

Prof. Michael K. Hohl

Frauenklinik

Kantonsspital Baden

Prof. H. Peter Scheidel

Kooperatives Mammazentrum Hamburg

Operative Therapie und Onkologie

Endometriumkarzinom – Update 2009, Teil 2

Adjuvante Therapien (Strahlen, Chemo, Radiochemo, Hormontherapie)

Postoperative Strahlentherapie

Die postoperative Strahlentherapie (Brachytherapie oder perkutane Bestrahlung des ganzen Beckens) gehörte lange Zeit zum Therapiestandard.

Heute liegen verschiedene prospektiv randomisierte Studien vor. Die jüngste Studie (MRCASTEC trial). In der Publikation im Lancet wurden die Resultate dieser Studie mit dem kanadischen randomisierten Trial gepoolt. Zusätzlich erfolgte eine systematische Metaanalyse. (The ASTEC/EN.59 writing committee Lancet 2009; 373:137–146). Dabei wurden über 2000 Pat. analysiert. Diese Studien betrafen alle Patientinnen im Stadium I mit oder ohne vorangegangene Lymphonodektomie. Die Resultate sind eindeutig. Die perkutane Strahlentherapie ergab für die Patientinnen keinen Überlebensvorteil unabhängig davon, ob eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde oder nicht, reduzierte aber die pelvine Rezidivrate signifikant, allerdings zum Preis von ca 50% mehr mittelschweren und schweren Spätfolgen (ca 17% mittelschwere und schwere Morbidität in der Gruppe Lymphonodektomie und Strahlentherapie versus 12% ohne Strahlentherapie).

Darin enthalten sind mittelschwere und schwere Lymphoedeme bei 3,5%.

Heute besteht nun weitgehend Konsensus, dass beim „low risk“ Karzinom keine Form der Nachbestrahlung indiziert ist.

Bestenfalls lässt sich durch eine Brachytherapie die Lokalrezidivrate minimal senken, ohne Einfluss auf das Überleben.

Auch beim intermediate bzw. „high risk“ Stadium I und II hat eine perkutane pelvine Bestrahlung selbst bei Unterlassung einer Lymphonodektomie keinen Einfluss auf das Überleben.

Die beobachtete Reduktion der Lokalrezidivrate kann auch durch eine Kontakttherapie (Brachytherapie) erreicht werden. Das Gesamtüberleben ist allerdings nicht schlechter, wenn die Brachytherapie erst beim Auftreten eines Rezidivs erfolgt.

Wann immer man eine Strahlentherapie erwägt, gilt es hier die Risiken (siehe oben) gegenüber dem Nutzen abzuwägen.

Die Grenzen einer Strahlentherapie werden am deutlichsten demonstriert durch eine separate Analyse der „high risk“ Patientinnen (G3, 1c, alte FIGO-Einteilung) innerhalb des ASTEC trials. Diese erhielten in jedem Fall eine perkutane Strahlentherapie und wurden denjenigen gegenübergestellt, die bei niedrigerem Risiko zur postoperativen Strahlentherapiegruppe randomisiert wurden. Es zeigte sich bei G₃ trotz perkutaner Bestrahlung des Beckens nur ein 5-Jahres Überleben bei 58% der Patientinnen (Creutzberg, C.I. et al. J. Clin. Oncol. 2004; 22:1234–1241). (Tab. 5)

Den Wert der postoperativen Strahlentherapie könnte man aufgrund der Datenlage so zusammenfassen:

- Beim Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko hat sie definitiv keinen Einfluss auf das Überleben
- Beim Endometriumkarzinom mit höherem Risiko ist ihre Wirkung sicher ungenügend

Es ist denkbar, dass der Einbezug des Lymphknotenstatus, wie er im Rahmen einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie erhoben wird, eine bessere Entscheidungsgrundlage gibt. (z. B. keine pelvine Strahlentherapie bei befallenen paraaortalen Lymphknoten).

Diese ernüchternden Ergebnisse haben deshalb das Interesse für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie (evtl. in Kombination mit Strahlentherapie) geweckt.

Tab. 5. Einfluss der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie auf das 5 Jahresüberleben beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Perkutane Strahlentherapie	Stadium und Grad	Lokoregionales Rezidiv	Fernmetastasen	5 Jahres Überleben
Randomisiert zu Strahlentherapie	Ib, G ₁₊₂	1 %	3–8 %	83–85 %
	Ib, G ₃	3 %	20 %	74 %
Nicht randomisiert zu Strahlentherapie	Ic, G ₃	14 %	31 %	58 %

(Creutzberg, C.L. et al. J. Clin. Oncol. 2004 22:1234–41)

Adjuvante Chemotherapie

Es gibt bislang keine randomisierte Studien, die einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine alleinige adjuvante Chemotherapie bei intermediaten und „high risk“ Karzinomen im Stadium I und II mit oder ohne Lymphonodektomie erkennen lassen.

Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass die Überlebensrate bei einer Radiochemotherapie (Huckber T. Clin. Oncol. 2008; 20:463–469) (Mazuura M et al. J. Gynecol. Oncol. 2009; 30:43–44) höher ist als bei einer alleinigen Strahlentherapie.

Eine positive Wirkung war insbesondere bei den intermediaten und „high risk“ endometroiden Karzinomen ohne Lymphonodektomie signifikant und bei erfolgter Lymphonodektomie nur im Trend nachweisbar, wobei Hinweise auf die Zahl positiver Lymphknoten fehlen.

Trotzdem besteht heute weitgehend Konsens darüber, dass bei „high risk“ Karzinomen mit mittlerem und hohem Risiko mit Lymphknotenbefall eine adjuvante Radio-Chemotherapie indiziert ist. Bei sicher negativen Lymphknoten ist eine entsprechende Indikation derzeit noch nicht erkennbar. Es stellt sich die Frage, ob bei

nicht erfolgter Lymphonodektomie alternativ eine Radio-Chemo-Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

Da das Langzeitüberleben beim „high risk“ Endometriumkarzinom auch nach Radio-Chemotherapie nicht überlegend ist, setzt man zunehmend Hoffnung auf zielgerichtete „targeted“ Therapien (erlotinib, sorafenib, bevacizumab). Daten dazu werden in den nächsten Jahren vorliegen. Das gleiche gilt auch für Trastuzumab (Herceptin®) bei positivem Her-2neu Rezeptor (von 15 bis 30 % der serös papillären G3 Tumoren exprimiert).

Heute besteht bei **allen papillär-serösen und klarzelligen Karzinomen**, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, Konsens darüber, eine adjuvante Chemo-, evtl. Radio-Chemotherapie durchzuführen.

Das gegenwärtig am meisten verwendete Schema ist eine Kombination aus Paclitaxel/und Carboplatin.

Adjuvante Hormontherapie

Trotz zahlreicher Studien gibt es keinerlei Hinweise, dass eine adjuvante Hormontherapie einen Nutzen hat. Sie führt zu keinem Unterschied im Gesamtüberleben bzw.

rezidivfreien Überleben, wohingegen ein Anstieg der nicht Tumor-assoziierten Todesfälle unter der Gestagenbehandlung beobachtet wird (Cochrane, Data Base of Systematic Reviews 2005) Diese kann in dieser Indikation deshalb nicht empfohlen werden.

Wenn Gestagene hingegen beim Rezidiv (z. B. metastasierten) Endometriumkarzinom eingesetzt werden, variieren die Ansprechraten zwischen 11 und 56%. In den früheren Studien ist allerdings der Rezeptorstatus nicht berücksichtigt worden. Ein höheres Ansprechen ist bei Progesteronrezeptor positiven Patientinnen zu erwarten (Decruze, SB. Int J. Gynecol. Cancer 2007; 17:964–978). Im weiteren wurde versucht, Progesteron mit Tamoxifen zu ergänzen, da dieses die Progesteronrezeptorexpression erhöht.

Fortgeschrittenes Stadium (Stadium II, III und IV)

Die chirurgische Behandlung des Stadium II entspricht im Wesentlichen derjenigen des Stadium I mit höherem Risiko. (Indikation zur systematischen Lymphonodektomie). Ob eine erweiterte Hysterektomie (Wertheim) gegenüber der extrafaszialen Hysterektomie einen Überlebensvorteil bringt, ist nicht belegt. Bei klinisch befalleener Zervix führen wir aber die erweiterte Hysterektomie mit der gleichen Begründung wie beim Zervixkarzinom durch.

Patientinnen im Stadium III und IV profitieren im Allgemeinen von einer Zytoreduktion (Debulking) (Van Wijk, F.J. Int J. Gynecol. Cancer 2009; 19:431–446). Meist muss die Therapie aber individualisiert werden. Sie wird heute ergänzt durch eine Chemo- evtl. Radiochemotherapie. Die in der Bilanz von Wirkung und Nebenwirkung geeignetste Kombination (Paclitaxel/Carboplatin weniger (vor allem neurotoxisch) als Paclitaxel/Doxorubicin/ Cisplatin) wird wahrscheinlich durch die vor kurzem abgeschlossene GOG-Studie 209 beantwortet werden.

Vorgehen beim Rezidiv

Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist abhängig von der Risikosituation bei der Erstmanifestation und schwankt deshalb zwischen 11–50%!

