

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für W. Harms

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2012 · 18:901–907 · DOI 10.1007/s00761-012-2294-y

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

W. Harms · D. Rein · H.-G. Strauss

Rezidivierendes Endometriumkarzinom

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Rezidivierendes Endometriumkarzinom

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Nach totaler Hysterektomie, beidseitiger Salpingo-Oophorektomie (TH/BSO), chirurgischem Staging mittels Lymphknotensampling und risikoadaptierter adjuvanter Therapie erleiden 2–15% aller Patientinnen in den Stadien I und II ein lokoregionäres Rezidiv [1, 2, 3, 4, 5]. In ca. 8–10% tritt eine Fernmetastasierung auf [1, 6]. In fortgeschrittenen Stadien steigt das Rezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko deutlich an [7, 8]. Abhängig von den Vorbehandlungen, der Rezidivlokalisation und dem Vorliegen einer Fernmetastasierung können chirurgische, radioonkologische, endokrine oder zytotoxische Therapien mit kurativer oder palliativer Intention zur Anwendung kommen. Aufgrund der Komplexität der Rezidivkrankungen sind häufig individuelle Therapieempfehlungen notwendig, die interdisziplinär festgelegt werden sollten.

Rezidivdiagnostik und Therapieplanung

Prognostisch und therapeutisch wichtig ist die Unterscheidung zwischen isolierten vaginalen und pelvinen Rezidiven sowie dem Vorliegen einer Fernmetastasierung. Zur Therapieplanung ist daher eine detaillierte Kenntnis der Tumorausbreitung unerlässlich. Neben der klinischen Untersuchung stehen CT, MRI und PET/CT zur Verfügung. Eine histologische Si-

cherung des Rezidivs mit Rezeptorbestimmung sollte, wenn klinisch vertretbar, angestrebt werden.

Isolierte zentrale Rezidive nach vorangegangener Radiatio

Bei isolierten zentralen Rezidiven nach vorangegangener Radiatio ist die operative Sanierung die Therapie der Wahl. Lokalrezidive am Scheidenstumpf können kurativ operiert werden. Die Rate der lokalen Kontrolle bei Lokalrezidiven variiert in der Literatur zwischen 40% und 75% [9]. Isolierte Scheidenstumpfrezidive werden bei Patientinnen nach primärer Operation und adjuvanter Bestrahlung nur selten beobachtet [10]. So zeigten in der PORTEC-Studie lediglich 2% der Patientinnen nach Beckenbestrahlung ein Scheidenstumpfrezidiv [5]. Bei isolierten zentralen Rezidiven besteht der kurative operative Behandlungsansatz in der vollständigen Resektion des Tumors, wobei in vielen Fällen eine exenterative Operation erforderlich ist, um freie Resektionsränder zu erreichen. In einer Untersuchung an 44 Patientinnen mit einem zentralen Scheidenstumpfrezidiv, die am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center durchgeführt wurde, war in mehr als 50% der Fälle eine vordere und hintere Exenteration erforderlich, um Tumorfreiheit zu erreichen. Gleichzeitig zeigte sich in der Studie eine hohe Morbidität mit einer postoperativen Komplikationsrate von 80% [11].

Kann nochmals bestrahlt werden?

Nach einer kurativ dosierten adjuvanter Radiotherapie mittels Tele- und Brachytherapie ist in der Regel keine Rebestrahlung mit kurativen Dosen möglich. In diesen Fällen ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei kleinen, isolierten vaginalen Rezidiven, die mit einer Brachytherapie gut erfasst werden können, kann in spezialisierten Zentren eine interstitielle oder endokavitäre Brachytherapie durchgeführt werden [12, 14]. Falls eine alleinige adjuvante Brachytherapie durchgeführt wurde, kann abhängig von der Vorbestrahlung und der Rezidivausdehnung häufig eine Rebestrahlung mittels Tele- und meist auch Brachytherapie durchgeführt werden [12]. Entscheidend ist die Vorbelastung und Lage des Dünndarms. Insbesondere bei multimorbiden Patientinnen oder Patientinnen, die eine Exenteration mit entsprechenden Konsequenzen für die Lebensqualität und weitere Pflege ablehnen, kann eine Rebestrahlung eine Alternative zur Operation sein. Wichtig für die interdisziplinäre Diskussion ist es, in jedem Fall die Vorbestrahlung genau zu rekonstruieren, um so die radioonkologischen Therapieoptionen und deren Toxizität genauer abschätzen zu können.

