Ca 22 = Cholezystolithiasis 23 = Rektumkarzinom 24 = Immunozytom

		<p>25 = Lungenembolie</p> <p>26 = malignes Melanom</p> <p>27 = Epilepsie</p>
Primärsituation - Karzinomdifferenzierung		
4	Karzinomtyp	<p>1 = Ovarialkarzinom</p> <p>2 = Zervixkarzinom</p> <p>3 = Endometriumkarzinom</p> <p>4 = Vulvakarzinom</p> <p>5 = malignes Melanom Vulva</p> <p>6 = Melanom Scheide</p> <p>7 = Uterussarkom</p> <p>8 = Karzinosarkom Corpus uteri</p> <p>9 = Tubenkarzinom</p> <p>10 = Leiomyosarkom</p> <p>11 = Borderlinekarzinom</p> <p>12 = Pseudomyxoma peritonei</p> <p>13 = Lymphom</p> <p>14 = Karzinosarkom Müller Misch tumor</p>
5	Histologie	<p>1 = Adenokarzinom</p> <p>2 = Plattenepithelkarzinom</p> <p>3 = Müller Misch tumor</p> <p>4 = sonstige</p>
6	TNM-Klassifikation	
7	FIGO-Stadium	
Primärsituation - Versorgungsstrategie		
8	Operationsdatum	
9	Operateur	<p>0 = extern</p> <p>1 = Schmidt</p> <p>2 = Promnik</p> <p>3 = Friedrich</p> <p>4 = Ertan</p> <p>5 = Baum</p> <p>6 = Juhasz-Böss</p> <p>7 = Solomayer</p> <p>8 = Deryal</p> <p>9 = Moussavian</p> <p>10 = Rody</p>

		<p>11 = Breitbach</p> <p>12 = Nels</p>
10	Operationsumfang	<p>1 = Hysterektomie</p> <p>2 = Adnexektomie einseitig</p> <p>3 = Adnexektomie beidseits</p> <p>4 = Omentektomie partiell</p> <p>5 = Omentektomie komplett</p> <p>6 = Deperitonealisierung partiell</p> <p>7 = Deperitonealisierung komplett</p> <p>8 = Dünndarmteilresektion</p> <p>9 = Rektumresektion</p> <p>10 = Ileozökalresektion</p> <p>11 = Tumordebuling</p> <p>12 = Appendektomie</p> <p>13 = Ovarektomie</p> <p>14 = Vulvektomie</p> <p>15 = totale Kolpektomie</p> <p>16= Sigmaresektion</p> <p>17= Anlage Ileostoma</p> <p>18 = Adhäsiolyse</p> <p>19= Splenektomie</p> <p>20 = Blasenteilresektion</p> <p>21 = Ileumteilresektion</p> <p>22 = Cholezystektomie</p> <p>23 = Hemikolektomie rechts</p> <p>24 = Hemikolektomie links</p> <p>25 = Kolektomie</p> <p>26 = Scheidenmanschette</p> <p>27 = Ureterteilresektion</p> <p>28 = Anlage Anus praeter</p> <p>29 = Tumorexstirpation</p> <p>30 = Zystostomie</p> <p>31 = Psoas-Hitch mit Ureterneuimplantation</p> <p>32 = subtotale Kolektomie</p> <p>33 = Nephrektomie</p> <p>34 = totale Kolpektomie</p> <p>35 = Metastasenresektion</p>

		<p>36 = Zystektomie</p> <p>37 = vordere Exenteration</p> <p>38 = Anlage Ileum-Conduit</p> <p>39 = subtotale Kolpektomie</p> <p>40 = Zervixstumpfexstirpation</p> <p>41 = Jejunotransversostomie</p> <p>42 = Urethrektomie</p> <p>43 = Anlage Deszendostoma</p> <p>44 = Zystofixanlage</p> <p>45 = Hemivulvektomie</p> <p>46 = Urethrateilresektion</p> <p>47 = Schwenklappenplastik</p> <p>48 = hintere Vulvektomie</p> <p>49 = Rektummuskulaturresektion</p> <p>50 = hintere Exenteration</p> <p>51 = Lebersegmentresektion</p> <p>52 = Neovagina</p> <p>53 = Aszitesdrainage</p> <p>x = keine Angabe</p>
11	Zugangsweg primär	<p>1 = Laparoskopie</p> <p>2 = Laparotomie</p> <p>3 = vaginal</p>
12	Konservion (LSK → LAP)	<p>0 = nein</p> <p>1 = ja</p>
13	Lymphonodektomie	<p>0 = keine</p> <p>1 = pelvin rechts</p> <p>2 = pelvin links</p> <p>3 = pelvin beidseits</p> <p>4 = paraaortal rechts</p> <p>5 = paraaortal links</p> <p>6 = paraaortal beidseits</p> <p>7 = infragastral</p> <p>8 = inguinal rechts</p> <p>9 = inguinal links</p> <p>10 = inguinal beidseits</p> <p>11 = parailiacal rechts</p> <p>12 = parailiacal links</p>

