

Gesichertes und Kontroverses

Interdisziplinäre Behandlung des Endometriumkarzinoms

Konstantinos Nirgianakis^b, Urban Novak^{a,c}, Michael D. Mueller^{b,c}

^a Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern; ^b Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern; ^c Brust und Gynäkologisches Tumorzentrum, Inselspital, Bern

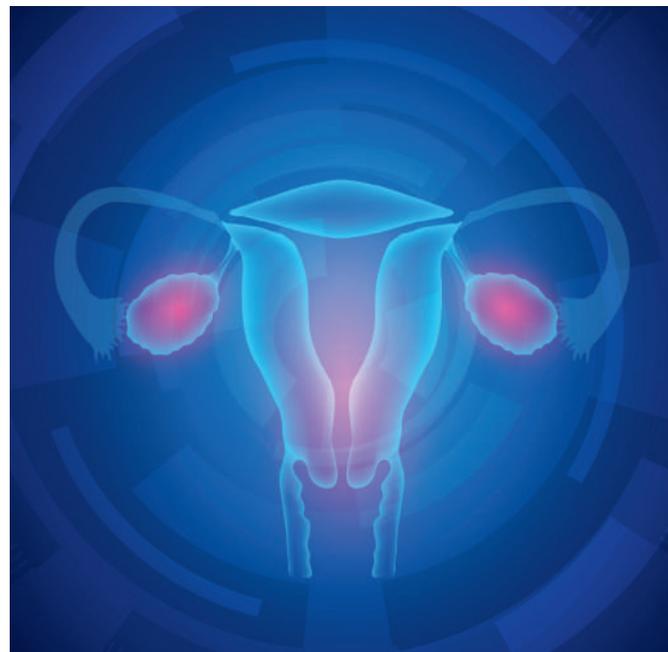
Einleitung

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste gynäkologische Tumor und weltweit die sechsthäufigste maligne Erkrankung. Die jährliche Inzidenz in Westeuropa beträgt 21,6 pro 100 000. 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 zwei Kategorien unterteilt: das mit 80% häufigere, von atypischen endometrialen Hyperplasien ausgehende Typ-I-Endometriumkarzinom entspricht histologisch endometrialen Adenokarzinomen. Typ-II-Karzinome verlaufen aggressiver und umfassen klarzellige und seröse Karzinome sowie Karzinosarkome. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose wurde bislang in den Typ-II-Karzinomen als höher betrachtet. Eine prospektive Studie mit mehr als einer Million Norwegerinnen, die 992 Typ-II-Karzinome einschloss, zeigte allerdings keinen Unterschied (Durchschnittsalter in beiden Gruppen 65 Jahre).

Aufgrund ihrer Östrogenabhängigkeit gelten Langzeiteinnahmen von Östrogenen ohne Gestagenschutz, das metabolische Syndrom mit Adipositas, die frühe Menarche, die späte Menopause, Behandlungen mit Tamoxifen sowie hohe Östrogenspiegel (z.B. beim polyzystischen Ovar-Syndrom) als Risikofaktoren für die Typ-I-Karzinome. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren. Adipositas scheint zusätzlich ein Risikofaktor für die Typ-II-Karzinome zu sein. Ausserdem tritt ein Endometriumkarzinom bei 40–60% der Patientinnen mit Lynch-Syndrom und bei 5–10% der Patientinnen mit Cowden-Syndrom auf.

Hormonelle Kontrazeption dagegen senkt das Risiko für Endometriumkarzinom um ca. 50%. Rauchen scheint ebenfalls ein protektiver Faktor zu sein. Sein protektiver Effekt ist durch die Stimulation des hepatischen



Östrogenmetabolismus zu erklären. Andere protektive Faktoren sind das hohe Alter bei der letzten Geburt sowie Kaffee- und Teekonsum.

Staging und Risikoabschätzung

Seit 2009 gilt die aktualisierte Version der Stadieneinteilung nach FIGO (Tab. 1).

Gegenüber der früheren Einteilung von 1988, auf der die derzeitige Behandlungsevidenz weitestgehend basiert, entfällt die positive intraperitoneale Zytologie, die Unterteilungen des Stadiums I wurden reduziert, und im Stadium III ist die Unterscheidung eines Befalls der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten neu. Durch diese Anpassungen wurde die prognostische Aussagekraft der neuen Stadieneinteilung verbessert: Das 5-Jahres-Überleben im Stadium IA beträgt ~90%, 78% für das Stadium IB, und sinkt auf 57% für das Stadium IIIC1 resp. 49% bei paraaortalem Lymphknotenbefall (IIIC2).



