

Endometriumkarzinom: offene Fragen

Prof. Dr. U. A. Ulrich

Frauenklinik

Brustzentrum / Gynäkologisches Krebszentrum / Endometriosezentrum

Martin-Luther-Krankenhaus I Berlin

Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin

Kaiserin-Friedrich-Haus

21. September 2016 • Berlin

Endometriumkarzinom

Häufigstes Genitalmalignom der Frau in D

280. 000 Neuerkrankungen weltweit

Etwa 11 000 Neuerkrankungen / Jahr in D

5-Jahresüberleben (alle Stadien) in Europa 72 %

Kurman RJ. Int Agency Res Cancer 2014
Steiner E et al. für die Kommission Uterus der AGO. Forum 2012

Früherkennung? Reihenuntersuchung?

Reihenuntersuchung des Endometriums

American Cancer Society: "There is no evidence, however, to support the screening of asymptomatic women and some evidence against screening. Women with or at risk for HNPCC should be offered screening annually by age 35."

http://www.cancer.org/healthy/informationforhealthcareprofessionals/acsguidelines

National Institute of Health - National Cancer Institute: "There is no standard or routine screening test for endometrial cancer." https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-screening

"Hohes Endometrium" oder V. a. Polyp ohne PMB

Ein distinktes endometriales Echo in der Vaginalsonographie ist mit einem Malignitätsrisiko von 1 auf 917 assoziiert und benötigt keine endometriale Biopsie.

Die Prävalenz von asymptomatischem, "hohem" Endometrium (meistens Polypen) beträgt 10% bis 17% aller postmenopausalen Frauen. Das Malignitätsrisiko solcher Polypen liegt bei ca. 0,1%.

Die Rate ernsthafter Komplikationen der operativen Eingriffe, um eine Histologie zu erlangen, beträgt 1,3% - 3,6%.

Eine automatische Intervention bei diesen Frauen ohne besonderes Risiko ist nicht nötig.

Goldstein SR. Menopause 2011

"Hohes Endometrium" oder V. a. Polyp ohne PMB

Die Entfernung eines vermuteten Endometriumpolypen mag auch bei asymptomatischen Frauen angezeigt sein, aber hierfür sind Studien bzgl. eines Schwellenwerts der endometrialen Höhe bzw. der Polypgröße nötig.

Famuyide AO et al. J Minim Invasive Gynecol 2014

AGO-Empfehlungen 2013

- Ein Screening bei asymptomatischen Frauen ohne Risikofaktoren soll nicht durchgeführt werden.
- Eine Mortalitätsverminderung durch Screening von Hochrisikopopulationen ist nicht belegt.
- Jede Blutung in der Postmenopause soll unabhängig von der sonographischen Endometriumdicke histologisch abgeklärt werden.
- Unter Tamoxifen-Einnahme soll nur eine Blutung histologisch abgeklärt werden.

Emons G, Mallmann P für die Kommission Uterus der AGO. Frauenarzt 2013

HSK / Abrasio oder Pipelle?

Endometriumbiopsie mit der Pipelle ist anderen Techniken zur Detektion eines EC und einer atypischen Hyperplasie überlegen. Die Genauigkeit ist höher bei postmenopausalen Frauen im Vergleich mit prämenopausalen.

Dijkhuizen FP et al. Cancer 2000

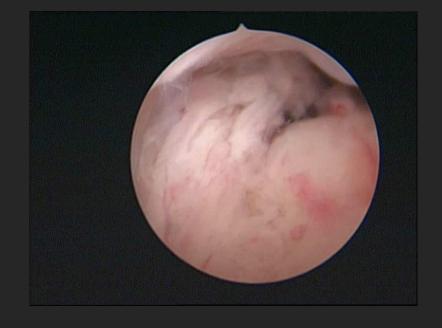
Pipelle der Abrasio gleichwertig bei diffusem Befall des Endometriums bei EC; bei lokaler Läsion ist die Pipelle möglicherweise weniger verlässlich. Kazandi M et al. J Obstet Gynaecol 2012, Gungorduk K et al. Eur J Gynaecol Oncol 2014











Histologische Typen des Endometriumkarzinoms

Histologische Typen

Am häufigsten: endometrioides EC (Typ I, 70 bis 80 %)

Seröses EC ("high-grade", Typ II): eigene Entität.

Klarzeller, adenosquamöse-, muzinöse EC

Vielleicht nicht ausreichend gewürdigt: Mischformen.

Mischtypen der EC

Die meisten gemischten EC repräsentieren *einen* Tumortyp, der verschiedene histologische Erscheinungen zeigt (sog. morphologische Mimikry / intratumorale phänotypische Heterogenität). Tumoren mit DNA-Reparaturdefekten mit resultierender intratumoraler Heterogenität, stellen die zweitgrößte Gruppe dar. Es gibt aber auch selten solche, die aus genetisch synchronen Histotypen zusammengesetzt sind.

