

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Kimmig R, Burges A, Hepp H, Hillemanns P

**Fertilitätserhaltung bei gynäkologischen
Malignomen - Risikobezogene Therapiestrategien**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2002; 20 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 6-6*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2002; 20 (1)
(Ausgabe für Österreich), 6-12*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Fertilitätserhaltung bei gynäkologischen Malignomen – Risiko-bezogene Therapie-strategien*

R. Kimmig, P. Hillemanns,
A. Burges, H. Hepp

Die Erkrankung an einem Malignom bedeutet für jeden Menschen eine existentielle Bedrohung und somit eine physische wie psychische Belastung, die ihn elementar fordert. Zu der Konfrontation mit der Endlichkeit des eigenen Lebens muß sich die Patientin bei einer bösartigen Erkrankung von Gebärmutter oder Eierstöcken jedoch zusätzlich mit dem Verlust des inneren Genitales durch die Therapie und somit der Fertilität auseinandersetzen. Die Verarbeitung des Wissens um die eigene definitive Kinderlosigkeit ist bereits für einen ansonsten gesunden Menschen eine große Belastung. Um wieviel schwerer mag es für eine junge Frau zu verarbeiten sein, ihre eigene Existenz bedroht zu sehen und gleichzeitig die Fähigkeit zu verlieren, eigene Kinder zu gebären. Nicht selten gerät die Patientin bei der Entscheidungsfindung bezüglich der bestmöglichen Therapie in Konflikt: Soll sie sich durch Modifikation der Standardtherapie im Sinne der Fertilitätserhaltung einem eventuell höheren Rezidivrisiko aussetzen oder den Kinderwunsch dem maximal erreichbaren Therapieerfolg durch radikale Chirurgie opfern?

Es stellt sich somit die Frage nach der Möglichkeit einer fertilitätserhaltenden The-

rapie ohne Verlust der therapeutischen Sicherheit. Auch wenn es eine solche Möglichkeit nicht geben sollte, wäre es zur Entscheidungsfindung sehr wertvoll, wenn Parameter zur Verfügung stünden, die es ermöglichen, die Erhöhung des Rezidivrisikos einer fertilitätserhaltenden Therapie gegenüber der radikaleren „Standardtherapie“ abzuschätzen. Im folgenden werden wir, abhängig von dem zur Verfügung stehenden Wissen zur Tumorbilogie gynäkologischer Malignome, mögliche Entscheidungswege für die Therapie des Zervixkarzinoms, der Ovarialmalignome und des Endometriumkarzinoms unter dem Aspekt der Fertilitätserhaltung aufzeigen.

Zervixkarzinom

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms beträgt nach den Zahlen des Saarländischen Krebsregisters etwa 15/100.000 Frauen im Jahr 1994, was auf Deutschland hochgerechnet ca. 6.300 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht. Die altersstandardisierte Mortalität sank von 1970 bis 1996 von 9,2 auf 5/100.000 Frauen/Jahr. Etwa 20 % der am Tumor verstorbenen Frauen waren jünger als 50 Jahre.

Entscheidend für die Abschätzung der Heilungschance durch eine lokale Maßnahme bei einem malignen Tumor ist die Beantwortung der Frage, ob der Tumor zum Zeitpunkt der Therapie bereits Metastasen gesetzt hat. Während die lokale Exzision im Gesunden leicht durch histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes verifiziert werden kann, läßt sich eine zum Zeitpunkt der Primärtherapie bestehende, meist okkulte Metastasierung ebenso regelhaft nicht nachweisen. Daher sind wir auf Parameter des Primärtumors angewiesen, die uns die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung anzeigen.

Der Hauptmetastasierungsweg beim Zervixkarzinom ist die lymphogene Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten. Ein geeigneter Parameter zur Abschätzung des Risikos der Lymphknotenmetastasierung ist die Infiltrationstiefe des Karzinoms, ergänzt durch die Parameter Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa. Mit der Erfassung dieser Parameter im Portio-Konizat läßt sich für Patientinnen bei einer Tumorentfernung im Gesunden ein Modell zur Entscheidungsanalyse bezüglich konservativ fertilitätserhaltendem vs. radikal ablativem Verfahren aufbauen [1]. Wenn

*) Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Zuckschwerdt-Verlages, München, aus: Clemm Ch, Gutschow K (Hrsg). Neuerungen in der Onkologie. Utopie u. Wirklichkeit? Zuckschwerdt-Verlag München, 1999; 64–74 (ISBN 3-88603-669-3).

man akzeptiert, daß die Heilungschance durch lokale Exzision im Gesunden 100 % approximiert, wenn der Tumor definitiv nicht metastasiert hat, die gleiche Therapie jedoch nicht in der Lage ist, eine Patientin zu heilen, deren Tumor bereits gestreut hat, entspricht die tumorbedingte Mortalität der Inzidenz der Metastasierung. Durch die sorgfältige Analyse [1] der Literatur [2–27] zeigt sich, daß Patientinnen mit nachgewiesener pelviner Lymphknotenmetastasierung durch die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie hingegen in 50 % geheilt werden können. Die radikale Chirurgie *per se* weist andererseits eine operative Mortalität von 0,5 % auf [28], wobei heute durch Verbesserung der perioperativen Versorgung eher eine geringere Mortalität im Bereich von 0,25 % anzunehmen ist [1].

Aus den Zahlen von 34 Publikationen mit 3.130 Patientinnen (vgl. [1] sowie bereits zitierte Publikationen) wurde die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bzw. Mortalität von Patientinnen mit mikroinvasivem Zervixkarzinom berechnet [1]. Bei Patientinnen mit einem Tumor mit einer Infiltrationstiefe von bis zu 3 mm fanden sich keine Lymphknotenmetastasen, sofern nicht gleichzeitig eine Lymphangiosis carcinomatosa vorlag. Hierdurch stieg die Inzidenz auf 0,7 % für Tumoren mit weniger als 1 mm Invasionstiefe und auf 2 % für Tumoren mit bis zu 3 mm Invasionstiefe. Dieselbe Inzidenz von 2 % zeigten Tumoren von 3–5 mm Invasionstiefe, wobei hier die Häufigkeit pelviner Lymphknotenmetastasen bei nachgewiesener Lymphangiosis carcinomatosa ansteigt. Auf der Basis dieser Daten läßt sich die Abhängigkeit der zu erwartenden Mortalität von der gewählten Therapie darstellen (Abb. 1). Man erkennt, daß bei einer operativen Mortalität von 0,5 % das Lymphknotenmetastasierungsrisiko über 1 % betragen muß, damit die radikale Chirurgie einen Überlebensvorteil erbringt, der mit ansteigender Inzidenz der Lymphknotenmetastasierung immer deutlicher wird.

Dies bedeutet, daß für Patientinnen mit Tumoren, deren Infiltrationstiefe 3 mm nicht überschreitet bzw. bei vorhandener Lymphangiosis carcinomatosa unter 1 mm Infiltrationstiefe, die Konisation sogar das risikoärmere Verfahren *quoad vitam* darstellt. Erst ab Infiltrationstiefen über 3 mm bzw. ab 1 mm bei nachgewiesener Lymphangiosis stellt die radikale Chirurgie das si-

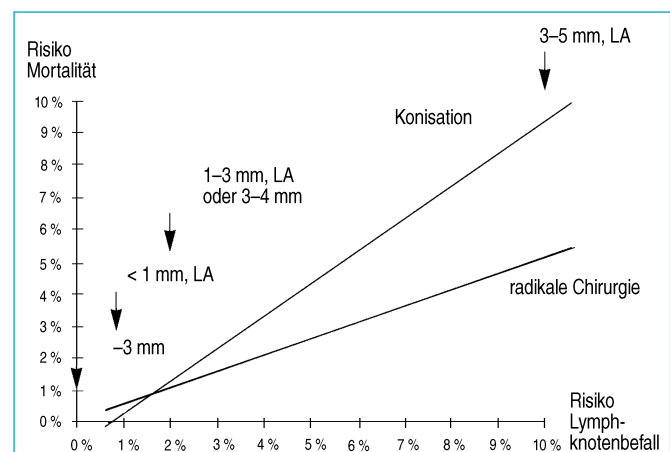
cherere Verfahren dar, und es muß mit der Patientin sorgfältig abgewogen werden, ob sie zugunsten des Erhalts der Fertilität ein erhöhtes Risiko zu tragen bereit ist, das entsprechend Abbildung 1 relativ genau quantifizierbar ist.