Bei ca. 51% waren es Fernmetastasen, 17% hatten isolierte Scheidenstumpfrezidive und bei 32% fand man solche im kleinen Becken (Sartori et al: Int J Cancer 2003; 13:458–465). Fast die Hälfte der Rezidive treten bereits im ersten Jahr nach Primärtherapie auf, im zweiten Jahr weitere 20%.

Das Vorgehen richtet sich neben dem Ort des Rezidiv, auch nach der Primärtherapie (Adjuvante Strahlentherapie Ja oder Nein).

Zum Staging hat sich bei uns in der Rezidivsituation die Durchführung einer PET-CT bewährt.

Isoliertes Scheidenstumpfrezidiv

Falls bei der Primärbehandlung keine adjuvante Radiotherapie erfolgte besteht je nach Grösse des Rezidivs die Option einer kombinierten perkutanen und lokalen Brachytherapie, oder alleinige Brachytherapie. Durchschnittlich liegen die 5 Jahre Überlebensraten dann nach der Rezidivbehandlung bei 40–45%. Mit 20% steht die gastrointestinale Toxizität als Hauptnebenwirkung im Vordergrund.

Alternativ kann auch die chirurgische Entfernung des Scheidenstumpfrezidivs vorgenommen werden. Wir bevorzugen dieses Vorgehen, falls durch Bildgebung eine Infiltration der Umgebung ausgeschlossen wurde. Dabei hat sich uns die vaginale Kolpektomie sehr bewährt, die vor allem auch bei den oft adipösen Patientinnen technisch sehr gut durchführbar ist. Im Allgemeinen folgt der operativen eine perkutane Strahlentherapie (bei radiotherapeutisch naiven Patientinnen).

Bei Überschreiten der Organgrenzen (Blase, Rektum) ist die einzige chirurgische Option eine Exenteration, die aber bei diesem Kollektiv (häufig zahlreiche Ko-Morbiditäten) mit einem hohen peri- und postoperativen Komplikations- und auch Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Fernmetastasen

Heute besteht weitgehend Konsens, dass bei einer **disseminierten Fernmetastasierung** bei asymptomatischen Patientinnen zuerst eine Hormontherapie zu empfehlen ist. Patientinnen mit G1 (G2) Tumoren mit positiven Progesteronrezeptoren sprechen am ehesten auf eine Gestagentherapie (z.B. 200mg Metroxyprogesteronacetat pro die) an (fast 40%). Solche mit positiven ER noch in 26%. Bei G3 und HR-Tumoren sind die Ansprechraten unter <10% (Thigpen, JT et al: J Clin Oncol 1999;17:1736–44).

Auf Tamoxifen als Medikament der zweiten Wahl sprechen ca. 10–20% der Patientinnen an. Allerdings profitieren Patienten die nicht auf Gestagene angesprochen haben, nicht von einer Tamoxifen Therapie (Thigpen, JT et al: J Clin Oncol 2001;19:364–367).

Bei **symptomatischen Fernmetastasen** aber auch bei G3 Tumoren gilt hingegen eine Chemotherapie (meist Kombinationstherapie) als Therapie der Wahl. Dabei wurden Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel verwendet.

Eine Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin ergab ein signifikant höheres Ansprechen, brachte allerdings keine Überlebensvorteile gegenüber Doxorubicin alleine (Thigpen JT et al: J Clin Oncol 2004;22:3902–3908). Eine Verlängerung des Überlebens (15 versus 12 Monate) eine höhere Ansprechrate (57% versus 34%) ergab die Dreierkombination mit zusätzlich Paclitaxel (GOG 177 Studie, Fleming, GF et al: J Clin Oncol 2004;22:2159–2166). Allerdings zum Preis einer sehr hohen Haematotoxizität, was den Einsatz bei diesen oft polymorbiden alten Patientinnen in Frage stellt.

Carboplatin plus Paclitaxel, welches ein wesentlich besseres Nebenwirkungsprofil hat, wird derzeit durch die GOG (Studie 209) in dieser Indikation getestet.

Findet man eine **isolierte Fernmetastasierung** sollte, wenn technisch möglich, immer eine chirurgische Resektion erwogen werden.

Beckenwandrezidiv und retroperitoneale Rezidive

Neben einer alleinigen Radio (Chemo?) Therapie sollte man immer auch eine operative Sanierung im Sinne eines Debulkings in Erwägung ziehen. Die publizierten Daten dazu sind spärlich, sprechen aber für ein Debulking, falls ähnlich wie beim Ovarialkarzinom die zurückbleibenden Tumormengen weniger als 1cm Durchmesser haben.