Isolierte vaginale Rezidive ohne vorhergehende Radiotherapie

Bei isolierten vaginalen Rezidiven ohne vorhergehende Radiotherapie ist eine

Strahlentherapie in über 50% kurativ. In der PORTEC-I-Studie wurden 714 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium I/IIA nach einer TH/BSO mit keiner weiteren Therapie (Kontrollgruppe) oder einer adjuvanten Bestrahlung (RT-Gruppe) behandelt. In einer retrospektiven Auswertung wurden die Behandlungsergebnisse nach dem Auftreten lokoregionärer Rezidive (n=59/714) analysiert. Die lokoregionären Achtjahresrezidivraten betragen 15% nach alleiniger Operation und 4% nach Operation und adjuvanter Radiotherapie.

» Vaginale Rezidive sind in den frühen Stadien am häufigsten und können kurativ behandelt werden

Die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive (66%) traten in der Vagina auf und wurden in 87% mit einem erneuten kurativen Therapieziel durch eine Kombination aus externer Bestrahlung und Brachytherapie, in wenigen Fällen mit einer erneuten Resektion, behandelt. In 89% konnte eine komplette Remission erzielt werden. Das Fünfjahresüberleben nach isolierten vaginalen Rezidiven betrug 65% in der Kontrollgruppe und 43% in der RT-Gruppe. Lin et al. haben in einer weiteren Studie Langzeitergebnisse publiziert. In dieser Studie wurden ebenfalls vorwiegend Patientinnen mit frühen initialen Tumorstadien (n=42/50 Patientinnen im Stadium I/II) und isolierten vaginalen Rezidiven behandelt. Nach meist kombinierter Tele- und Brachytherapie mit einer medianen Dosis von 60 Gy (16–85 Gy) betragen das Fünf- und Zehnjahresgesamtüberleben (krankheitsfreie Überleben) 55% und 40% (68% und 53%). In weiteren aktuellen, jedoch meist kleineren Studien konnten die hohen lokalen Kontrollraten (74–100%) und Überlebensraten (43–77%) nach Salvageradiotherapie bei Patientinnen mit isolierten vaginalen Rezidiven bestätigt werden [13, 14, 15, 16, 17]. Kritisch anzumerken ist, dass es sich bei den meisten Studien um kleine, meist inhomogene Kollektive, die über einen längeren Zeitraum rekrutiert wurden, handelt.

Onkologe 2012 · 18:901–907 DOI 10.1007/s00761-012-2294-y
© Springer-Verlag 2012

W. Harms · D. Rein · H.-G. Strauss

Rezidivierendes Endometriumkarzinom. Eine interdisziplinäre Herausforderung

Zusammenfassung

Isolierte vaginale Rezidive nach kompletter Hysterektomie, beidseitiger Salpingo-Oophorektomie (TH/BSO) und adjuvanter Radiotherapie sind selten und sollten, insbesondere bei fehlender Möglichkeit einer Rebestrahlung, mit kurativer Zielsetzung operiert werden. In der Mehrzahl der Fälle treten isolierte vaginale Rezidive nach alleiniger TH/BSO auf. In dieser Situation ist eine kurative Radiotherapie indiziert und einer Exenteration vorzuziehen. Isolierte pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen oder isolierte Beckenwandrezidive haben eine deutlich schlechtere Prognose und können chirurgisch, radiotherapeutisch oder mit einer Kombination beider Verfahren behandelt werden. Bei Patientinnen mit Peritonealkarzinose ist die Wertigkeit einer zytoredukti-

ven Operation bislang nur ansatzweise untersucht worden. Die Gabe von Medroxyprogesteronacetat 200 mg täglich ist als systemische Therapie der ersten Wahl beim rezidivierenden und metastasierten Typ-1-Endometriumkarzinom anzusehen. Bei hohem Remissionsdruck, nach Versagen der endokrinen Therapieoption und bei schlecht differenzierten und Typ-2-Karzinomen wird die Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel aufgrund des Nebenwirkungsspektrums derzeit am häufigsten eingesetzt.