Eine interessante, wenn auch bisher noch als experimentell zu bezeichnende Alternative zur radikalen Operation bei Tumoren mit mehr als 3 mm Infiltrationstiefe stellt die radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie dar [29, 30]. Hierbei wird die Cervix uteri subtotal mit einer Scheidenmanschette und dem zugehörigen parametranen/parakolpanen Gewebe entfernt, und somit eine lokal radikale Entfernung des Tumors durchgeführt. Die Lymphonodektomie erfolgt in der Regel endoskopisch. Bei 28 so behandelten Patientinnen (4 Stadium Ia1, 7 Stadium Ia2, 15 Stadium Ib, 2 Stadium Ila) trat nach einer medianen Beobachtungszeit von 36 Monaten bei einer Patientin eine paraaortale Metastasierung auf. Es wurden keine zentralen oder Beckenwandrezidive beobachtet. Obwohl aufgrund der bisher vorliegenden Zahlen keinesfalls die Äquieffektivität dieser Therapieform als bewiesen gelten kann, stellt sie doch eine Alternative für Frauen dar, die keinesfalls einer radikalen Hysterektomie aufgrund des vorhandenen Kinderwunsches zustimmen würden, aber durch die Konisation alleine sicher untertherapiert wären.

Ovarialmalignome

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms ist mit 15/100.000 Frauen/Jahr mit der des Zervixkarzinoms praktisch identisch. Aufgrund des höheren Erkrankungsalters erkranken jedoch Frauen unter 40 Jahren

1: Risiko Lymphknotenbefall und Mortalität (%) in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe (mm) und Lymphangiosis carcinomatosa (LA) und der gewählten Therapie; Konisation (oben) vs. Wertheim-Meigs (unten).



deutlich seltener (ca. 3/100.000 Frauen/Jahr).

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos steht uns kein der Infiltrationstiefe beim Zervixkarzinom vergleichbarer Parameter zur Verfügung. Daher sind wir auf die Analyse der wenigen retrospektiven Untersuchungen angewiesen, die zur Frage der Prognose des Ovarialkarzinoms bei fertilitätserhaltender Therapie vorliegen. Die Autoren fanden keine Verschlechterung der Prognose für Patientinnen mit Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I, wenn Uterus und kontralaterales Ovar erhalten wurden [31–38]. Voraussetzung ist jedoch ein konsequentes operatives Staging mit unilateraler Adnexektomie, sorgfältigster Inspektion und ggf. Biopsie des kontralateralen Ovars, Omentektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, multiplen Peritonealbiopsien, Leber- und Zwerchfellabstrichen und einer Spülzytologie sowie sorgfältiger histologischer Aufarbeitung [35]. Wenn nach diesem Staging kein Hinweis auf Tumordisseminierung besteht, darf nach heutigem Wissen bei Kinderwunsch der Patientin und deren Bereitschaft, ein Restrisiko zu tragen, fertilitätserhaltend therapiert werden.

Die Rolle der Chemotherapie für Patientinnen im FIGO-Stadium I ist nicht eindeutig geklärt. Aus italienischen Studien gibt es jedoch Hinweise, daß das rezidivfreie Überleben für Patientinnen im Stadium Ia mit mäßig und schlecht differenzierten Tumoren (GII und III) sowie im Stadium Ic mit Cisplatin-Chemotherapie besser ist, jedoch (noch?) ohne Nachweis eines verbesserten Gesamtüberlebens [31, 39]. Während weitgehende Einigkeit darüber besteht, daß Patientinnen im Stadium Ic chemotherapiert werden müssen [31, 35, 39–41], ist dies aufgrund der zitierten Daten in gleicher Weise auch auf mäßig und schlecht differenzierte Tumoren im Stadium Ia hin zu diskutieren. Lediglich Patientinnen im FIGO-Stadium Ia, GI scheinen von einer adjuvanten Chemotherapie nicht zu profitieren [31, 39]. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, sollte eine platinhaltige Kombinationschemotherapie durchgeführt werden.

