

Gesichertes und Kontroverses

Interdisziplinäre Behandlung des Endometriumkarzinoms

Die letzten Jahre brachten durch Neuerungen in der chirurgischen Therapie und dem Einsatz der adjuvanten Radio- und Chemotherapie Verbesserungen in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. Die grösste Bedeutung fällt der primären chirurgischen Tumorbehandlung zu, wohingegen Wert und Ausdehnung der Lymphonodektomie umstritten sind. Die Strahlentherapie, teilweise in Kombination mit Chemotherapie, wird bei fortgeschritteneren Stadien eingesetzt und verbessert die Prognose. Gemessen an der Häufigkeit der Erkrankung sind die klinischen Daten zur Behandlung aktuell bescheiden. Neben der individuellen Behandlung ist folglich die interdisziplinäre Diskussion unabdingbar.

Par des innovations dans le traitement chirurgical et l'utilisation de la radiothérapie adjuvante et la chimiothérapie les dernières années ont amélioré le traitement du cancer de l'endomètre. La plus grande importance revient en premier lieu à l'intervention chirurgicale des tumeurs, alors que la valeur et l'étendue de la lymphadénectomie est controversée. La radiothérapie, parfois en combinaison avec la chimiothérapie, est appliquée pour des stades plus avancés et améliore le pronostic. L'incidence de la maladie ne se reflète pas dans les données sur les stratégies thérapeutiques actuellement disponibles. Par conséquent en plus du traitement individuel la discussion interdisciplinaire est indispensable.

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste gynäkologische Tumor und weltweit die sechsthäufigste, maligne Erkrankung. Die jährliche Inzidenz in Westeuropa beträgt 21.6 pro 100'000 (1). Die Erkrankung wird meist in frühen, auf den Uterus beschränkten Stadien und bei der postmenopausalen Frau aufgrund vaginaler Blutungen diagnostiziert. In der Prämenopause kann sich die Erkrankung durch Veränderungen in Intensität und Frequenz der Regelblutung manifestieren.

Das Endometriumkarzinom wird in 2 Typen unterteilt (2): der mit 80% häufigere, von atypischen endometrialen Hyperplasien ausgehende Typ I entspricht histologisch endometrialen Adenokarzinomen. Typ II Karzinome verlaufen aggressiver und umfassen klarzellige und seröse Karzinome sowie Karzinosarkome. Als Risikofaktoren für die Typ I Karzinome gelten aufgrund deren Östrogen-Abhängigkeit Langzeit-Einnahmen von Östrogenen ohne Gestagenschutz, das metabolische Syndrom mit Adipositas, Behandlungen mit Tamoxifen sowie hohe Östrogen-Spiegel (z.B. beim polyzystischen Ovar-Syndrom). Bei 40–60% der Patientinnen mit dem autosomal-dominant vererbten hereditären nicht-Polypoid-assoziierten kolorektalen Karzinom- resp. Lynch-Syndrom tritt ein Endometriumkarzinom auf (3). Eine umfassende, molekulare



PD Dr. med. Urban Novak
Bern



Prof. Dr. med. Michael D. Mueller
Bern

Analyse von 373 Endometriumkarzinomen identifizierte 4 prognostisch unterschiedliche Subtypen. Die Arbeit hat auch die grosse Überlappung des prognostisch ungünstigen serösen Subtyps (25% der undifferenzierten Endometriumkarzinome) mit serösen Ovarialkarzinomen und dem Brustkrebs vom basalen Typ gezeigt (4); eine Erkenntnis, welche in frühen Stadien und analog zu Ovarialkarzinomen künftig durch die primäre Verwendung einer adjuvanten Chemotherapie anstelle einer Strahlentherapie berücksichtigt werden könnte.