		13 = parailiacal beidseits 14 = mesenterial 15 = paracaval 16 = interaortocaval 17 = retroperitoneal x = keine Angabe
14	OP-Dauer (min), Blutverlust (ml), post-OP-Verweildauer (d), Verweildauer ITS (d)	
15	Weitere Therapie	0 = keine 1 = Radiotherapie 2 = Chemotherapie 3 = Radiochemotherapie x = keine Angabe
Rezidivsituation – Überblick		
16	Anzahl der Rezidive	
17	Lokalisation	
18	Wie diagnostiziert?	1 = Klinik 2 = Sonographie 3 = Röntgen 4 = CT 5 = MRT x = keine Angabe
Rezidivsituation - Versorgungsstrategie		
19	Operationsdatum, Operateur, Operationsumfang	Siehe oben
20	Intraoperative Zytologie	0 = negativ 1 = positiv 2 = nicht auswertbar (klein repräsentatives Material) 3 = nicht durchgeführt x = keine Angabe
21	Zugangsweg primär, Konversion (LSK→LAP), Lymphonodektomie	Siehe oben

22	Lymphknoten positiv	0 = nein 1 = ja x = keine Angabe
23	Abbruch OP	0 = nein 1 = ja x = keine Angabe
24	OP-Dauer (min), Blutverlust (ml), post-OP-Verweildauer (d), Verweildauer ITS (d)	
25	Hb prä-OP/post-OP (g/dl)	
26	Postoperative Antibiose	
27	Weitere Therapie	0 = keine 1 = Radiotherapie 2 = Chemotherapie 3 = Radiochemotherapie x = keine Angabe
Komplikationen		
28	Thrombose, Embolie, Peritonitis, Ileus, Anastomoseninsuffizienz, Fistelbildung, Abszessbildung, pulmonale Insuffizienz, kardiale Insuffizienz, Pleuraerguss, Aszites	0 = nein 1 = ja x = keine Angabe
Überblick		
29	Tumorfrees Intervall (Monate)	
30	Exitus letalis	
31	Überlebenszeit (Monate)	

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Zugriff 21.01.2020, 09.00 Uhr
2. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Zugriff 21.01.2020, 09.15 Uhr
3. RKI. Krebs in Deutschland 2009/10. 2013; Available from:
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F.2_cid372?__blob=publicationFile., Zugriff am 21.02.2020 10.15 Uhr
4. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Zugriff am 21.01.2020, 09.30 Uhr
5. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf, AMWF-Leitlinie, Seite 33
6. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Seite 59
7. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Seite 61
8. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Seite 63
9. M. Mangler,¹ N. Zech,² A. Schneider,² C. Köhler,² and S. Marnitz³ (2013), Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 – Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals, Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Mar; 73(3): 227–238

10. Rose PG¹, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. (2011), Outcome of stage IVA cervical cancer patients with disease limited to the pelvis in the era of chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study., *Gynecol Oncol.* 2011 Jun 1;121(3):542-5.
11. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. (2006), Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer., *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
12. Qiu JT¹, Abdullah NA, Chou HH, Lin CT, Jung SM, Wang CC, Chen MY, Huang KG, Chang TC, Lai CH. (2012), Outcomes and prognosis of patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy., *Gynecol Oncol.* 2012 Dec;127(3):472-7.
13. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Donnerstag/15_Fleisch_State_of_the_Art_2013_final.pdf, Zugriff 07.12.2018, 13.30 Uhr
14. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*, Seite 80, Tabelle 4.14.
15. Peiretti M¹, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A., (2012), Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature., *Surg Oncol.* 2012 Jun;21(2):e59-66.
16. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Zugriff 21.01.2020, 09.30 Uhr
17. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*, Seite 90, Tabelle 5.3.
18. Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink, Ossi Köchli (Hrsg.), *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*, S. 94, Tabelle 5.8.