Für die Keimzelltumoren des Ovars gilt ein prinzipiell gleichartiges Vorgehen. Ein exaktes operatives Staging ist auch hier die Voraussetzung für eine fertilitätserhaltende Therapie [42]. Eine Besonderheit dieser Tumoren ist jedoch ihr frühes Auftreten bei

Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen und ihre exzellente Chemotherapieempfindlichkeit. Prospektive Studien zum fertilitätserhaltenden Vorgehen liegen uns nicht vor, so sind wir auch hier auf retrospektive Untersuchungen [43–53] angewiesen. Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, daß eine unilaterale Adnexektomie als alleinige Therapie nur beim reinen unreifen Teratom FIGO Ia, GI und beim reinen Dysgerminom FIGO Ia vertretbar ist. Der Befall des kontralateralen Ovars bei Keimzelltumoren ist selten, mit Ausnahme des Dysgerminoms, bei welchem dieser in etwa 15 % auftritt. Die Standardtherapie in allen anderen als den genannten Situationen im Stadium FIGO I ist somit die unilaterale Adnexektomie mit ipsilateraler pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, Omentektomie und ggf. multiplen Biopsien bei sorgfältiger Exploration der gesamten Bauchhöhle einschließlich Zytologieentnahme.

Ist postoperativ histologisch die komplette Tumorentfernung belegt, so ist eine adjuvante Chemotherapie anzuschließen. Diese wird heute in der Regel nach dem BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) oder dem PVB-Schema (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) durchgeführt. Die Heilungsraten nach organerhaltender Therapie entsprechen unter diesen Umständen denen mit Entfernung des inneren Genitales. Aufgrund der exzellenten Chemotherapieempfindlichkeit der Keimzelltumoren ist im Einzelfall ein fertilitätserhaltendes Vorgehen auch bei fortgeschritteneren Tumoren zu diskutieren.

Bower [54] publizierte den Erfolg einer POMB/ACE-Chemotherapie (Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Folinsäure, Bleomycin/Actinomycin D, Cyclophosphamid, Etoposid) bei 59 Patientinnen mit organerhaltender Operation der Stadien FIGO I (n = 11), FIGO II (n = 15), FIGO III (n = 20) und FIGO IV (n = 13); histologisch handelte es sich dabei um Dysgerminome (n = 11), endodermale Sinustumoren (n = 21), unreife Teratome (n = 13), Mischtumoren (n = 10) und andere (n = 4). 87 % der Patientinnen blieben rezidivfrei und keine Patientin erlitt nach 3jährigem unauffälligem Verlauf ein Rezidiv. Die Menstruation stellte sich 2 bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie wieder ein, und 14 der Patientinnen mit Kinderwunsch haben inzwischen ein Kind geboren. Auch wenn die Aussage einer Studie allein limitiert ist,

darf doch vor dem Hintergrund unseres Wissens um Tumorbilogie und Chemosensitivität der Keimzelltumoren daraus abgeleitet werden, daß nach sorgfältiger Abwägung und umfassender Aufklärung der Patientin auch bei fortgeschrittenen Tumoren, individuell indiziert, ein fertilitäts-erhaltendes Vorgehen vertretbar sein kann.

Die hohe kurative Effektivität der Chemotherapie wirft andererseits aber auch erneut die Frage hinsichtlich möglicher Einschränkung der operativen Radikalität beim Staging auf.

Endometriumkarzinom

Besonders paradox scheint die Frage nach Organerhaltung beim Endometriumkarzinom – soll sich doch die gewünschte Schwangerschaft genau an dem Ort implantieren, an welchem sich der maligne Tumor befindet. Dies mag – neben der geringen Inzidenz des Endometriumkarzinoms bei jungen Frauen – auch der Grund sein, warum bis heute nur sehr wenige Fallberichte zu Schwangerschaften nach erfolgreich behandeltem Endometriumkarzinom vorliegen. Die Standardbehandlung des Endometriumkarzinoms beinhaltet die abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie bds. [55]. Aus der Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) wissen wir, daß Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren ohne myometrane Infiltration eine exzellente Heilungschance von über 95 % haben [56]. Eine prolongierte Östrogenstimulation des Endometriums ist nicht selten ursächlich für diese Tumoren, wobei diese gehäuft bei Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen (ohne relevante Gestagen-Transformation) auftreten, die im übrigen nicht selten auch Kinderwunschpatientinnen sind. Von den glandulär-zystischen Hyperplasien und den adenomatösen Hyperplasien, die ebenfalls durch östrogene Stimulation entstehen können, wissen wir, daß diese in einem hohen Prozentsatz durch eine Gestagentherapie zur Regression gebracht werden können [57–59]. Da anzunehmen ist, daß eine Chance besteht, auch einen hormonabhängigen Tumor, zumindest in Frühstadien, durch Gestagentherapie ebenfalls zur Regression zu bringen, wurde dies von einigen Autoren untersucht [60–64]. Es konnte eine komplette Regression in 24 % der gut differenzierten und in 6 % der mäßig bzw. schlecht differenzierten Endometriumkarzinome nachgewiesen