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinom · Rezidiv · Strahlentherapie · Chemotherapie · Pelvine Exenteration

Recurrent endometrial cancer. An interdisciplinary challenge

Abstract

Isolated vaginal recurrence after total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy (TH/BSO) and adjuvant radiation therapy are seldom and should be surgically treated with curative intent, especially if no re-irradiation is possible. In the majority of patients, isolated vaginal recurrences occur after TH/BSO alone. In this situation curative radiation therapy is indicated and should be preferred to pelvic exenteration. Isolated pelvic or paraaortic lymph node metastasis or isolated pelvic wall recurrences have a worse prognosis. Possible treatment options include surgery, radiation therapy or a combination of both. The value of a cytoreductive operation in pa-

tients with peritoneal metastases is currently under investigation. The systemic therapy of choice in patients with recurrent or metastasized type I endometrial cancer is a daily administration of 200 mg medroxyprogesterone acetate. In cases with a high risk of remission, after progression to endocrine therapy and in high grade type II cancer, systemic therapy with carboplatin/paclitaxel is currently preferred due to a superior toxicity profile.

Keywords

Endometrial cancer · Recurrence · Radiation therapy · Chemotherapy · Pelvic exenteration

Als prädiktive Faktoren wurden initiales Tumorstadium, Tumorgrading (G1/2 vs. G3), Rezidivgröße (<20–25 mm vs. >20–25 mm) und -lokalisation (vaginal vs. extravaginal), Zeitintervall bis zum Rezidiv (<12 Monate vs. >12 Monate) und die Strahlendosis beschrieben [12, 18]. Abhängig von der Rezidivlokalisation wurden in 4–18% späte gastrointestinale G3/4- und in 50% vaginale G3/4-Komplikationen beschrieben [12, 13, 14]. Seltener wurden urogenitale G3/4-Nebenwirkungen beschrieben.

Vaginale Rezidive – Wann Operation und wann Strahlentherapie?

Es liegen keine prospektiven Daten zur alleinigen Operation, Radiotherapie oder zum Vergleich beider Therapieoptionen bei rezidivierenden Endometriumkarzinomen vor. Anhand der vorliegenden retrospektiven Studien lassen sich folgende Behandlungsstrategien für die verschiedenen Rezidivsituationen ableiten. Isolierte vaginale Rezidive nach TH/BSO und adjuvanter Radiotherapie sind sel-

ten und sollten operiert werden. Häufig ist eine Exenteration notwendig. Abhängig von der Art der Vorbestrahlung kann bei Kontraindikationen zur Operation unter bestimmten Voraussetzungen eine Rebestrahlung erfolgen. Alternativ kann eine möglichst komplette Tumorsektion mit adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung der Vorbestrahlung erfolgen. In der großen Mehrzahl der Fälle treten isolierte vaginale Rezidive nach alleiniger TH/BSO auf. In dieser Situation ist eine kurative Radiotherapie mit einer Brachytherapie, perkutanen Bestrahlung oder meist einer Kombination aus beiden indiziert und einer Exenteration vorzuziehen [19, 20]. Prinzipiell sollte das therapeutische Prozedere interdisziplinär besprochen und entsprechend der klinischen Gesamtsituation festgelegt werden.

Lokale Therapieverfahren bei pelvinen oder paraaortalen Rezidiven

Rezidive im Bereich der pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten, große zentrale Rezidive sowie Rezidive im Bereich der Beckenwand haben eine deutlich schlechtere Prognose als isolierte vaginale Rezidive. In der PORTEC-Studie betrug das Dreijahresüberleben 8% [5]. In der Literatur existieren kaum Daten zum therapeutischen Vorgehen, weshalb die richtige Behandlungsstrategie mitunter kontrovers diskutiert wird.