19. Idris T., Benedicic C., Kurschel-Lackner S., Heydar-Fadai M., Walsberger K., Petru E.: ,(2011), Rezidiv beim Ovarialkarzinom: Präliminäre Ergebnisse bei 382 Patientinnen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde ; Mai 25-28,2011; Erlangen, Deutschland.
20. M K B Parmar, J A Ledermann, N Colombo, A du Bois, J-F Delaloye, G B Kristensen, S Wheeler, A M Swart, W Qian, V Torri, I Floriani, G Jayson, A Lamont, C Tropé, ICON and AGO Collaborators; (2003), Paclitaxel Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Conventional Platinum-Based Chemotherapy in Women With Relapsed Ovarian Cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 Trial; Lancet; 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
21. Philipp Harter, Andreas du Bois, Maik Hahmann, Annette Hasenburg, Alexander Burges, Sibylle Loibl, Martina Gropp, Jens Huober, Daniel Fink, Willibald Schröder, Karsten Muenstedt, Barbara Schmalfeldt, Guenter Emons, Jacobus Pfisterer, Kerstin Wollschlaeger, Hans-Gerd Meerpohl, Georg-Peter Breitbach, Berno Tanner, Jalid Sehouli, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group, (2006), Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial, Ann Surg Oncol., 2006 Dec;13(12):1702-10.
22. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/ppt/Vorträge_06.04.17/Vorträge_08.04.2017/10_Operative_Studien.pdf, Zugriff 10.12.2018, 09.30 Uhr
23. Harter, P; Sehouli, J; Reuss, A; Hasenburg, A; Scambia, G; Cibula, D; Mahner, S; Vergote, I; Reinthaller, A; Burges, A; Hanker, L; Polcher, M; Kurzeder, C; Canzler, U; Petry, KU; Obermair, A; Petru, E; Schmalfeldt, B; Lorusso, D; du Bois,(2011), A Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A Project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO
INT J GYNECOL CANCER. 2011; 21(2): 289-295.

24. Harter, P., et al., LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. 2017, American Society of Clinical Oncology.
25. Du Bois, A., et al., Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. 2017, American Society of Clinical Oncology.
26. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Zugriff 10.12.2018, 09.40 Uhr
27. <http://www.ago-manual.at/inhalt/v-endometriumkarzinom/51-epidemiologie-und-aetiologie/>, Zugriff 10.12.2018, 10.20 Uhr
28. <http://www.ago-manual.at/inhalt/v-endometriumkarzinom/54-diagnostik/>, Zugriff 10.12.2018, 10.20 Uhr
29. Fung-Kee-Fung M¹, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group., (2006), Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review., *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):520-9. Epub 2006 Mar 23.
30. Gadducci A¹, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR., (2000), An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer., *Anticancer Res.* 2000 May-Jun;20(3B):1977-84.
31. Smith CJ¹, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, Obermair A. , (2007), Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer., *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):124-9. Epub 2007 Jul 25.
32. Creutzberg CL¹, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group., (2003), Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial., *Gynecol Oncol.* 2003 May;89(2):201-9.

33. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/ppt/Vorträge_06.04.17/8_Therapie_bei_Rezidiv_und_Metastasen.pdf, Zugriff 11.12.2018, 11.25 Uhr
34. Chiantera V¹, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Gallotta V, Margariti AP, Parazzini F, Scambia G, Schneider A, Vercellino GF, (2014), Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients., *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jun;24(5):880-4
35. Vale CL¹, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR., (2012), Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma., *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD003915.
36. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Valea FA, Wyse E, Yashar CM, McMillian N, Scavone J., (2017), Vulvar Cancer, Version 1.2017, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):92-120
37. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf Seite 16, Zugriff 12.12.2018, 10.40 Uhr
38. Robert-Koch-Institut, Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C51, Deutschland 1999-2014/2015
39. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf Seite 32/33, Zugriff 21.01.2020, 10.15 Uhr
40. Wittekind, C. and H. Meyer, (2010), *UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren*, ed. UICC. 2010, Weinheim: Wiley-Blackwell.