Köberl M et al. Am J Surg Pathol 2016

Histologische Typen

endometrioid 119

gemischt 9

serös 8

dedifferenziert 3

gesamt 139

eigene Daten 2016

Histologische Typen

20 % der EEC zeigen – unerwartet – eine schlechtere Prognose.

Der Biomarker L1CAM, der mit einem aggressiveren Verlauf von EEC assoziiert ist, wurde in einer retrospektiven Studie untersucht. L1CAM-Expression trat bei 17 % der untersuchten Präparate auf (18/103). Eine Re-Evaluation der pathologischen Schnitte zeigt bei 11 von diesen 18 L1CAM-positiven Tumoren (=61 %) eine seröse oder andere Mischkomponenete, die initial nicht erwähnt wurde

L1CAM-Expression war mit höherem Alter, schlechter Differenzierung und lymphovaskulärer Invasion (L1, V1) assoziiert.

Geels YP et al. Pathol Oncol Res 2016

Therapie des Endomeriumkarzinoms

• OP = Entscheidende Basistherapie

"Goldstandard": Hysterektomie mit beiden

Adnexen ± Lymphadendektomie

pelvin und paraaortal durch

Laparotomie



Gilt so nur für die endometrioiden Formen

LSK vs. Laparotomie

Bei endometrioidem EC FIGO I zeigt die LSK das gleiche Geamt- und krankheitsfreie Überleben im Vgl.mit der Laparotomie.

Daneben resultiert die LSK in reduzierter operativer Morbidität und kürzerem Krankenhausaufenthalt. Die postoperative Langzeitmorbidität ist gleich.

Galaal K et al. Cochrane Database Syst Rev 2012



Für und Wider Lymphadenektomie

Therapie des Endomeriumkarzinoms

In etwa 75 – 80 % aller EC entfällt die Lymphadenektomie (endometriode Tumoren im Stadium IA, G1-2).

Da die Situation prä- und intraoperativ bei vermuteten IA-Tumoren nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann, ist das zweizeitige Vorgehen in den letzten Jahren im deutschsprachigen Raum in vielen Einrichtungen Standard geworden.

Abradat (d.h., primäre Histologie) = Grundlage für die Entscheidung.

Im HE-Präparat u. U. ein höheres Stadium bzw. Mischhistologie (seröse Anteile), so dass sich die Indikation für die Lymphadenektomie sekundär ergibt.

Präoperative Lymphknotenbeurteilung durch bildgebende Verfahren

Keine qualitativ befriedigenden Studien, um valide Aussagen bzgl. der verschiedenen Medthoden treffen zu können.

Pelikan HM et al. Cancer Imaging 2013

Intraoperativer Schnellschnitt?

Nicht ideal aber gleichwohl sehr verlässlich für die weitere Entscheidung. Wang X et al. Int J Gynecol Cancer 2016

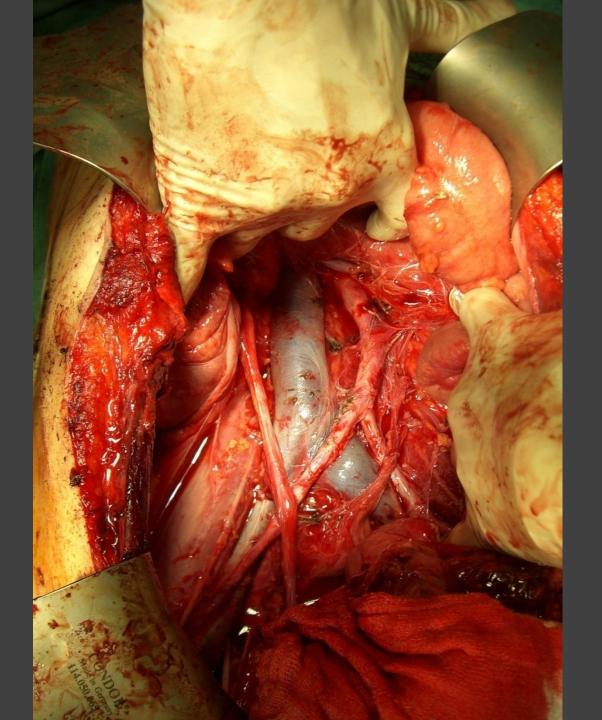
Schnellschnitt besser als makroskopische Beurteilung der myometranen Invasion. Alcasar JL et al. Int J Gynecol Cancer 2016 (Review)