Bei der Therapieplanung sollte bedacht werden, dass bei vielen Patientinnen synchron oder häufig in kurzen Zeiträumen eine Fernmetastasierung auftritt.

Als mögliche lokale Therapieoptionen stehen chirurgische und radiotherapeutische Verfahren oder eine Kombination aus beiden zur Verfügung.

Patientinnen mit pelvinen Rezidiven, die nicht oder nur mit einer vaginalen Brachytherapie vorbestrahlt wurden, können operiert, operiert und adjuvant bestrahlt sowie primär bestrahlt werden. Größere, isolierte pelvine oder paraaortale „Bulky“-Lymphknotenmetastasen sollten, wenn eine Aussicht auf eine komplette Resektion besteht, primär reseziert und – falls möglich – adjuvant bestrahlt werden [9]. Bei ausgedehnten Beckenwandrezidiven gelingt eine operative Sanierung mittels radikaler Operation unter Mitnahme der Iliaca-externa-Gefäße. Wenn die Rezidive in einer kurativ vorbestrahlten Region auftreten, ist die alleinige Resektion indiziert und es muss intraoperativ mit vermehrten Fibrosen gerechnet werden. Eine vielversprechende Option bei Vorbestrahlungen, zu erwartender oder intraoperativ nachgewiesener inkompletter Resektion ist die Kombination einer radikalen pelvinen Resektion in Verbindung mit einer intraoperativen Bestrahlung [21, 22]. In einer Untersuchung von Dowdy et al. wurden eine meist präoperativ applizierte externe Bestrahlung in Kombination mit einer IORT an 25 Patientinnen untersucht und Fünfjahresüberlebensraten zwischen 47% und 71% demonstriert [18]. In einer prospektiven Phase-II-Studie der GOG (Protokoll 238) wird aktuell bei Patientinnen mit isolierten pelvinen Rezidiven eine pelvine Radiotherapie mit und ohne Cisplatin geprüft [23].

Stellenwert der zytoreduktiven Operation bei Peritonealkarzinose

Der Stellenwert einer zytoreduktiven Operation bei Peritonealkarzinose ist nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Autoren beschreiben eine Verlängerung der Überlebenszeiten nach optimaler zytoreduktiver Operation. Während Patientinnen mit frühen Adenokarzinomen bevorzugt im Bereich des Scheidenstumpfes oder der Beckenwand rezidivieren, zeigen seröse und klarzellige Karzinome häufiger das Bild einer Peritonealkarzinose. Diese werden im Regelfall zytostatisch behandelt.

» Der Wert einer Debulking-Operation ist bei Patientinnen mit rezidiviertem und disseminiertem Endometriumkarzinom unklar

Der Wert einer Debulking-Operation ist, im Gegensatz zu Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, bei solchen mit rezidiviertem und disseminiertem Endometriumkarzinom derzeit unklar. Die Literatur zu dem Thema beschränkt sich auf wenige kleine, nichtrandomisierte und retrospektive Untersuchungen. Die Ergebnisse von 4 retrospektiven Studien mit 157 Patientinnen wurden kürzlich im Rahmen einer Metaanalyse ausgewertet [24]. Etwa ein Drittel der Fälle waren serös-papilläre und klarzellige Karzinome mit einer „optimalen“ Debulking-Rate je nach postope-

Hier steht eine Anzeige.

rativem Tumorrest (in den Studien entweder ≤ 1 cm oder ≤ 2 cm) von 65–75%. Nach optimaler Zytoreduktion (maximaler postoperativer Tumorrest von 0–2 cm) zeigte sich insgesamt ein grenzwertig signifikanter ($p=0,05$) Überlebensvorteil. Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest zeigten jedoch einen deutlichen Überlebensvorteil. Tatsächlich zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem postoperativen Tumorrest und dem Gesamtüberleben derart, dass jede Verbesserung der Zytoreduktion um 10%, bis hin zur makroskopischen Tumorfreiheit das mediane Überleben um 9,3 Monate verlängerte.