werden [65]. In einer weiteren Untersuchung [60] waren 15 von 19 Patientinnen, die nur durch Curettage und Gestagentherapie behandelt wurden, bei einer Nachbeobachtungszeit von 3 bis 9 Jahren rezidivfrei.

Diese Befunde im Zusammenhang mit dem niedrigen malignen Potential hochdifferenzierter Endometriumkarzinome lassen es gerechtfertigt erscheinen, bei Patientinnen mit Kinderwunsch nach sorgfältiger Aufklärung einen konservativen Behandlungsversuch zu unternehmen. Um das Risiko so klein als möglich zu halten, sollte vor Therapiebeginn eine Hysteroskopie mit Abrasio fracta, eine Sonographie und im Zweifelsfall eine Kernspintomographie durchgeführt werden. Die Gestagentherapie sollte über einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen erfolgen, in welchem die Befundkontrolle über Ultraschall und ggf. Hysteroskopie erfolgen sollte. Anschließend muß die Tumorregression bzw. Tumorfreiheit durch eine erneute Hysteroskopie/Abrasio gesichert werden.

Wir konnten eine 28jährige Patientin mit einem Endometriumkarzinom FIGO Ia, GI auf diese Weise betreuen [66]. Nach dokumentierter Tumorfreiheit führten wir bei ihr eine ovarielle Stimulation mit FSH nach Downregulation mit einem GnRH-Analogon (Nafarelin) durch, um den Zeitraum der Östrogenexposition des Endometriums so kurz als möglich zu halten. Die Patientin konzipierte nach intratubarem Gametentransfer (GIFT) und drei Wochen später wurde eine Drillingsschwangerschaft diagnostiziert. Sie wurde in der 30. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigem Blasensprung von Drillingen entbunden. Auf Wunsch der Patientin wurde vier Wochen post partum die abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie bds. durchgeführt. Histologisch fand sich ein unauffälliger Befund. Die Patientin ist fünf Jahre nachbeobachtet und rezidivfrei.

Eine ähnliche Kasuistik einer Patientin mit Endometriumkarzinom GII mit praktisch identischem Vorgehen (in vitro-Fertilisation) wurde 1998 von Zuckermann berichtet [67]. Sie wurde von Gemini durch Sectio caesarea entbunden. Die Histologie bei einer später erfolgten Hysterektomie war ebenfalls unauffällig. Darüber hinaus sind weitere Kasuistiken erfolgreicher Schwangerschaften nach Endometriumkarzinom publiziert [62, 68].

Beweisende Untersuchungen für die Sicherheit des organerhaltenden Vorgehens mit konsekutiver Schwangerschaft gibt es nicht. Daher ist die Entscheidung individuell sorgfältig abzuwägen und die Patientin umfassend über die möglichen Risiken aufzuklären. Andererseits scheint bei Einhaltung des oben beschriebenen Vorgehens und Nachweis der Tumorfreiheit die Erfüllung des Kinderwunsches auch beim frühen Endometriumkarzinom prinzipiell möglich.

Resümee

Abhängig von der Häufigkeit eines Tumors im fertilen Alter und damit der vorliegenden Untersuchungen zum Rezidivrisiko nach radikaler bzw. fertilitätserhaltender Therapie lassen sich, wie dargestellt, für die Entscheidungsfindung und Beratung der Patientin unterschiedliche Situationen beschreiben. Niemals sind wir in der Lage, das Einzelschicksal mit Sicherheit vorherzusagen, stets sind wir auf Deduktion von Statistiken und Übertragung auf den „zu erwartenden Verlauf“ angewiesen.