Staging und Risikoabschätzung

Seit 2009 gilt die aktualisierte Version der Stadieneinteilung nach FIGO (5) (Tab. 1). Gegenüber der früheren Einteilung von 1988, auf welcher die derzeitige Behandlungsevidenz weitestgehend basiert, entfällt die positive intraperitoneale Zytologie, die Unterteilungen des Stadiums I wurden reduziert und im Stadium III ist neu die Unterscheidung eines Befalls der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten. Durch diese Anpassungen wurde die prognostische Aussagekraft der neuen Stadieneinteilung verbessert (6): das 5-Jahresüberleben des Stadiums IA beträgt ~90%, 78% für das Stadium IB, und sinkt auf 57% für das Stadium IIIC1 resp. 49% bei paraaortalem Lymphknotenbefall (IIIC2) (7). Im Stadium I werden je nach histologischem Ausreifungsgrad (G1-3) und Histologie (endometrioider Typ vs. nicht-endometrioider Typ) 3 Risikogruppen definiert (Tab. 2).

Dem chirurgisch erhobenen Lymphknotenstatus kommt somit eine wichtige prognostische, bei Entfernung von Makrometastasen eventuell auch eine therapeutische Bedeutung zu.

Chirurgie

Bei Kinderwunsch und gut differenziertem, endometrioidem Karzinom im Stadium T1a kann eine fertilitätserhaltende Therapie erwogen werden, wenn hysteroskopisch sicherge-

stellt wurde, dass kein Restkarzinom in utero vorhanden ist. Eine Myometriuminfiltration sowie eine Ovarialmetastasierung müssen durch einen transvaginalen Ultraschall, ein MRT und eine Laparoskopie ausgeschlossen werden. Die Patientinnen müssen über die höhere Rezidiv Wahrscheinlichkeit, die Möglichkeit des Progresses und die Notwendigkeit eines engmaschigen Follow-ups informiert werden. Eine kontinuierliche orale Gestagenapplikation mit Medroxyprogesteronacetat (200 mg/d) ist die Therapie der Wahl. Dreimonatlich erfolgt eine Kontrolle mit transvaginalen Ultraschall, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie. Eine Schwangerschaft ist erst nach unauffälligem Re-Staging anzustreben, ggf. mit assistierter Reproduktion, um die Zeitdauer bis zur Schwangerschaft möglichst gering zu halten. Nach erfülltem Kinderwunsch ist, wegen der hohen Rezidivgefahr, eine stadiengerechte chirurgische Therapie nötig.

Ausser bei dringendem Kinderwunsch und Hochrisikosituation mit eingeschränkter Operabilität wird primär eine operative Therapie durchgeführt. Das systematische operative Staging besteht aus einer Hysterektomie, einer bilateralen Adnexektomie und, je nach Stadium und/oder Histologie, einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie. In seltenen Fällen ist eine Omentektomie ebenfalls indiziert. Traditionellerweise wurde das Staging beim Endometriumkarzinom per Laparotomie durchgeführt. In den letzten Jahren haben verschiedene Studien jedoch die Machbarkeit eines laparoskopischen Stagings validiert (8). Da die eindeutigen Vorteile des laparoskopischen Vorgehens im Vergleich zur klassischen offenen Operation (weniger postoperative Schmerzen und Komplikationen, kürzere Hospitalisationsdauer) bei gleicher Rezidivhäufigkeit und 5-Jahres-Überlebensrate in randomisierten Studien nachgewiesen wurden (9, 10), sollte die Operation heutzutage standardmässig laparoskopisch durchgeführt werden (Abb. 1). Trotz des offensiven Marketings des heutigen Alleinbieters auf dem Gebiet der chirurgischen Robotics (Intuitive Surgical Inc.) wurden bis anhin keine Studien publiziert, welche bei der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms einen Vorteil