Diese Ergebnisse wurden in zwei kürzlich erschienenen retrospektiven Studien an Patientinnen mit pelvinen und extrapelvinen Endometriumkarzinomrezidiven mit und ohne postoperativen Tumorrest bestätigt. In einer Studie [25] zeigten 65 Patientinnen ohne postoperativen Tumorrest ein medianes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 9,1 bzw. 11,8 Monaten. In Fällen, bei denen die Resektion nicht im Gesunden erfolgte, betrug das progressionsfreie Überleben hingegen nur 1,5 Monate. Nach 9 Monaten waren alle untersuchten Patientinnen verstorben. Campagnutta et al. [19] werteten in einem Update die Daten der gleichen Arbeitsgruppe noch einmal aus. In einer Serie von 75 untersuchten Patientinnen waren 56 (75%) ohne postoperativen Tumorrest. Die operationsbedingte Morbidität war jedoch mit 30% schweren postoperativen Komplikationen und einer postoperativen Mortalitätsrate von 8% beträchtlich hoch. Die Überlebensdaten sowie die hohe Morbidität und Mortalität verdeutlichen eindrucksvoll die Notwendigkeit einer sorgfältigen Patientenselektion vor Rezidivoperationen.

Endokrine Therapie

Die bisher publizierten prospektiv-randomisierten Studien zur systemischen Therapie inkludieren immer Typ-1- und Typ-2-Karzinome gemeinsam, obwohl es sich hier um verschiedene Tumorentitäten handelt. Ein weiteres Problem in der Vergleichbarkeit der Studien ist der Einschluss sowohl von rezidivierten und sekundär metastasierten Patientinnen als

auch von fortgeschrittenen Primärerkrankungen in einem unterschiedlichen Verhältnis zueinander. In den Studien war ein wechselnd großer Anteil von Patientinnen mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Eine vergleichende Bewertung ist somit schwierig.

Die histologische Sicherung eines Rezidivs oder einer Metastasierung und die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptors im Tumorgewebe ist sinnvoll, wenn dies mit einem vertretbaren Risiko für die Patientin möglich ist. Ein akzeptables Ansprechen auf eine endokrine Therapie zeigen die endometrioiden G1- und G2-Karzinome (Typ-1-Karzinome) bei Nachweis des Östrogen- oder Progesteronrezeptors im Tumor mit Responderaten bis 56% und einem medianen progressionsfreien Überleben bis 14 Monate [26].

In die bisherigen Studien zur endokrinen Therapie wurden jedoch stets auch Patientinnen mit schlecht differenzierten und serösen Karzinomen des Endometriums bei fehlender Expression des Progesteron- und Östrogenrezeptors durch den Tumor eingeschlossen, obwohl gerade in einer zuletzt publizierten Phase-II-Studie zur Therapie mit dem parenteral zu applizierenden Östrogenrezeptor-Modulator Fulvestrant bei 67 metastasierten und rezidivierenden Patientinnen kein einziger Fall mit einem Tumoransprechen bei einer solchen Konstellation beschrieben wurde. Bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren fand sich in dieser Studie in 16% ein Ansprechen und in 29% eine stabile Phase der Erkrankung bei einem progressionsfreien Überleben von 10 Monaten und einem Gesamtüberleben von 26 Monaten. Es ist die einzige publizierte Studie zum rezidivierenden und metastasierten Endometriumkarzinom, in der immer eine histologische Sicherung mit Immunhistochemie des Rezidivs oder der Metastase erfolgte [27].

In der größten Phase-III-Studie zur endokrinen Therapie, in der 2 unterschiedliche Dosierungen von Medroxyprogesteronacetat (200 mg täglich per os vs. 1000 mg täglich per os) miteinander verglichen wurden, konnte in einer Subgruppenanalyse ebenso gezeigt werden, dass das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben von der Expression dieser Steroidhormonrezeptoren ab-

hängig ist, obwohl nur bei einem Drittel der Fälle überhaupt das Ergebnis einer Hormonrezeptoranalyse vorlag.