41. van der Velden, J., et al., (1995), Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer*, 1995. 75(12): p. 2885-90.
42. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/vulva-vagina/s2k_leitlinie_vulvakarzinom.pdf, Zugriff 12.12.2018, 10.40 Uhr
43. Chakalova G¹, Karagiozov A., (1993), The surgical management of recurrent carcinoma of the vulva., *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993;14(4):318-22
44. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf, Zugriff 10.12.2018, 11.05 Uhr
45. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf, Zugriff 10.12.2018, 11.15 Uhr
46. <https://www.thieme.de/de/gynaekologie-und-geburtshilfe/testverfahren-fruehdiagnose-ovarialkarzinom-61211.htm>, Zugriff 21.01.2020, 13.25 Uhr

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-JÜR	5- Jahres- Überlebensrate
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA1/2	breast cancer 1/2 Gene
CA125	cancer antigen 125
CIN	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnosen
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
Hb	Hämoglobinwert (in g/dl)
HE	Hysterektomie
HPV	human papilloma virus
IORT	Intraoperative Radiation Therapie
LAP	Laparotomie
LEER	Laterally Extended Endopelvic Resection
LNE	Lymphadenektomie
LSK	Laparoskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PAP-Zytologie	Papanicolaou Zytologie
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
RCT	Radiochemotherapie

TÜL	Tumorfrees Überleben
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ovarialkarzinom-Rezidiv-Typen in der Gegenüberstellung.....	27
Tabelle 2: Überblick über die wichtigsten Parameter in der Primärsituation.....	40
Tabelle 3: Überblick über die wichtigsten Parameter in der Rezidivsituation.....	40
Tabelle 4: Nodalstatus der Genitalkarzinompatientinnen im Vergleich.....	51
Tabelle 5: 1-,3-,5- Jahres-Überlebensraten der Genitalkarzinome im Vergleich...	63
Tabelle 6: 1-,3-,5-Jahres-Überlebensraten nach Versorgung des Rezidivs	70

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Inzidenz der Genitalkarzinome im Vergleich..... 11

Abbildung 2: Mortalität der Genitalkarzinome im Überblick..... 12

Abbildung 3: Inzidenz des Zervixkarzinoms in den Jahren 2006-2014..... 15

Abbildung 4: PAP-Zytologie nach der Münchner Nomenklatur..... 16

Abbildung 5: Diagnostik des Zervixkarzinoms..... 17

Abbildung 6: Primäre Therapie im FIGO Stadium IVa,
Mangler et al., Geburtshilfe Frauenheilkunde 2013..... 18

Abbildung 7: Rezidivmuster nach radikaler Hysterektomie,
Qui JT et al., Gynecol. Oncology 2012..... 19

Abbildung 8: Behandlungsoptionen des Zervixkarzinomrezidivs..... 19

Abbildung 9: Übersicht der Behandlungsoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv
nach Lokalisation..... 20

Abbildung 10: Pelvine Exenterationen – Ergebnisse der Serien der letzten
20 Jahre, Peiretti et al., Surg Onc. 2012..... 21

Abbildung 11: Mortalität der Genitalkarzinome im Überblick..... 22

Abbildung 12: Inzidenz und 5-JÜR des Ovarialkarzinoms anhand des
TNM-/FIGO-Stadiums..... 24

Abbildung 13: Operative Therapie des Ovarialkarzinoms nach FIGO-Stadium.... 25

Abbildung 14: DESKTOP-I-Studie, Benefit von OP nur bei kompletter Resektion 28

Abbildung 15: PFS nach chirurgischem Ergebnis in der DESKTOP III-Studie 29

Abbildung 16: Inzidenzrate des Endometriumkarzinoms in Deutschland
pro Jahr (2006-2014)..... 30

Abbildung 17: Gegenüberstellung der Endometriumkarzinom-Typen..... 31

Abbildung 18: TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms..... 32

Abbildung 19: Häufigste Rezidivsymptome bei n=286 rezidierte
Endometriumkarzinom- Patientinnen..... 33