ABB. 1 Laparoskopische pelvine Lymphonodektomie

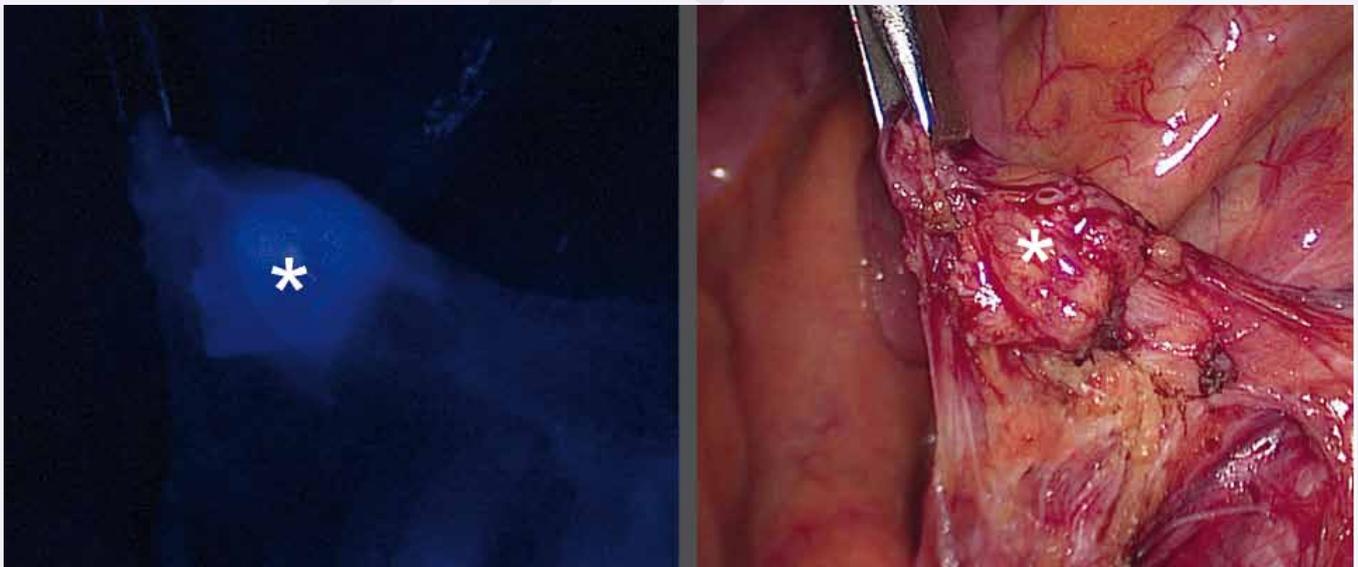


1: M. psoas major; 2: N. genitofemoralis; 3: A. iliaca externa; 4: V. iliaca externa; 5: N. obturatorius; 6 V. obturatoria; 7: A. iliaca interna; 8: Ureter

der Roboter-assistierten Chirurgie im Vergleich zur Laparoskopie demonstrieren würden.

Eine kontroverse Kernfrage ist, wann eine Lymphonodektomie durchgeführt werden soll und in welchem Ausmass. Zwei randomisierte Multizenterstudien, welche beide leider schwere formale Mängel aufweisen, konnten keinen Überlebensvorteil für die alleinige pelvine Lymphonodektomie nachweisen (11, 12). Die Datenlage zur Bedeutung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie ist spärlich, es gibt keine prospektiven randomisierten Studien. Patientinnen mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko, bei welchen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wird, haben eine längere Lebenserwartung als mit alleiniger pelviner Lymphonodektomie. Dieser Vorteil kann bei niedrigem Risiko nicht festgestellt werden (13). Eine pro-

ABB. 2 IndoCyanine Green (ICG) markierter Sentinellymphknoten iliakal rechts (der Sentinellymphknoten ist dank dem ICG klar identifizierbar)



TAB. 1 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO 2009	
Stadium I	Tumor auf den Uterus beschränkt
IA	keine oder <50 % Infiltration des Myometriums
IB	>50% Infiltration des Myometriums
Stadium II	Befall des Zervixstromas
Stadium III	Ausbreitung jenseits des Uterus
IIIA	Uterusserosa und / oder Adnexe
IIIB	Vagina und / oder Parametrien
IIIC	Pelvine und / oder paraaortale Lymphknoten
IIIC1	Pelvin
IIIC2	paraaortal mit oder ohne Befall der pelvinen Lymphknoten
Stadium IV	Befall nicht-genitaler Organe und / oder Fernmetastasen
IVA	Infiltration in die Schleimhaut von Blase und / oder Darm
IVB	Ausbreitung in die Bauchhöhle, inguinale Lymphknoten oder Fernmetastasen