Konstantinos Nirgianakis

Im Stadium I werden je nach histologischem Ausbreitungsgrad (G1–3) und Histologie (endometrioider Typ vs. nicht-endometrioider Typ) drei Risikogruppen definiert (Tab. 2).

Tabelle 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

Tabelle 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

Eine 2013 publizierte, umfassende, molekulare Analyse von 373 Endometriumkarzinomen identifizierte vier prognostisch unterschiedliche Subtypen. Das könnte künftig zu einer neuen Klassifikation führen, die eventuell die Therapie des Endometriumkarzinoms ändern würde.

Chirurgie

Kinderwunsch

Bei dringendem Kinderwunsch und gut differenziertem, endometrioidem Karzinom im Stadium T1a kann eine fertilitätserhaltende Therapie erwogen werden, wenn hysteroskopisch sichergestellt wurde, dass kein Restkarzinom in utero verblieben ist. Eine Myometriuminfiltration sowie eine Ovarialmetastasierung müssen durch einen transvaginalen Ultraschall, ein MRT und eine Laparoskopie ausgeschlossen werden. Die Patientinnen müssen über die höhere Rezidivwahrscheinlichkeit, die Möglichkeit der Progression und die Notwendigkeit eines engmaschigen Follow-ups informiert werden. Eine kontinuierliche orale Gestagenapplikation mit Medroxyprogesteronacetat 200 mg/d ist Therapie der Wahl. Dreimonatlich erfolgt eine Kontrolle mit transvaginalen Ultraschall, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie. Eine Schwangerschaft ist erst nach unauffälligem Re-Staging anzustreben, gegebenenfalls mit assistierter Reproduktion, um die Zeitdauer bis zur Schwangerschaft möglichst gering zu

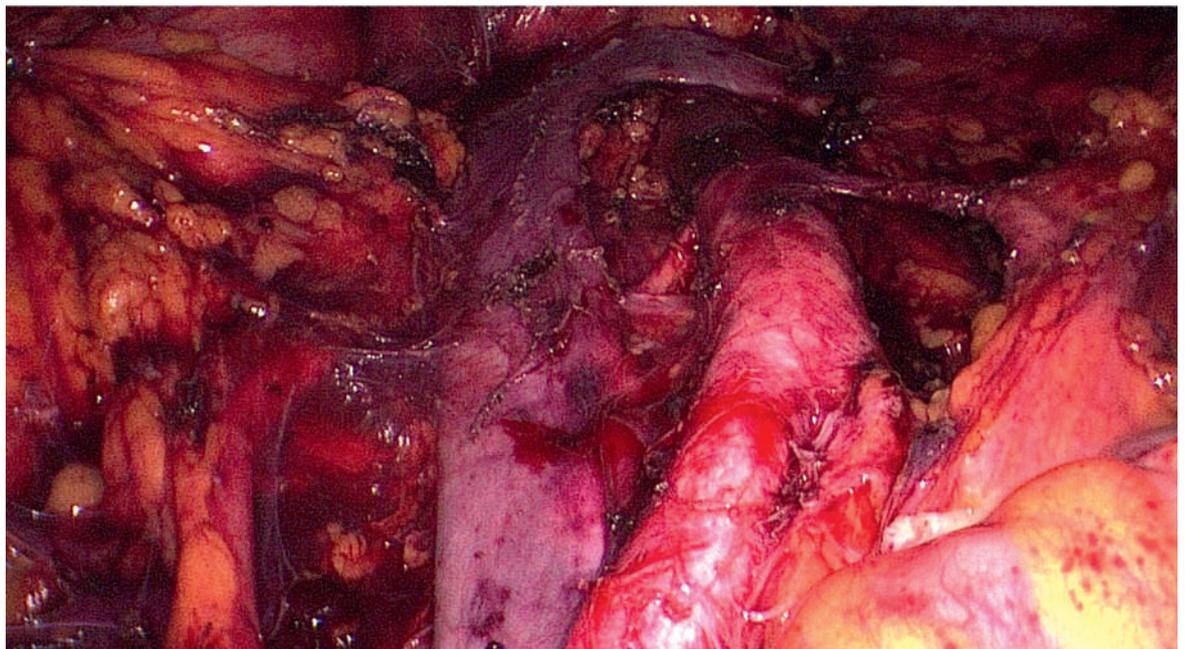


Abbildung 1: Anatomische Strukturen nach laparoskopischer pelviner Lymphonodektomie.