Beim Zervixkarzinom sind wir in der günstigen Situation, daß sich über die Infiltrationstiefe des Tumors eine sehr gute Schätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit vornehmen läßt, so daß die Patientin tatsächlich mit Hilfe einer quantitativen Risikoabschätzung beraten werden kann und letztendlich selbst die Höhe des Risikos, das sie zur Erfüllung ihres Kinderwunsches zu tragen bereit ist, bestimmen kann.

Anders ist die Situation für die Ovarialmalignome. Hier lassen sich die „Risikostufen“ nur sehr viel gröber über das FIGO-Stadium und in geringerem Maße über das histopathologische Grading abschätzen. Wir sind zusammen mit unseren Patientinnen, nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren in der fertilen Phase, auf retrospektive und in der Fallzahl begrenzte Untersuchungen angewiesen. Somit ist die Basis für die prospektive Entscheidung sehr viel „weicher“ als beim Zervixkarzinom.

Beim Endometriumkarzinom schließlich gibt es keine einzige Studie mit einer ausreichenden Fallzahl zur Sicherheit des organerhaltenden Vorgehens mit konsekutiver Schwangerschaft. In dieser Situation

sind wir gezwungen, auf der Basis unseres Wissens über die Tumorbilogie und die Wirkung der verschiedenen Therapieoptionen unsere Patientinnen auf einem individuell für sie konzipierten experimentellen Therapieweg zu begleiten und ihnen durch unsere diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten die für diesen Weg höchstmögliche Sicherheit zu garantieren.

Durch die vorgelegte Arbeit wollten wir zeigen, daß die maligne Erkrankung des Uterus oder der Ovarien bei einer jungen Frau nicht in jedem Fall mit dem Verlust der Fertilität gleichzusetzen ist. Trotz der in vielen Situationen fehlenden harten Daten läßt sich unter Ausnutzung des uns zur Verfügung stehenden Wissens unter Berücksichtigung der individuellen Prioritäten der Patientin der prospektiv jeweils bestmögliche Therapieweg evaluieren und die Entscheidung über ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gemeinsam treffen.

LITERATUR

1. Johnson N, Lilford RJ, Jenes SE, McKenzie L, Billingsley P, Songane FF. Using decision analysis to calculate the optimum treatment for microinvasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 717–22.
2. Averette HE, Nelson JH jr, Ng AB, Hoskins WJ, Boyce JG, Ford JH jr. Diagnosis and management of microinvasive (stage IA) carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1976; 38: 414–25.
3. Bohm JW, Krupp PJ, Lee FY, Batson HW. Lymph node metastasis in microinvasive epidermoid cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 65–7.
4. Boutselis JG, Ullery JC, Charme L. Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 984–9.
5. Chitale AR, Bhuvaneshwari AP, Khilnani P, Purandare VN. Pathology of microinvasive (Stage Ia) carcinoma of uterine cervix. *Indian J Cancer* 1977; 14: 189–94.
6. Christopherson WM, Gray LA, Parker JE. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: A long-term follow-up study of eighty cases. *Cancer* 1976; 38: 629–32.
7. Creasman WT, Fetter BF, Clarke Pearson DL, Kaufmann L, Parker RT. Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 164–72.
8. Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1980; 45: 928–31.
9. Hsu CT, Cheng YS, Su SC. Prognosis of uterine cervical cancer with extensive lymph node metastases. Special emphasis on the value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of uterine cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 954–62.
10. Krishna UR, Chitale AR, Ayer BS, Purandare VN. Management of microinvasive carcinoma of cervix. *Indian J Cancer* 1979; 16: 33–6.
11. Leman MH jr, Benson WL, Kurman RJ, Park RC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 571–8.
12. Lohe KJ. Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. III. Frequency of lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1978; 6: 51–9.