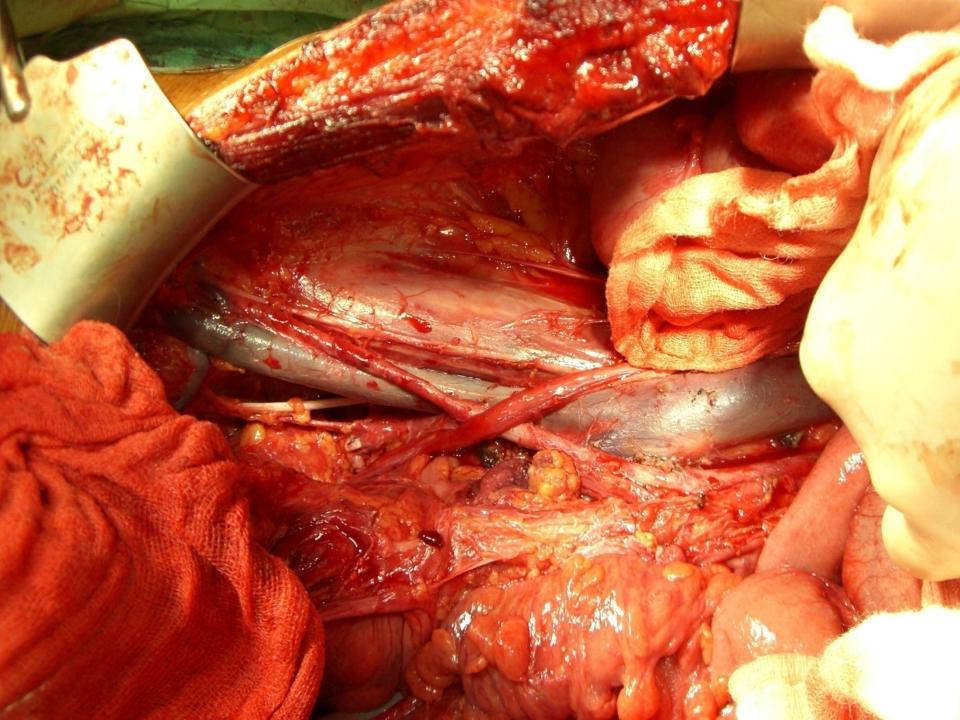
Intraoperativer Schnellschnitt für den Uterus, Lymphknoten (auch Sentinel) beim EC derzeit nicht empfohlen Lax S et al. Pathologe 2012

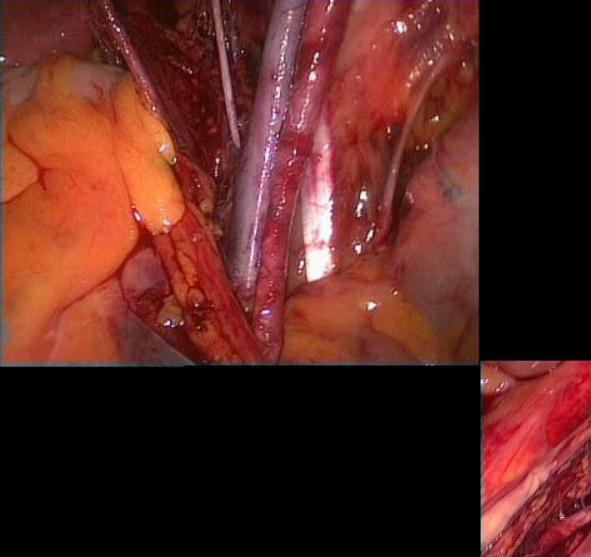
Lymphadenektomie AGO 2013

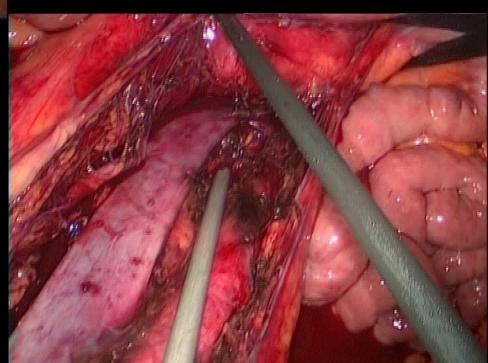
Wenn, dann immer pelvin *und* paraaortal bis zum Nierenstiel.