Abbildung 20: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Vulvakarzinoms in den Jahren 1999-2015.....	34
Abbildung 21: TNM- und FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms.....	36
Abbildung 22: Altersverteilung der Genitalkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014).....	43
Abbildung 23: Altersverteilung der Zervixkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014).....	44
Abbildung 24: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Zervixkarzinom).....	45
Abbildung 25: Altersverteilung der Ovarialkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014).....	46
Abbildung 26: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Ovarialkarzinom).....	47
Abbildung 27: Altersverteilung der Endometriumkarzinom-Rezidiv-Patientinnen des Kollektivs (2006-2014).....	48
Abbildung 28: postoperative Resektionssituation im Primärfall (Endometriumkarzinom).....	49
Abbildung 29: Operationsformen der Genitalkarzinome im Vergleich	51
Abbildung 30: Nodalstatus der Karzinomentitäten in der Primärsituation im Vergleich.....	52
Abbildung 31: Operationsdauer der Genitalkarzinome im Vergleich.....	52
Abbildung 32: Gegenüberstellung der postoperativen Resektionssituationen.....	53
Abbildung 33: Verteilungsmuster der Zervixkarzinomrezidive des Patientenkollektivs (2006-2014).....	53
Abbildung 34: Tumorfrees Intervall der Zervixkarzinome (2006-2014).....	54
Abbildung 35: Übersicht der Rezidivlokalisierung der Ovarialkarzinom- patientinnen.....	55
Abbildung 36: Tumorfrees Intervall der Ovarialkarzinome (2006-2014).....	56

Abbildung 37: Operative Eingriffe im Rezidivfall des Ovarialkarzinoms (2006-2014).....	57
Abbildung 38: Tumorfreies Intervall der Endometriumkarzinome (2006-2014)....	58
Abbildung 39: Operative Eingriffe im Rezidivfall des Endometriumkarzinoms (2006-2014).....	59
Abbildung 40: Rezidivsituationen der Genitalkarzinome im Vergleich (2006-2014).....	61
Abbildung 41: Tumorfreies Intervall im Vergleich (2006-2014).....	61
Abbildung 42: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der Genitalkarzinome im Vergleich.....	62
Abbildung 43: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Anzahl der Rezidive.....	63
Abbildung 44: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidivanzahl und Nodalstatus.....	64
Abbildung 45: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS \geq 12 Monaten.....	65
Abbildung 46: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS \geq 24 Monaten.....	65
Abbildung 47: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem PFS \geq 60 Monaten.....	66
Abbildung 48: Follow-up des Patientenkollektivs bei Überleben oder Eintritt des Exitus letalis.....	67
Abbildung 49: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Zervixkarzinompatientinnen).....	68
Abbildung 50: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Ovarialkarzinompatientinnen).....	68
Abbildung 51: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Exitus letalis (Endometriumkarzinompatientinnen).....	69

Abbildung 52: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Versorgung des Rezidivs (Gesamtkollektiv).....	69
Abbildung 53: kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Versorgung des Rezidivs nach Karzinomentität	70
Abbildung 54: Histologie des Adenokarzinoms als negativer Prädiktor des Zervixkarzinoms.....	73
Abbildung 55: FIGO-Stadien der Ovarialkarzinompatientinnen bei Erstdiagnose (2006-2014).....	74

11 DANKSAGUNG

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Deshalb möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank nachstehenden Menschen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung der Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Ich danke zunächst Herrn Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer für die Überlassung der Thematik sowie für die Betreuung, konstruktive Kritik und die professionelle Korrektur der Arbeit. Die fachlichen Hinweise haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Dissertation beigetragen.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie und allen Freunden, welche mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben. Dies war ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums sowie der Fertigstellung der Promotionsschrift beigetragen hat.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglichten und deren unermüdliche Unterstützung und Geduld in den nervenaufreibenden vergangenen Jahren Kraft gab.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann für die liebevolle Motivation und das große Verständnis, ohne das ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Der moralische Beistand und menschliche Halt haben mir Mut zur Vollendung meiner Dissertation gemacht.

12 LEBENS LAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 18. November 2020
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Prof. Dr. med. Michael Stöckle