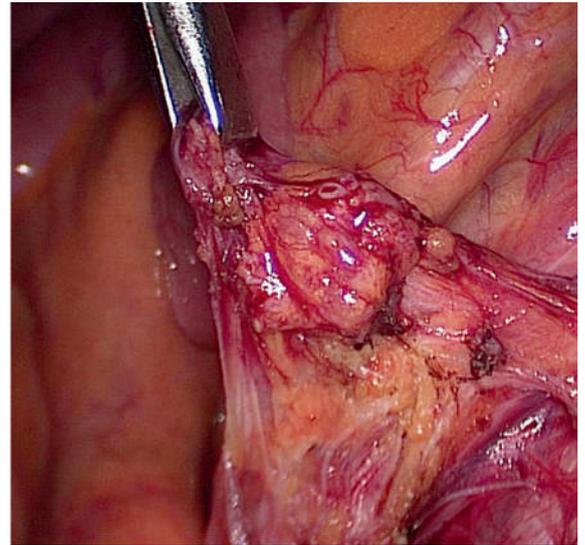


Abbildung 2: Indocyanine-green-(ICG-)markierter Sentinel-Lymphknoten iliakal rechts.

halten. Nach erfüllttem Kinderwunsch ist, aufgrund der hohen Rezidivgefahr, eine stadiengerechte chirurgische Therapie nötig.

Laparotomie vs. Laparoskopie

Ausser bei dringendem Kinderwunsch und Hochrisikosituation mit eingeschränkter Operabilität wird primär eine operative Therapie durchgeführt. Das systematische operative Staging besteht aus einer Hysterektomie, bilateralen Adnexektomie und, je nach Stadium und/oder Histologie, 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 das Staging via Laparotomie mit dem via Laparoskopie verglichen. Da die eindeutigen Vorteile des laparoskopischen Vorgehens (weniger Komplikationen und kürzere Hospitalisation) im Vergleich zur klassischen offenen Operation bei gleicher Rezidivhäufigkeit und 5-Jahres-Überlebensrate in randomisierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen wurden, sollte die Operation heutzutage standardmässig laparoskopisch durchgeführt werden (Abb. 1). Bezüglich Roboter-assistierter Chirurgie wurden bis anhin keine Studien publiziert, die bei der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms einen Vorteil im Vergleich zur Laparoskopie demonstrieren würde.

Lymphonodektomie: Ja oder Nein?

Eine kontroverse Kernfrage ist, wann eine Lymphonodektomie durchgeführt werden soll, und in welchem Ausmass. Zwei randomisierte Multizenterstudien, die beide leider schwere formale Mängel aufweisen, konnten

keinen Überlebensvorteil für die alleinige pelvine Lymphonodektomie nachweisen. Die Datenlage zur Bedeutung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie ist spärlich; es gibt keine prospektiven randomisierten Studien. Eine retrospektive Kohortenstudie zeigte, dass Patientinnen mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko, bei denen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, eine längere Lebenserwartung hatten, als wenn nur eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Dieser Vorteil konnte bei niedrigem Risiko nicht festgestellt werden.

Auch wenn der direkte therapeutische Effekt der Lymphonodektomie umstritten bleibt, wird generell akzeptiert, dass sie zur Prognoseabschätzung und zur Entscheidung der adjuvanten Therapie dient. Wenn die Lymphknoten unauffällig sind, kann auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden, wodurch unnötige Toxizität vermieden werden kann.

Da eine Lymphonodektomie sowohl die operative und postoperative Morbidität erhöht, sollte diese nur bei hoher Wahrscheinlichkeit karzinombefallener Lymphknoten durchgeführt werden. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass bei Patientinnen mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko in 17% die pelvinen und in 12% die paraaortalen Lymphknoten positiv waren. 55% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten hatten auch positive paraaortale Lymphknoten. Zudem hatten 3% der Patientinnen mit negativen pelvinen Lymphknoten positive paraaortale Lymphknoten. Interessanterweise zeigte die Mehrzahl der Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten einen Befall zwischen Nierengefässen und A. mesenterica inferior (IMA). Bei mittlerem und höherem Rezidivrisiko

(pT1b, pT1a G3 und alle nicht endometrioiden Histologien) wird somit allgemein eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen. Bei geringem Risiko dagegen (pT1a G1–2) bleibt die Wahrscheinlichkeit karzinombefallener Lymphknoten so gering (3–5%), dass auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden kann.