Die Tumoransprechraten bei allen Patientinnen im überlegenen Arm der Studie, die eine Dosis von 200 mg Medroxyprogesteronacetat täglich erhielten, betrug immerhin 25%, obwohl 42,5% G3-Tumoren und Typ-2-Karzinome eingeschlossen wurden [28].

Somit dürfte die Ansprechraten dieses Gestagens über dem des Fulvestrant beim metastasierten Endometriumkarzinom liegen, auch wenn eine vergleichende Phase-III-Studie fehlt. MPA 200 mg täglich ist die empfohlene Dosis in der First-Line-Therapie für eine endokrine Therapie bei Rezidiv oder Metastasierung eines Endometriumkarzinoms, wobei in Deutschland nur eine orale Applikation von 250 mg Medroxyprogesteronacetat als Tablette zur Verfügung steht.

Andere Gestagene, Aromatasehemmer, orale selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen und Arzoxifen) sowie die GnRH-Analoga sind geringer wirksam und daher durch kontrollierte Studien nur bei wenigen Patientinnen untersucht worden [29, 30, 31, 32, 33].

Chemotherapie

In alle publizierten prospektiv-randomisierten Studien, die unterschiedliche Chemotherapie-Schemata miteinander verglichen haben, wurden sowohl G1- und G2-Karzinome als auch schlecht differenzierte Karzinome eingeschlossen. Eine endokrine Vortherapie war auch bei den G1- und G2-Karzinomen nur in einem Teil der Fälle erfolgt. Zu einer Hormonrezeptorexpression des rezidivierten oder metastasierten Tumors wurden oftmals keine Angaben gemacht. Die GOG-107-Studie, die als Phase-III-Studie nach mehreren Phase-II-Studien, welche die wirksamsten Monochemotherapie-Schemata ermittelt hatten, im Jahr 2004 publiziert wurde, zeigte einen Vorteil für die Kombination Doxorubicin/Cisplatin, verglichen mit einer Cisplatin-Monotherapie [34]. Die Kombination war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechraten statistisch signifikant der Monotherapie überlegen, zeigte aber keinen Vorteil im Gesamtüberle-

Hier steht eine Anzeige.



ben. Die Gesamtüberlebensdaten waren mit 9,2 bzw. 9,0 Monaten in beiden Armen kürzer als in den Studien zur endokrinen Therapie, obwohl die Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive nur bedingt zulässig ist. Die Toxizität, einschließlich das Auftreten therapiebedingter Todesfälle im Beobachtungszeitraum, war allerdings im Kombinationsarm höher als im Monochemotherapiearm und in den Studien zur endokrinen Therapie.

Eine Vergleichsstudie der überlegenen Therapie aus der GOG-107-Studie Cisplatin/Doxorubicin mit einer platinfreien Kombination (Paclitaxel/Doxorubicin) brachte weder ein verbessertes Ansprechen noch ein verlängertes progressionsfreies oder Gesamtüberleben für eines dieser Therapie-Schemata, zeigte aber durch die Äquieffektivität der Kombination Paclitaxel/Doxorubicin mit Cisplatin/Doxorubicin gleichzeitig die Wirksamkeit dieses Taxans beim metastasierten Endometriumkarzinom auf [35].

Die danach aktivierte GOG-177-Studie brachte neben einem verbesserten Tumorsprechen durch eine Dreierkombination Cisplatin/Doxorubicin/Paclitaxel im Vergleich zu dem aus der GOG-107-Studie definierten Therapiestandard mit Cisplatin/Doxorubicin auch ein statistisch signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [36]. Nicht unerwartet war aber insbesondere die problematische und schlecht reversible Neurotoxizität Grad 3 und 4 der Dreierkombination kritisch höher als bei der Kombination Cisplatin/Doxorubicin (12% vs. 1%), sodass der Einsatz dieser überlegenen Therapie hinsichtlich des Benefits für die metastasierte Endometriumkarzinompatientin mit limitierter Prognose sehr kritisch gesehen werden muss.