Emons G, Mallmann P für die Kommission Uterus der AGO. Frauenarzt 2013









Lymphknotenbefall FIGO I (alte TNM / FIGO-Klassifikation)

| Stadium | p-/a- | p+/a- | p-/a+ | p+/a+ |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| | % | % | % | % |
| IA, G1 | 98,8 | 1,1 | 0 | 0,36 |
| IA, G2 | 91,2 | 6,4 | 1,6 | 0,8 |
| IA, G3 | 83,9 | 10,7 | 0 | 5,36 |
| IB, G1 | 97,6 | 2,1 | 0,31 | 0 |
| IB, G2 | 93,6 | 4,6 | 0,3 | 1,4 |
| IB, G3 | 87,9 | 7,8 | 2,3 | 1,9 |
| IC, G1 | 88,9 | 8,9 | 0,4 | 1,8 |
| IC, G2 | 78,2 | 16 | 0,8 | 5 |
| IC, G3 | 59,9 | 27,5 | 2,9 | 9,7 |

Creasman et al. 26th FIGO Annual Report, Int J Gynaecol Obstet 2006 (n=9386)

Eigene Daten 2016: kein einziger Fall einer übersprungenen Station bei endometrioidem EC FIGO I (n=139)

Wächterlymphknoten (Sentinel)

Frühstadien: Hohe Detektionsraten und niedrige falsch-negative Raten in den meisten Studien. Noch gibt es keine Langzeitdaten bzgl. des onkologischen Ergebnisses. Gleichwohl zeigt bisher keine Studie einen negativen Einfluss auf das krankheitsfreie Intervall oder das Gesamtüberleben im Vgl. zur systematischen Lymphadenektomie. Tschernichovsky R et al. Am J Clin Oncol 2016 (Review)

Hochrisiko EC: Ebenfalls hohe Detektionsraten, NPV von 92 -100 %. Die Resultate sind konsistent mit den Niedrigrisikofällen.

Ehrisman J. Gynecol Oncol Rep 2016

AGO: keine Stellungnahme.

Sentinel mit ICG / NIR Floureszenz

Indocyaningrün (ICG) mit Nahinfrarot (NIR) Fluoreszenzimaging stellt eine neue Tracermodalität dar zur lymphatischen Kartographie dar. SLN Detektionsraten von 96%.

Plante M et al. Gynecol Oncol 2015

Rolle der Lymphadenektomie: Cochrane

Kein ausreichender Beweis, dass die Lymphadenektomie beim EC das Risiko, an der Erkrankung zu versterben oder das Rezidivrisiko zu vermindern im Vergleich zum Verzicht auf eine Lypmhadenektomie bei Pat. mit angenommenem Stadium **FIGO I** senkt. Es gibt umgekehrt eine beachtenswerte Morbidität durch die Lymphknotenentfernung (Lymphödem/Lymphocelen).

Derzeit existieren keine randomisierten kontrollierten Studien diesbezüglich beim Hochrisiko-EC bzw. in höheren Stadien.

Frost JA et al. Cochrane Database Syst Rev 2015

Adjuvante Therapie

Adjuvante Chemotherapie

Nach chirurgischer Resektion und staging beim EC kann eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegeben werden bei Pat. mit hohem Rückfallrisiko. Das schließt Pat. mit Stadium IIIC mit positiven Lymphknoten, Hochrisikokonstellationen im Stadium I und seröse EC ein.

Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel stellt auch den Standard in der metastasierten Situation dar. Angiogenesehemmer sind wirksam, aber ihr Einsatz ist beim EC noch nicht ausreichend definiert.

Bestvina CM, Fleming GF. Oncologist 2016

Adjuvante Chemotherapie

Studien von mittlerer Qualität zeigen, dass eine Chemotherapie die Überlebenszeit gegenüber einer alleinigen Radiotherapie um 25% im Stadium III und IV verbessern kann.

Unklar ist, welches Regime bzgl. des Lanzeitüberlebens überlegen ist. Unklar ist auch der Wert einer zuätzlichen Radiotherapie.

Galaal K et al. Cochrane Database Syst Rev 2014

AGO

Pat. im Stadium FIGO IB G3, II und III sowie alle serösen und klarzelligen EC sollten sequentiell zur Radiotherapie eine Chemotherapie erhalten.

Die meisten Erfahrungen liegen für eine Kombination eines Platinpräparates und Paclitaxel vor.

Die optimale Kombination und Sequenz sind hierfür noch nicht definiert.

Emons G, Mallmann P für die Kommission Uterus der AGO. Frauenarzt 2013

Dank

an Frau Dr. A. Höller, Frau Dr. J. v. Mach und an alle anderen Kolleginnen der Frauenklinik, MLK

Dr. H. Neudeck (Pathologie, MLK)

Prof. Dr. D. Schmidt (Pathologie, Viersen)

stage IA polyp-limited or endometrium-limited high-grade EC (FIGO grade 3 endometrioid, serous, clear cell, or mixed) who underwent simple hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, peritoneal washings, omental biopsy, and pelvic and para-aortic lymph node dissection and received adjuvant treatment We analyzed 3 treatment groups: patients who received chemotherapy with or without radiation therapy (RT) (intravaginal or pelvic); patients who received RT (intravaginal RT or pelvic RT) alone; and patients who received no adjuvant treatment; Adjuvant treatment did not impact outcomes.

Liang LW et al. Int J Gynecol Cancer 2016