Sentinel-Lymphknoten

Wie bereits erwähnt ist eine Lymphonodektomie mit einer intra- und postoperativen Morbidität verbunden. Das Risiko für ein Lymphödem wird je nach Studie zwischen 5 und 38% angegeben. Zur Umgehung wird das Konzept des Sentinel-Lymphknotens auch beim Endometriumkarzinom zurzeit in verschiedenen laufenden Studien evaluiert. Eine Metaanalyse von 26 Studien mit 1101 Sentinel-Lymphknotenoperationen zeigte

Das Konzept des Sentinel-Lymphknotens wird zurzeit auch beim Endometriumkarzinom in verschiedenen laufenden Studien evaluiert

eine Sensitivität von 93% für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Die Sentinel-Lymphonodektomie, insbesondere mittels ICG-(*indocyanine green*-)Technik (Abb. 2), wird sich in Zukunft möglicherweise auch beim Endometriumkarzinom etablieren. Aktuell sollte sie allerdings nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden.

Radikale Hysterektomie und palliative Situation

Bei Befall des Zervixstromas (FIGO II) wird angenommen, dass das Risiko für Parametrienbefall ähnlich hoch ist wie beim Zervixkarzinom, was aber durch die aktuelle Datenlage nicht bestätigt wird. Es scheint, dass die lymphovaskuläre Invasion ein besserer Indikator für parametriane Ausbreitung ist als der Befall des Zervixstromas. Somit wird bei FIGO-II-Endometriumkarzinomen nicht zwingend eine radikale Hysterektomie empfohlen. Bei 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

Strahlentherapie

Die neueste Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass die postoperative perkutane Strahlentherapie beim Endome-

triumkarzinom im FIGO-Stadium I mit niedrigem Risiko kein Zusatznutzen bringt. Auch wenn die externe, das heisst perkutane Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle beim intermediären und hohen Risiko verbessert, kann das Überleben dadurch nicht verlängert werden. Aufgrund der geringeren Toxizität bei gleicher Wirksamkeit ist die postoperative vaginale Brachytherapie zur Therapie des frühen Endometriumkarzinoms mit intermediärem bis hohem Risiko einer externen Bestrahlung vorzuziehen.

Adjuvante Chemotherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie

In der Hochrisikosituation des frühen Endometriumkarzinoms haben zwei Studien keinen Unterschied im Überleben zwischen der postoperativen perkutanen Bestrahlung im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin gezeigt. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III und operativ gut behandelten Patientinnen mit FIGO-IV-Erkrankung) ist hingegen die Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin einer Ganzabdomenbestrahlung klar überlegen und verbessert das Überleben um 25%. Die gepoolten Daten von 540 Patientinnen haben eine Reduktion des Rückfall- und Todesrisikos und ein verbessertes krankheitsspezifisches Überleben gezeigt, wenn Hochrisiko-Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie (perkutane Bestrahlung gefolgt von Doxorubicin/Cisplatin, oder Paclitaxel, Carboplatin mit oder ohne Doxorubicin) vs. perkutane Bestrahlung erhalten. Die erst in einigen Jahren abgeschlossene PORTEC-3-Studie prüft randomisiert die perkutane Bestrahlung vs. Radiochemotherapie (perkutane Bestrahlung + Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel). Die kombinierte Radiochemotherapie, die wir aktuell unseren Patientinnen ab Stadium IB mit Hochrisikokonstellation vorschlagen, ist somit aktuell nicht durch Studien abgestützt und basiert auf retrospektiven Extrapolationen. 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 innerhalb von drei Jahren auf. Das Spektrum ist breit 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

Korrespondenz:
Dr. med.
Konstantinos Nirgianakis
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
kw.nirgianakis[at]gmail.com

im Vergleich zu anderen Tumoren nur wenige Daten, so zum Beispiel für Temsirolimus oder Bevacizumab. Bei zuvor unbehandelten Patientinnen lassen sich mit platinhaltigen Chemotherapien Ansprechraten von 50% erreichen; 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®), Tamoxifen und die Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol. Tamoxifen ist etwas weniger wirksam, aber klar besser als die Aromatasehemmer.

Disclosure statement

Authors Nirgianakis, Novak, Mueller have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Titelbild

© Guniita | Dreamstime.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms ist steigend.
- Bei postmenopausalen Frauen macht es sich meist schon früh durch vaginale Blutungen bemerkbar.
- Mehr als 70% der Patientinnen befinden sich bei der Diagnose im FIGO-Stadium I, was ein 5-Jahres-Überleben von ca. 90% bedeutet.
- Die chirurgische Therapie besteht aus einer Hysterektomie, einer bilateralen Adnexektomie und, je nach Stadium und/oder Histologie, einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie.
- Die adjuvante Therapie richtet sich nach der Stadieneinteilung und dem Rezidivrisiko.