Parallel dazu wurden in den letzten Jahren mehrere Phase-II-Studien publiziert, welche die Wirksamkeit der Kombination Carboplatin/Paclitaxel beim metastasierten Endometriumkarzinom untersuchten, wie sie beim Ovarialkarzinom als Standardchemotherapie eingesetzt wird [37, 38, 39]. Die Ansprechraten lagen hier zwischen 40% und 62% und damit mindestens im Bereich der Therapiewirkung der Cisplatin-Doxorubicin-Kombination, die nach den bisher pub-

lizierten Phase-III-Studien als derzeitiger Standard angesehen werden muss. Das Toxizitätsprofil der Kombination Carboplatin/Paclitaxel scheint aber deutlich günstiger als bei Cisplatin/Doxorubicin zu sein.

In den derzeitig laufenden Phase-III-Studien zur Therapie in der adjuvanten und metastasierten Situation beim Endometriumkarzinom (u. a. GOG 249, GOG 258) wird deshalb bereits die Kombination Carboplatin/Paclitaxel im Standardchemotherapie-Arm eingesetzt, obwohl Ergebnisse aus prospektiv-randomisierten Phase-III-Studien Carboplatin/Paclitaxel vs. Cisplatin/Doxorubicin bisher nicht vorliegen.

Neue Substanzen

Neue Substanzen beim Endometriumkarzinom müssen im Zusammenwirken mit einer zytostatischen oder endokrinen Therapie weiter untersucht werden. Erste Daten aus Phase-II-Studien liegen zur Therapie des metastasierten Endometriumkarzinoms mit den mTOR-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus vor [40, 41].

In die zuletzt publizierte Studie mit dem intravenös zu applizierenden mTOR-Inhibitor Temsirolimus wurden sowohl mit Chemotherapie vorbehandelte Patientinnen (n=27) als auch nicht vorbehandelte Patientinnen (n=33) eingeschlossen. Eine endokrine Vorbehandlung erfolgte bei einem Drittel der Studienpatientinnen. Es zeigte sich in der mit Chemotherapie vorbehandelten Gruppe eine klinische Benefit-Rate von 52%, in der chemotherapienaiven Gruppe von 83%, unabhängig vom histologischen Typ. Dies sind ermutigende Daten für die Monotherapie mit dieser Substanz. Ein Biomarker, der prädiktiv für das Ansprechen war (z. B. PTEN-Status), konnte in dieser Studie nicht gefunden werden.

Der Antikörper gegen den freien Liganden VEGF, Bevacizumab, wurde als Monosubstanz ebenso in einer Phase-II-Studie beim metastasierten Endometriumkarzinom untersucht – mit einer Remissionsrate von 13,5%. Im Studienkollektiv waren 40,4% der Patientinnen nach 6 Monaten noch ohne Progression [42]. Die GOG untersucht nun diese beiden

Substanzen in einer randomisierten Phase-II-Studie mit der Chemotherapiekombination Carboplatin/Paclitaxel, die 2009 aktiviert wurde.