TAB. 2 Risikogruppen im Stadium I	
Niedrig	FIGO 1A, G1 und G2, endometrioider Typ
Intermediär	FIGO 1A, G3, endometrioider Typ FIGO 1B, G1 und G2, endometrioider Typ
Hoch	FIGO 1B, G3, endometrioider Typ FIGO 1A oder 1B, nicht-endometrioider Typ

spektive Studie zeigte, dass bei Patientinnen mit >50 % Myometriuminvasion, Tumoren von >2 cm, geringer Differenzierung, sowie bei allen nicht endometrioiden Histologien (serös papillär, hellzellig) in 22,4% der Fälle die Lymphknoten positiv waren. Von diesen positiven Lymphknoten waren zu 33% nur pelvine Lymphknoten positiv, in 51% pelvine und paraaortale und in 16% der Fälle waren nur paraaortal Lymphknoten positiv. Die Mehrzahl der Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten zeigte einen Befall zwischen Nierengefäßen und A. mesenterica inferior (IMA). Eine japanische Studie aus dem Jahr 2014 zeigte eine ähnliche Verteilung der positiven Lymphknoten (14). Dies ist bedeutend, da in älteren Studien und heutzutage in Studien zur Wertigkeit der Roboterchirurgie, eine sog. paraaortale Lymphonodektomie nur bis zur IMA durchgeführt wurde/wird.

Eine Lymphonodektomie ist mit einer Langzeitmorbidität verbunden. So leiden nach pelviner Lymphonodektomie ungefähr 6% der Patientinnen an chronischen Lymphödemen der unteren Extremitäten. Um dies zu umgehen wird zur Zeit das Konzept des Sentinellymphknotens auch beim Endometriumkarzinom in verschiedenen laufenden Studien evaluiert. Die Sentinellymphonodektomie, insbesondere mittels ICG-Technik (Abb. 2), wird sich in Zukunft möglicherweise auch beim Endometriumkarzinom etablieren. Aktuell sollte diese nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden.

Die Lymphonodektomie dient zur Entscheidung ob eine adjuvante Therapie notwendig ist, bzw. zur Vermeidung unnötiger Toxizität, wenn die Lymphknoten unauffällig sind. Da eine Lymphonodektomie sowohl die operative und postoperative Morbidität erhöht, sollte diese nur bei hoher Wahrscheinlichkeit karzinombe-

fallener Lymphknoten durchgeführt werden. Bei geringem Risiko (pT1a G1-2, pT1b G1) kann somit auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden. Bei mittlerem und höherem Rezidivrisiko (pT1b G2, pT1a und pT1b G3) wird allgemein eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen.

Bei Befall des Zervixstromas (FIGO II), Tumorausbreitung in die Vagina und/oder die Parametrien (FIGO IIIB) wird eine erweiterte radikale Hysterektomie, mit Resektion der Parametrien, wenn notwendig mit Kolpektomie, durchgeführt. Bei inkurablen, fortgeschrittenen Stadien kann eine operative Intervention (Hysterektomie zur Blutungsprophylaxe, Debulking von grossen Tumormassen) in einem palliativen Setting erwogen werden.

Adjuvante Behandlungen

Vaginale Brachytherapie: Eine multizentrische, randomisierte Studie mit 715 Patientinnen hat gezeigt, dass die postoperative vaginale Brachytherapie beim Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I mit niedrigem Risiko keinen Zusatznutzen bringt (15). Auch wenn die externe, d.h. perkutane, Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle beim intermediären Risiko verbessert, kann das Überleben dadurch nicht verlängert werden (15–17). Zur Behandlung des frühen Endometriumkarzinoms mit intermediärem bis hohem Risiko ist aufgrund der geringeren Toxizität bei gleicher Wirksamkeit die postoperative vaginale Brachytherapie einer externen Bestrahlung vorzuziehen (16).

Adjuvante Chemotherapie, Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie: In der Hochrisikosituation des frühen Endometriumkarzinoms zeigten zwei Studien im Bezug auf das Überleben keinen Unterschied zwischen der postoperativen perkutanen Bestrahlung und einer Chemotherapie mit Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin (17, 18). Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III und operativ gut behandelte Patientinnen mit FIGO IV-Erkrankung) hingegen erwies sich die Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin einer Ganzabdomenbestrahlung klar überlegen (19) und verbessert das Überleben um 25% (20). Erhalten Hochrisiko-Patientinnen nach pelviner Bestrahlung sequentiell Doxorubin/Cisplatin, oder Paclitaxel, Carboplatin mit/ohne Doxorubicin, so führt dies, wie gepoolte Daten von 540 Patientinnen gezeigt haben, zu einer Reduktion des Rückfall- und Todesrisikos und einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben (21). Die erst in einigen Jahren abgeschlossene PORTEC-3 Studie prüft randomisiert die perkutane Bestrahlung versus Radiochemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin plus Paclitaxel, gleichzeitig und sequentiell zur Strahlentherapie). Die kombinierte Radiochemotherapie, welche wir aktuell unseren Patientinnen ab Stadium IB mit Hochrisikokonstellation vorschlagen, ist somit aktuell nicht durch Studien abgestützt und basiert auf retrospektiven Extrapolationen (22). Zudem ist zu berücksichtigen, dass in den hier zitierten Studien (inkl. PORTEC-3) keine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wurde, was Aussagekraft und Umsetzung beeinträchtigt.

