A. Günthert, Luzern

Was ist sinnvoll und was nicht?

Die Nachsorge bei gynäkologischen Malignomen

Anhand publizierter Leitlinien lassen sich Vorgehensweisen in der Tumornachsorge gynäkologischer Malignome nachvollziehen. Dennoch dienen diese lediglich als Hilfestellung und die Evidenz der Empfehlungen ist meist eher gering. Im Interesse unserer Patientinnen können über die Leitlinien hinaus andere Parameter äusserst bedeutend sein und es lohnt sich eine individuelle Betrachtung, zumal die Nachsorge nicht zwangsläufig eine Domäne von Tumorspezialisten ist.

KEYPOINTS

- *Es existieren Leitlinien-Empfehlungen zur Nachsorge bei gynäkologischen Tumorerkrankungen, diese sind jedoch nur als Basisanleitung zu verstehen und die Probleme liegen im Detail.*
- *Jenseits der zertifizierten Tumorzentren sind niedergelassene Mediziner insbesondere in der Betreuung von Tumorpatientinnen gefordert, sie benötigen ein Verständnis der Bedürfnisse und ein Netzwerk an Support-Möglichkeiten. Ergänzend zur medizinischen Betreuung gibt es Hilfestellung durch Selbsthilfegruppen, wie z.B. ElleHelp (www.ellehelp.ch) bei gynäkologischen nalignomen oder den Verein Lichen sclerosus (www.lichensclerosus.ch) bei Vulvaerkrankungen.*

Einleitung

In der Schweiz erkranken jährlich über 2000 Frauen an gynäkologischen Malignomen, etwa 800 Patientinnen sterben an den Folgen dieser Erkrankungen. Nach einer abgeschlossenen Primärbehandlung wird eine Nachsorge empfohlen, die in verschiedenen Leitlinienempfehlungen nachzulesen ist. Je nach Leitlinie basieren diese eher auf Expertenempfehlungen als auf echter Evidenz und sind nach Entstehungsland immer auch ein gesundheitsökonomischer Kompromiss (z.B. DKG/AWMF, ESMO, NCCN, ASCO). Seit einigen Jahren werden die Leitlinien der deutschen AWMF auch als DACH-Leitlinie gepflegt, wobei immer Vertreter aus der Schweiz und Österreich zur Erstellung eingeladen werden, was als erfreuliche Entwicklung einzustufen ist. Hinsichtlich Inzidenz und Mortalität publiziert die Krebsliga Schweiz basierend auf Zahlen des NICER jährlich lediglich die häufigsten Krebsarten, bei den gynäkologischen Malignomen sind dies in absteigender Häufigkeit das Endometrium-, das Ovarial- und das Zervixkarzinom. Zum Vulvakarzinom oder zu den selteneren Malignomen gibt es leider keine Daten. Dennoch sollte an dieser Stelle auf die Bedeutung der Nachsorge bei der «gestational trophoblast disease» (GTD) hingewiesen werden, auch die aktuellen Empfehlungen hierfür wurden als DACH-Leitlinie publiziert.[1] Mit Ausnahme der GTD lässt sich vorweg festhalten, dass eine routinemässige Bestimmung von Tumormarkern in der Nachsorge nicht zu empfehlen ist.

Die wesentlichen Ziele der Nachsorge sind die Früherkennung eines Rezidivs, sofern eine Früherkennung einen prognostischen Einfluss hat, und die Sicherung der Lebensqualität. Es macht wohl wenig Sinn, von einem Tumorleiden geheilt zu werden, wenn das Leben danach nicht sonderlich lebenswert ist. Insofern bietet die Nachsorge eine Chance für unsere Patientinnen, etwas zu verbessern und nicht nur das Rezidiv auszuschliessen. Die Primärbehandlung gehört sicher in die Behandlung von Spezialisten, die Nachsorge liegt aber eher in den Händen der niedergelassenen Mediziner.

Endometriumkarzinom

Mit ca. 900 Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz ist das Endometriumkarzinom der häufigste maligne gynäkologische Tumor, etwa 210 Frauen sterben jährlich daran. Der Altersgipfel der Erkrankung ist in den letzten beiden Dekaden auf 75 Jahre angestiegen, was vermutlich auch auf die höhere Lebenserwartung zurückzuführen ist. Historisch wird das Endometriumkarzinom in den wesentlich häufigeren Typ 1 (östrogenabhängig, weniger aggressiv, endometroid) und den deutlich selteneren Typ 2 (serös, klarzellig, aggressiv, wenig differenzierte endometroide Tumore und Karzinosarkome) eingeteilt. Das Typ-2-Karzinom hat ein fünffach erhöhtes Rezidivrisiko gegenüber dem Typ 1. Patientinnen mit Typ-1-Karzinomen sind meist adipös und haben dementsprechend auch die üblichen Begleiterkrankungen. Bei Frauen unter 70 Jahren sollte untersucht werden, ob es Hinweise in Form von Mikrosatelliteninstabilität gibt auf eine hereditäre Variante, die HNPCC-Mutation, zumal bei diesen Patientinnen eine jährliche Koloskopie in der Nachsorge zu empfehlen ist. Die Früherkennung eines Rezidivs spielt hier prognostisch eine Rolle, zumal das vaginale Lokalrezidiv und auch ein isoliertes pelvines oder abdominales Rezidiv kurativ behandelt werden können.[2–4] Über ein Drittel der Rezidive treten lokoregionär auf, 70–90% davon innerhalb der ersten beiden Jahre. Entscheidend in der

Nachsorge sind eine ausführliche Anamnese und eine gynäkologische Untersuchung, zumal etwa 70% der Rezidive symptomatisch sind. Die Zytologie spielt dabei eine untergeordnete Rolle und kann insbesondere nach Strahlentherapie verwirrend sein.[5] Durch gezielte Anamnese in Ergänzung mit dem vaginalen Ultraschall lässt sich ein Grossteil der Rezidive früh erkennen, auch wenn die S3-Leitinie grundsätzlich keine Bildgebung empfiehlt.[6, 7] Insofern wird eine Nachsorge in den ersten beiden Jahren alle 3–6 Monate und anschliessend halbjährlich empfohlen.[7] Insbesondere nach Radiotherapie ist eine Prophylaxe der Vaginalstenose mit Gleitgels oder Cremes und Dilatatoren zu empfehlen, wobei vaginal applizierte Östrogene hier nicht kontraindiziert sind.[7] Bemerkenswert ist, dass die Lebensqualität der Betroffenen oftmals bereits vor der Therapie basierend auf Adipositas und Begleiterkrankungen nicht sonderlich gut ist, insofern könnte die Erkrankung bei eigentlich guter Prognose auch eine Chance zur nachhaltigen Verbesserung der Gesamtsituation sein. Hier besteht allerdings noch viel Potenzial, zumal bisher Konzepte zu Lifestyle-Veränderungen bis hin zur bariatrischen Chirurgie nicht ausreichend in Studien im Zusammenhang mit dem Endometriumkarzinom untersucht wurden.[8, 9] Grundsätzlich sollte sich aber insbesondere bei Patientinnen nach Endometriumkarzinom die Nachsorge auf die Begleiterkrankungen konzentrieren, die oftmals auch die Ursache der Erkrankung sind. In absehbarer Zukunft wird die klassische Einteilung der neuen Einteilung in vier Typen weichen, die auf molekularbiologischer Ebene erfolgt und eine bessere und differenziertere Prognosebeurteilung erlaubt.[10]

Ovarialkarzinom

Mit ca. 600 Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz ist das Ovarialkarzinom der zweithäufigste maligne gynäkologische Tumor, etwa 420 Frauen sterben jährlich daran, womit dieses Karzinom immer noch eine schlechte Prognose hat. Allerdings hat inzwischen die Rezidivtherapie einen anderen Stellenwert als noch vor wenigen Jahren, zumal die operative Therapie unter bestimmten Voraussetzungen einen kurativen Stellenwert haben kann und neue Therapieansätze in der Systemtherapie mit PARP-Inhibitoren und Angiogenesehemmern zur Stabilisierung der Erkrankung mit langjährigen Verläufen führen kann. Dennoch, eine routinemässige Bildgebung und Bestimmung des Tumormarkers CA125 werden leider immer noch viel zu häufig in der Nachsorge durchgeführt, obwohl diese evidenzbasiert nichts verbessert, sondern den Patientinnen eher therapiefreie Lebenszeit raubt.[11–13] Auch wenn die operative Therapie beim Rezidiv einem nennenswerten Anteil der Patientinnen eine erstaunliche Langzeitprognose ermöglichen kann, fehlt bisher der Beweis, dass eine Früherkennung ohne Symptomatik hierfür etwas verbessert.[11–13] Durch die meist sehr aggressive initiale Therapie bestehend aus Chirurgie und Chemotherapie kommt es oftmals zu Langzeitfolgen wie Lymphödemen, Neuropathie, Verdauungsstörungen, Fatigue und Depressionen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.[14, 15] Insofern besteht die empfohlene Nachsorge aus ausführlicher Anamnese, körperlicher und gynäkologischer Untersuchung und der Transvaginalsonografie.[12] Besonders beim Ovarialkarzinom steht die Angst der Betroffenen vor einem Rezidiv im Vordergrund, weswegen eine Neigung zur routinemässigen Anwendung von CT und Tumormarker in der Nachsorge besteht, es sollte aber vielmehr auf die individuellen Bedürfnisse eingegangen werden, die zur Verbesserung der Lebensqualität führen. Hier ist ein Netzwerk aus persönlicher und empathischer ärztlicher Betreuung, Psychoonkologie, Lymphologie, Sexualmedizin und vielem mehr notwendig. Auch eine Selbsthilfegruppe kann hier sehr unterstützend sein, denn Betroffene fühlen sich oft allein und unverstanden. Eine unterstützende Begleitung dieser Patientinnen ist essenziell, denn dank neuer Therapiemöglichkeiten entwickelt sich der Krankheitsverlauf auch bei einem Rezidiv zu einer nahezu chronischen Erkrankung.

Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist mit 260 Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz relativ selten, was sicher der Prävention mit einem kontinuierlichen Anstieg der durchgeführten Konisationen zu verdanken ist, bisher weniger dem Effekt der HPV-Impfung.[16] Über ein Viertel der Betroffenen werden an der Erkrankung sterben, was im internationalen Vergleich relativ viel ist und vermutlich mit der Vorselektion zu erklären ist.[16] Die meisten Patientinnen sind eher jünger und die Primärtherapie wie radikale Chirurgie oder Radiochemotherapie oder beides hat oft nachhaltige Wirkung auf die Sexualität, die Funktionalität der Ausscheidungsorgane und den Lymphabfluss sowie auf das Auftreten von Angst und Depressionen.[17] Eine Verbesserung bringt hier die Sentinelnodebiopsie, bei der Lymphödeme erheblich reduziert werden können, die Methode ist aber nicht überall verfügbar und benötigt auch eine Expertise.[18] Traditionell treten über 60 % der Rezidive im kleinen Becken auf, wobei ein isoliertes pelvines Rezidiv potenziell kurativ behandelt werden kann.[19–21] Insofern fokussiert sich die Nachsorge laut Empfehlung der inzwischen etwas älteren S3-Leitlinie auf die Anamnese und die gynäkologische Untersuchung mit Zytologie, wobei bildgebende Verfahren hier fakultativ genannt werden.[22] Aber die Leitlinie sieht in der Nachsorge auch ein ausführliches Gespräch vor, in dem die Patientin auf Lebensqualität, Sexualität und Hilfsangebote proaktiv angesprochen werden soll. Nachdem über Jahre die endoskopische Chirurgie in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms als die gegenüber der offenen Chirurgie hinsichtlich Morbidität überlegene Methode gegolten hatte, rief die Veröffentlichung der multizentrischen LACC-Studie grosses Erstaunen und Ernüchterung hervor, da die endoskopischen Verfahren zu deutlich mehr Rezidiven und Todesfällen führten.[23] Insofern besteht eine Verunsicherung, ob endoskopische Verfahren zur radikalen Chirurgie überhaupt noch angewendet werden dürfen; zumindest sollte dies nicht ausserhalb von Studien erfolgen. Über die Ursache wird viel diskutiert, vermutlich besteht ein Zusammenhang mit der Evakuierung des Tumorgewebes und der Kontamination des Bauchraumes. Im Vergleich zu historischen Kollektiven zeigte sich bei diesen Patientinnen nach Endoskopie nämlich ein anderes Rezidivmuster, oftmals isolierte peritoneale Metastasen ausserhalb des Beckens, die nicht in der Nachsorge zu

	Nachsorgeempfehlungen (modifiziert nach Emons[7], AMWF-Leitlinie[12,22], Schnürch[27])	Probleme in der Nachsorge
Endometriumkarzinom	Anamnese, klinische und gynäkologische Untersuchung in den ersten drei Jahren alle drei bis sechs Monate, danach halbjährlich für weitere zwei Jahre. Bildgebung nach Bedarf, Zytologie nicht empfohlen	Adipositas, Diabetes mellitus, Lymphödeme, verminderte sexuelle Aktivität
Ovarialkarzinom	Anamnese, klinische und gynäkologische Untersuchung und Transvaginalsonografie in den ersten drei Jahren alle drei bis sechs Monate, danach halbjährlich für weitere zwei Jahre	Angst, Verdauungsprobleme, chronische Schmerzen, Lymphödeme, Schlafstörungen und Depressionen, sexuelle Funktionsstörungen
Zervixkarzinom	Ausführliche Gesprächsführung und Anamnese, in den ersten drei Jahren alle drei Monate gynäkologische Untersuchung und Zytologie, danach alle sechs Monate für weitere zwei Jahre. Weiterführende Massnahmen je nach Bedarf, dazu gehört auch die Bildgebung	Dyspareunie, Blasen- und Darmfunktionsstörung, Lymphödeme sowie Depressionen und Angst
Vulvakarzinom	Anamnese und klinische Untersuchung inklusive Leistensonografie in den ersten drei Jahren alle drei Monate, daraufhin in den nächsten zwei Jahren halbjährlich	Erhebliche sexuelle Probleme, symptomatischer Lichen sclerosus, Alltagsprobleme wie Sitzen und Kleidungtragen, Depressionen und Ängste, Lymphödeme

Tab. 1: Tabelle als Hilfestellung zur Nachsorge

erkennen sind. Insofern stellt sich die Frage, ob bei Patientinnen nach endoskopischer Primärtherapie tatsächlich bildgebende Verfahren zur Früherkennung eines Rezidivs ausserhalb des Beckens eingesetzt werden sollten, zumal diese Rezidive sehr selektiv durch CT-gesteuerte Markierung operativ behandelt werden können.[24] Ob dies einen Einfluss auf die Prognose hat, ist jedoch unklar.

Vulvakarzinom

Zum Vulvakarzinom existieren in der Schweiz leider keine offiziellen Zahlen, vermutlich ist es aber inzwischen ähnlich häufig wie das Zervixkarzinom, zumal die Inzidenz in den letzten 20 Jahren international erheblich angestiegen ist. Beim Vulvakarzinom muss man zwischen dem HPV-assoziierten Typ und dem nicht HPV-assoziierten Typ unterscheiden. Letzterer tritt meist im Zusammenhang mit einem Lichen sclerosus (LS) der Vulva auf und die Patientinnen sind mit einem Altersgipfel um die 70 Jahre deutlich älter als beim HPV-assoziierten Typ. 75% der Rezidive treten in den ersten drei Jahren auf, meist in Form von Lokalrezidiven und/oder Rezidiven in den Leistenlymphknoten, was historisch mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht.[25, 26] Insbesondere bei LS besteht ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko, wobei unklar ist, ob eine Lokaltherapie mit Kortikoiden als Standardtherapie des LS einen Einfluss auf die Prognose als Sekundärprophylaxe hat.[25] Die ansteigende Inzidenz wurde aber auch durch eine Früherkennung begleitet, sodass die meisten Vulvakarzinome inzwischen relativ kleine Tumore sind, bei denen die radikale inguinofemorale Lymphonodektomie durch die Sentinelnodebiopsie ersetzt wurde.[27] Nach Sentinelnodebiopsie treten etwa 90% der Rezidive der Leiste in den ersten zwei Jahren auf und eine Früherkennung dieser Rezidive scheint einen Einfluss auf die Prognose zu haben; insofern sollte die Nachsorge nicht nur die lokale Inspektion beinhalten, sondern um die Sonografie der Leistenregionen ergänzt werden.[28] In jedem Fall hat die Vulvachirurgie einen nachhaltigen Einfluss auf die Lebensqualität, neben der Verstümmelung und dem Einfluss auf die Sexualität, der Selbstwahrnehmung als Frau und den Lymphödemen nach Lymphadenektomie können banale Dinge wie einfach nur Sitzen und Kleidungtragen problematisch sein.[29] Die Behandlung des Vulvakarzinoms und die Nachbetreuung sind äusserst anspruchsvoll und benötigen sehr viel Empathie. ■

Autor:
Prof. Dr. med. **Andreas Günthert**
Leiter gyn-zentrum
Luzern
E-Mail: andreas.guenthert@gyn-zentrum.ch
Web: www.gyn-zentrum.ch

Literatur:

1 Tempfer C et al.: Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, December 2015). Geburtshilfe Frauenheilkd 2016; 76: 134-144 **2** Moschiano EJ et al.: Risk factors for recurrence and prognosis of low-grade endometrial adenocarcinoma; vaginal versus other sites. Int J Gynecol Pathol 2014; 33: 268-73 **3** Bristow RE et al.: Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 103: 281-7 **4** Ren Y et al.: Salvage cytoreductive surgery for patients with recurrent endometrial cancer: a retrospective study. BMC Cancer 2014; 14: 135 **5** Bristow RE et al.: Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. Gynecol Oncol 2006; 103: 709-13 **6** Fung-Kee-Fung M, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group: Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 2006; 101: 520-9 **7** Emons G et al.: Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) - Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018; 78: 1089-1109 **8** Kitson S et al.: Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018; doi: 10.1002/14651858. **9** Fader AN et al.: Quality of life in endometrial cancer survivors: what does obesity have to do with it? Obstet Gynecol Int 2011; 2011: 308609 **10** Cancer Genome Atlas Research Network et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67-73 **11** Rustin GJ, Hall MR: Is CA125 useful in monitoring patients with platinum-resistant ovarian cancer? Ann Oncol 2016; 27: 1365-6 **12** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,

FAZIT

In der Nachsorge der gynäkolgischen Malignome ergeben sich neben den Leitlinien-konformen Untersuchungen erhebliche Herausforderungen hinsichtlich der Erhaltung der Lebensqualität. Auch wenn die gynäkologischen Malignome sehr unterschiedlich sind, haben sie alle einen nachhaltigen Einfluss auf die Selbstwahrnehmung der betroffenen Frauen. Über die medizinische Nachsorge hinaus ist ein gutes Netzwerk von Support-Möglichkeiten obligat, von der Psychoonkologie über die Sexualmedizin bis hin zu Selbsthilfegruppen. Letztere sind noch nicht umfassend im Bewusstsein der Ärzte, zumal sie erst recht aktuell oder vor wenigen Jahren gegründet wurden. Die wesentliche Aufgabe in der Nachsorge sollte nicht sein, dass wir Mediziner den Patientinnen mitteilen, ob sie gesund sind, sondern sie uns und uns gegebenenfalls beauftragen, die Situation zu verbessern. Tabelle 1 dient als Hilfestellung zur Nachsorge bei verschiedenen gynäkologischen Karzinomen.

Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 2.0, 2016, AWMF-Registrierungsnummer: 032-035OL **13** 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. J Clin Oncol 2017; 358(15_suppl): 5501-5501 **14** Clevenger L et al.: Sleep disturbance, distress, and quality of life in ovarian cancer patients during the first year after diagnosis. Cancer 2013; 119: 3234-41 **15** Lutgendorf SK et al.: Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 2013; 131: 667-73 **16** Ochs K et al: Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of central Switzerland from 2000 until 2014. Front Med (Lausanne) 2018; 5: 58 **17** Wenzel L et al.: Quality of life in long-term cervical cancer survivors. Gynecol Oncol 2005; 97: 310-7 **18** Vercellino GF et al.: A GCIG international survey: clinical practice patterns of sentinel lymph node biopsies in cervical cancer. Arch Gynecol Obstet 2019 Apr 21. doi: 10.1007/s00404-019-05164-2 **19** Gadducci A et al.: Recurrence patterns in patients with early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy and external pelvic irradiation. Anticancer Res 1995; 15: 1071-7 **20** Schmidt AM et al.: Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125: 604-9 **2**1 Höckel M et al.: (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. Gynecol Oncol 2012; 127: 297-302 **22** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL **23** Ramirez PT et al.: Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med 2018; 379: 1895-1904 **24** Kreklau A et al.: Computer tomography-guided percutaneous indocyanine green injection for intraoperative mapping of metastatic suspected lesions. Front Med (Lausanne) 2018; 5: 191 **25** Regauer S: Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. Gynecol Oncol 2011; 123: 289-94 **26** Woolderink JM et al.: Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 2006; 103: 293-9 **27** Schnürch HG et al.: Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. Geburtshilfe Frauenheilkd 2016; 76: 1035-1049 **28** Frey JN et al.: Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients?: a brief report. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 575-9 **29** Kobleder A et al.: Health-related quality of life in women with vulvar neoplasia: a cross sectional study. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 1313-9