Fazit für die Praxis

- Isolierte vaginale Rezidive nach TH/BSO und adjuvanter Radiotherapie sind selten und sollten, insbesondere bei fehlender Möglichkeit einer Rebestrahlung, mit kurativer Zielsetzung operiert werden.
- In der Mehrzahl der Fälle treten isolierte vaginale Rezidive nach alleiniger TH/BSO auf. In dieser Situation ist eine kurative Radiotherapie indiziert und einer Exenteration vorzuziehen.
- Isolierte pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen oder isolierte Beckenwandrezidive haben eine deutlich schlechtere Prognose und können chirurgisch, radiotherapeutisch oder mit einer Kombination beider Verfahren behandelt werden.
- Bei Patientinnen mit Peritonealkarzinose ist die Wertigkeit einer zytoreduktiven Operation bislang nur ansatzweise untersucht worden.
- Die Gabe von Medroxyprogesteronacetat 200 mg täglich ist als systemische Therapie der ersten Wahl beim rezidivierenden und metastasierten Typ-1-Endometriumkarzinom anzusehen. Bei hohem Remissionsdruck, nach Versagen der endokrinen Therapieoption und bei schlecht differenzierten und Typ-2-Karzinomen wird die Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel aufgrund des Nebenwirkungsspektrums derzeit am häufigsten eingesetzt.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. W. Harms
Radioonkologie, St. Claraspital
Kleinriehenstraße 30,
4016 Basel
Schweiz
wolfgang.harms@claraspital.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Creutzberg CL, Putten WL van, Koper PC et al (2000) Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC study group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 355:1404–1411
2. Nout RA, Smit VT, Putter H et al (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 375:816–823
3. ASTEC/EN.5 study group (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373:137–146
4. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L et al (2006) Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 101:520–529
5. Creutzberg C, Putten W van, Koper P et al (2003) Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89:201–209
6. Aalders J, Abeler V, Kolstad P et al (1980) Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Gynecol Oncol* 56:419–427
7. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al (2006) Randomized Phase III trial of whole- abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24:36–44
8. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al (2006) Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 95:266–271
9. Del Carmen MG, Boruta DM II, Schorge JO (2011) Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 54:266–77
10. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N et al (2009) Uterine Neoplasms. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 7:498–531
11. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA et al (1999) Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 75:99–102
12. Tewari K, Cappuccini F, Brewster W (1999) Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 74:416–422
13. Lin L, Grigsby P, Powell M, Mutch D (2005) Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:500–504
14. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A et al (2006) Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 101:445–449
15. Hasbani A, Haie-Meder C, Morice P et al (2002) Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy ± external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. *Radiation Oncol* 65:23–28
16. Pai H, Souhami L, Clark B, Roman T (1997) Isolated vaginal recurrences in endometrial carcinoma: treatment results using high-dose-rate intracavitary brachytherapy and external beam radiotherapy. *Gynecol Oncol* 66:300–307
17. Jhingran A, Burke TW, Eifel P (2003) Definitive Radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1366–1372
18. Sears JD, Greven KM, Hoen HM et al (1994) Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 74:1303–1308
19. Ackerman I, Malone S, Thomas G et al (1996) Endometrial carcinoma-relative effectiveness of adjuvant irradiation vs. therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 60:177–183
20. Campagnutta E, Giorda G, De Piero G et al (2004) Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 100:89–96
21. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA et al (2006) Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 101:280–286
22. Tran PT, Su Z, Hara W et al (2007) Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:504–511
23. <http://cancer.gov/clinicaltrials/GOG-0238>
24. Barlin JN, Puri I, Bristow RE (2010) Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 118:14–18
25. Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G et al (1998) Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 70:90–93
26. Decruze SB, Green JA (2007) Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systemic review. *Int J Gynecol Cancer* 17:964–978
27. Covens A, Filiaci V, Gersell D et al (2011) Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 120:185–188
28. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al (1999) Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 17:1736–1744
29. Asbury RF, Brunetto VL, Lee RB et al (2002) Goserelein acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 25:557–560
30. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L et al (2000) A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 78:212–216
31. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E et al (2004) The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 14: 650–658
32. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al (2001) Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19:364–367
33. McMeekin DS, Gordon A, Fowler J et al (2003) A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 90:64–69
34. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD (2004) Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22:3902–3908
35. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC (2004) Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24 h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15:1173–1178
36. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D (2004) Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22:2159–2166
37. Scudder SA, Liu PY, Wilczynski SP (2005) Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced, recurrent, or refractory endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group. *Gynecol Oncol* 96:610–615
38. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML (2007) Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 17:197–203
39. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G (2008) Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 109:250–254
40. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T et al (2010) A Phase II Study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 116:5415–5419
41. Oza AM, Elit L, Tsao M, Kamel-Reid S et al (2011) Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 29:3278–3285
42. Aghajanian C, Sill MW, Darcy K (2009) A phase II evaluation of bevacizumab in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 27(15 Suppl):Proc ASCO, Abstract 5531