Rezidive und palliative Therapien: Rückfälle treten meist in den ersten 3 Jahren auf. Das Spektrum ist weit und umfasst isolierte, erneut durch Lokaltherapien kurativ angehbare vaginale Rezidive bis hin zu disseminierten Manifestationen. Gut differenzierte Tumoren, späte Rückfälle und Lungenmetastasen können besser

behandelt werden, wohingegen Rückfälle nach adjuvanter Chemotherapie prognostisch ungünstig sind. Für diese Situation gibt es im Vergleich zu anderen Tumoren nur wenige Daten, so z.B. für Tamsirolimus (23) oder Bevacizumab (24). Bei zuvor unbehandelten Patientinnen lassen sich mit platin-haltigen Chemotherapien Ansprechraten von 50% erreichen (25); entgegen dem landläufigen Eindruck handelt es sich beim Endometriumkarzinom also um eine chemosensible Entität. Die bereits kommunizierten Resultate der GOG 209-Studie zeigen, dass die Zweierkombination von Carboplatin und Paclitaxel bei gleicher Wirksamkeit das oft eingesetzte, aber toxischere TAP-Regimen (Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel) ersetzen wird.

Palliative Hormontherapien sind bei gut differenzierten, Hormonrezeptor-positiven Tumoren eine oft eingesetzte und gut verträgliche Alternative bei oligosymptomatischen Patientinnen. Die Ansprechraten erreichen ~30% und sind nicht selten von langer Dauer. Eingesetzt werden Medroxyprogesteronacetat (Farlutal®) (26), Tamoxifen ist etwas weniger wirksam (27), aber klar besser als die Aromatasehemmer Letrozol oder Anastrozol (28, 29).

Take-Home Message

- ◆ Folgende Fragen sind derzeit ungeklärt oder offen:
Chirurgie: Wert und Ausmass der Lymphonodektomie, Sentinel Adjuvante Therapie: Wert der kombinierten Radiochemotherapie, unklarer Einfluss der Lymphonodektomie
- ◆ Das Endometriumkarzinom ist eine chemosensible Erkrankung
- ◆ Die derzeit vielfach unklare Datenlage erfordert eine interdisziplinäre Diskussion und Behandlung

Ausblick

Es bleibt zu hoffen, dass die neuen molekularen Erkenntnisse in Zukunft in differenziertere Behandlungen umgesetzt werden können und diese Erkrankung, schon nur aufgrund ihrer Häufigkeit, stärker in den Fokus der Medizinischen Onkologie tritt.

PD Dr. med. Urban Novak

Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie
Brust- und Gynäkologisches Tumorzentrum

Prof. Dr. med. Michael D. Mueller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Brust- und Gynäkologisches Tumorzentrum
Inselspital Bern, 3010 Bern
michael.mueller@insel.ch

Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die kritische Durchsicht des Manuskripts durch Frau Dr. med. Kristina Lössl (Stv. Chefärztin der Radionkologie, Inselspital)

+ Literatur

Bei den Autoren verfügbar

Message à retenir

- ◆ Des questions actuellement pas encore résolues sont:
chirurgie: la valeur et l'étendue de la lymphadénectomie, sentinel thérapie adjuvante: la valeur de la radiochimiothérapie combinée, l'impact incertain de la lymphadénectomie
- ◆ Le cancer de l'endomètre est une maladie sensible à la chimiothérapie
- ◆ Les données actuelles souvent peu claires nécessitent une discussion et un traitement interdisciplinaires