13. Lohe KJ, Burghardt E, Hillemanns HG, Kaufmann C, Ober KG, Zander J. Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. II. Clinical results of a cooperative study in the management of 419 patients with early stromal invasion and microcarcinoma. *Gynecol Oncol* 1978; 6: 31–50.
14. Margulis RR, Ely CW jr, Ladd JE. Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 529–38.
15. Mussey E, Soule EH, Welch JS. Microinvasive carcinoma of the cervix. Late results of operative treatment in 91 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 738–44.
16. Ng AB, Reagan JW. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 511–29.
17. Peel KR, Khoury GG, Joslin CA, O'Donovan PJ, Mgaya H, Keates G, Head C, Thorogood DJ. Cancer of the cervix in women under 40 years of age, a regional survey, 1975–1984. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 993–1000.
18. Roche WD, Norris HJ. Microinvasive carcinoma of the cervix. The significance of lymphatic invasion and confluent patterns of stromal growth. *Cancer* 1975; 36: 180–6.
19. Ruch RM, Pitcock JA, Ruch WA. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 87–92.
20. Sedlis A, Sall S, Tsukada Y, Park R, Mangan C, Shingleton H, Blessing JA. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical-pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 64–74.
21. Simon NL, Gore H, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW jr, Hatch KD. Study of superficially invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 19–24.
22. Takit-Sugimori H, Matsuyama T, Kashimura Y, Yoshino T. Treatment of microinvasive carcinoma. *Obstet Gynecol Surg* 1979; 34: 839–40.
23. Tarkington CN, Tweeddale DN, Roddick JW. Microinvasive carcinoma of the cervix. *South Med J* 1969; 62: 1000–2.
24. Ullery JC, Boutselis JG, Botschner AC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 866–75.
25. vanNagell JR jr, Greenwell N, Powell DF, Donaldson ES, Hanson MB, Gay EC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 981–91.
26. Wilkinson EJ, Komorowski RA. Borderline microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 472–6.
27. Yajima A, Noda K. The results of treatment of microinvasive carcinoma (stage A) of the uterine cervix by means of simple and extended hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 685–8.
28. Shingleton HM, Orr JW. Cancer of the cervix. *Curr Rev Obstet Gynecol* 1983; 60: 77–84.
29. Dargent D, Brun JL, Roy M, Romy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 105 (abstract).
30. Schneider A, Krause N, Kühne-Heid R, Nöschel H. Erhaltung der Fertilität beim frühen Zervixkarzinom mit laparoskopischer Lymphonodektomie. *Zentralbl Gynaekol* 1996; 118: 6–8.
31. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S47–51.
32. Gonzalez Lira G, Escudero De Los Rios P, Salazar Martinez E, Lazcano Ponce EC. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56: 155–62.
33. Grischke EM, Wallwiener D, Bastert G. [Characteristics of rare ovarian tumors – possibilities of organ preservation]. *Zentralbl Gynaekol* 1996; 118: 322–5.
34. Kleine W. [Results of fertility preserving operations in malignant ovarian tumors]. *Zentralbl Gynaekol* 1996; 118: 317–21.
35. Meier W, Korell M, Burges A, Hepp H. [Long-term results of organ preserving therapy in ovarian carcinoma]. *Zentralbl Gynaekol* 1996; 118: 545–8.
36. Pfeleiderer A. Die Erhaltung der Fertilität bei malignen Ovarialtumoren. *Gynäkologe* 1988; 21: 308.
37. Piver MS, Patton T. Ovarian cancer in children. *Semin Surg Oncol* 1986; 2: 163–9.
38. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, Mangioni C. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1030–5.
39. Bobs G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, Chiari S, Favalli G, Mangili G, Presti M et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.L.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–93.
40. Benjamin I, Rubin SC. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 107–19.
41. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, Miller A, Park R, Major F jr. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021–7.
42. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S62–72.
43. Casey AC, Bhodauria S, Shapter A, Nieberg R, Berek JS, Farias-Eisner R. Dysgerminoma: the role of conservative surgery. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 352–7.
44. Gershenson DM, Del Junco G, Herson J, Rutledge FN. Endodermal sinus tumor of the ovary: the M. D. Anderson experience. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 194–202.
45. Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 200–6.
46. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Cangir A, Del Junco G, Saul PB, Stringer CA, Freedman RS, Edwards CL, Wharton JT. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer* 1985; 56: 2756–61.
47. Gershenson DM, Del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 624–9.
48. Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38: 2404–19.
49. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 579–89.
50. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977; 8: 551–64.
51. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359–72.
52. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985; 56: 243–8.
53. Soper JT. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 423–38.
54. Bower M, Fife K, Holden L, Paradinas FJ, Rustin GJ, Newlands ES. Chemotherapy for ovarian germ cell tumors. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 593–7.
55. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds). *Practical gynecologic oncology*, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994; 285–326.
56. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome

in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecological Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.

57. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treatment endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126–31.

58. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological considerations of a prospective randomized study after abrasio or only high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 1991; 11: 403–6.

59. Wentz WB. Progestin therapy in lesions of the endometrium. *Semin Oncol* 1985; 12: 23–7.

60. Bokhman JV, Chepik OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol* 1985; 20: 139–55.

61. Eddy WA. Endometrial carcinoma in Stein-Leventhal syndrome treated with hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 581–2.

62. Lai CH, Hsueh S, Chao AS, Soong YK. Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 547–9.

63. Thornton JG, Brown LA, Wells M, Scott JS. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone (letter). *Lancet* 1985; 2: 207–8.

64. Varga A, Henriksen E. Histologic observations on the effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 656–64.

65. Bokhman JV, Chepik OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Adjuvant hormone therapy of primary endometrial carcinoma with oxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 1981; 11: 371–8.

66. Kimmig R, Strowitzki T, Müller-Höcker J, Kürzl R, Korell M, Hepp H. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 255–7.

67. Zuckerman B, Lavie O, Neuman M, Rabinowitz R, Ben-Chetrit A, Voss E, Rosenmann E, Beller U. Endometrial carcinoma stage I – grade II. Conservative treatment followed by a healthy twin pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 172–4.

68. Niwa K, Yokoyama Y, Tanaka T, Murase T, Morishita S, Itoh M, Itoh N, Shimokawa K, Tamaya T. Successful pregnancy in a patient with endometrial carcinoma treated with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 91–4.



Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Kimmig

Geboren 1959 in Stuttgart. Von 1978 bis 1984 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1984 Approbation als Arzt. 1986 Promotionsprüfung (Thema: Kurzzeitregulation des Leberstoffwechsels durch Glucagon). 1986 Eintritt in die Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern (Direktor: Prof. Dr. H. Hepp). 1991 Facharztprüfung mit Anerkennung als Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern.

Ab 1991 Leitung der Spezialsprechstunde für gynäkologische Endokrinologie sowie ab 1993 der Spezialsprechstunde für Zervix- und Vulvadyplasien an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern. Ab 1994 Leitung der Projektgruppe „Uterus-

maligname“ am Tumorzentrum München, stellvertretende Leitung seit 1991. 1995 Anerkennung der Fakultativen Weiterbildung Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 1996 Anerkennung der Fakultativen Weiterbildung Spezielle operative Gynäkologie. Seit 1995 Transfusionsbeauftragter der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern. Seit 1996 Aufbau und Leitung der Spezialsprechstunde Ambulante Hysteroskopie an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern. Leiter des Ausbildungszentrums der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie der DGGG, Sektion Diagnostische und operative Hysteroskopie. Seit 1998 Leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern sowie Leiter der Bereiche „Gynäkologische Onkologie“ und „Gynäkologische Brachytherapie“ an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern.

1999 Habilitation im Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Thema: Durchflußzytometrische DNA-Analyse solider gynäkologischer Tumoren nach Zytokeratinmarkierung zur Detektion der Tumorzellen), Ludwig-Maximilians-Universität München. 1999 Erwerb der Fachkunde „Afterloading-Verfahren und Radium-226 (umschlossene radioaktive Stoffe)“, Strahlenschutzbeauftragter der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München-Großhadern für den Bereich „Umgang mit umschlossenen radioaktiven Stoffen (Afterloading-Verfahren)“ und der fachspezifischen Röntgendiagnostik (OP-Bereich und Lagekontrolle Afterloading-Applikator).

Seit 1999 Mitglied der Studienleitgruppe Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), seit 2000 stellvertretende Leitung der Projektgruppe „Maligne Ovarialtumoren“ am Tumorzentrum München sowie Mitglied der Organkommission Uterusmaligname der AGO der DGGG.

2001 Ablehnung des Rufs auf den Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ruhr-Universität Bochum als Direktor der Frauenklinik des Marienhospitals Herne. 2001 Annahme des Rufs auf den Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät der Universität-GH Essen als Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Kimmig
Universitätskliniken Essen, Zentrum für Frauenheilkunde
D-45147 Essen, Hufelandstraße 55
e-mail: ufk@uni-essen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung