

# Das Endometriumkarzinom – gibt es mehr als Carboplatin und Paclitaxel?

## Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

Endometriumkarzinome werden aufgrund der zunehmenden Inzidenz von Adipositas und der steigenden Lebenserwartung häufiger diagnostiziert. In frühen Stadien ist die Prognose sehr gut, im Rezidiv hingegen verschlechtert sich diese massiv. Seit Jahren ist eine lokale postoperative Radiotherapie zum Vorbeugen eines Rezidivs in bestimmten Risikosituationen indiziert. Auch der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie wurde in den letzten Jahren belegt. Im Falle eines systemischen Rezidivs ist eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel die Therapie der ersten Wahl in den meisten Kliniken. Nun sind, auch dank der molekularen Subtypisierung der Karzinome, weitere Möglichkeiten vorhanden.

BENEDETTA CAMPANA

SZO 2021; 2: 12–16.



Benedetta Campana

Das Endometriumkarzinom ist einer der häufigsten diagnostizierten gynäkologischen Tumoren, mit steigender Inzidenz in den letzten Jahrzehnten (1). Die Diagnose ist aufgrund der schnell erkennbaren Symptomatik (vaginale postmenopausale Blutung oder neu unregelmässige/aussergewöhnliche Menstruationsblutung) meistens im Frühstadium möglich. Einer der bekannten Risikofaktoren ist der endogene oder exogene Überschuss an Östrogenen ohne ausreichende Hemmung durch Progesteron. Übergewicht ist einer der wichtigsten Risikofaktoren, nebst einer frühen Menarche und einer späten Menopause, Nulliparität, polyzystischen Ovarien und einer genetischen Veranlagung (von Bedeutung sind das Lynch/HNPCC-Syndrom und das Cowden-Syndrom). Etwa 3% aller Endometrium- und kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden eines Lynch-Syndroms. Im Fall einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) haben Frauen mit bekannten genetischen Mutatio-

nen im MLH1-, MSH2- oder MSH6-Gen ein deutlich erhöhtes Risiko, abhängig vom mutierten Gen, für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (12–90%) sowie auch eines Endometriumkarzinoms (13–71%) (2, 3).

### Einteilung der Endometriumkarzinome Historisch

Das Endometriumkarzinom wird historisch in 2 Gruppen eingeteilt: Typ I und Typ II (4). Der Typ I exprimiert Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PR), hat meistens eine gute Prognose und ist häufig auf dem Boden einer Endometriumhyperplasie entstanden. Der Typ II hingegen zeigt keine Expression dieser Hormonrezeptoren, ist prognostisch ungünstig und entsteht aus einem atrophem Endometrium (siehe Tabelle 1).

### Molekulare Charakteristika

Heutzutage wird das Endometriumkarzinom nicht nur in diesen zwei Gruppen, sondern durch molekulare Charakteristika zusätzlich in 4 Subgruppen unterteilt: PLoE ultramutated, MSI high, copy number low, copy number high (5). Die letzte Gruppe ist meistens mit einer p53-Mutation vergesellschaftet (92%).

Die Einteilung in diesen 4 Subgruppen erlaubt eine bessere Aussage bezüglich der Prognose, es eröffnen sich neue Therapieoptionen und es ergeben sich Konsequenzen für genetische Abklärungen. Deshalb ist heutzutage für alle Patientinnen die Analyse von p53, MSH6, PMS2 und PLoE aus dem Tumorgewebe emp-

#### ABSTRACT

##### Drug therapy of endometrial carcinoma

Endometrial carcinomas are diagnosed more frequently due to the increasing incidence of obesity and rising life expectancy. In early stages, the prognosis is very good, but in recurrence it deteriorates massively. For years, local postoperative radiotherapy has been indicated to prevent recurrence in certain risk situations. The benefit of adjuvant chemotherapy has also been proven in recent years. In case of systemic recurrence, chemotherapy with carboplatin and paclitaxel is the first-line therapy in most clinics. Now, also thanks to the possibility of molecular subtyping of carcinomas, further options are available.

**Keywords:** endometrial carcinoma, prognosis, recurrence, treatment

fohlen. In den meisten Fällen können die Tumoren einer einzelnen spezifischen Subgruppe zugeordnet werden, wobei in der molekulargenetischen Analyse der Studie PORTEC 3 5% der Tumoren 2 unterschiedliche molekulare Variationen zeigten (6).

### Rezidivrisikogruppen

Die Einteilung des Endometriumkarzinoms in Rezidivrisikogruppen erlaubt das Empfehlen einer adäquaten postoperativen Therapie. In der vor kurzem neu publizierten ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie werden die neuen Erkenntnisse der molekulargenetischen Untersuchung berücksichtigt und die lymphovaskuläre Infiltration (LVSI) nur wenn relevant als Risikofaktor gezählt (7).

## Therapie des Endometriumkarzinoms

### Primäre Therapie

Die primäre Therapie des Endometriumkarzinoms ist operativ (totale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie, mit oder ohne Lymphonodektomie je nach FIGO-Stadium). In Ausnahmefällen, wie bei jungen Frauen mit nicht abgeschlossenem Kinderwunsch oder bei Polymorbidität und Kontraindikationen für eine Operation, kann bei Nachweis einer atypischen/komplexen Endometriumhyperplasie oder eines sehr lokalisierten, gut differenzierten (G1) Endometriumkarzinoms (klinisch Stadium FIGO IA ohne Myometriuminfiltration) eine endokrine Therapie mit Progesteron peroral oder lokal (Intrauterine Device, IUD) versucht werden (8).

Ein Ansprechen auf die endokrine Therapie, mit kompletter Remission des Endometriumkarzinoms, wird bei bis zu 54% der Patientinnen innerhalb eines Jahres beobachtet, bei komplexer Endometriumhyperplasie sogar bei 91% der Patientinnen (9). Leitliniengerecht wird trotzdem nach abgeschlossener Familienplanung die Operation mit Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie empfohlen (10). Bei fehlenden prädisponierenden genetischen Faktoren und jungem Alter kann auf eine Oophorektomie verzichtet werden.

Tabelle 1

### Einteilung des Endometriumkarzinoms nach Bokhman (4)

	Typ I	Typ II
Endometrium	Hyperplasie (Östrogen getriggert)	atroph
Hormonrezeptoren	ER/PR +	ER/PR -
Grading	G 1–2	G 3
Risikopopulation	Adipositas, Nulliparität	Normalgewicht, Multiparität
Histologischer Subtyp	endometrioid (87%), adenosquamös (4%), muzinös (1%)	serös-papillär (3%), clear cell (2%), undifferenziert (<2%), squamos (sehr selten)
Prognose	gut	schlecht

ER: Östrogenrezeptor, PR: Progesteronrezeptor

### Neoadjuvante/adjuvante Therapie

Daten bezüglich des Nutzens einer neoadjuvanten Chemotherapie, ähnlich wie beim Ovarialkarzinom, sind spärlich. Eine solche wird bei den fortgeschrittenen Stadien zum Erreichen eines «Tumor-Debulkings» grundsätzlich nicht empfohlen. Eine adjuvante endokrine Therapie in frühen Stadien des Endometriumkarzinoms, vor allem bei Expression von Östrogen- oder Progesteronrezeptoren, zeigte in einer Metaanalyse keinen Vorteil in der Interventionsgruppe gegenüber den Patientinnen in der Nachsorge ohne adjuvante Therapie (11). Eine adjuvante/postoperative endokrine Therapie ist aus diesem Grund nicht empfohlen. Im Stadium IA ohne Myometriumbeteiligung hat eine adjuvante Therapie unabhängig von der Modalität (Radiotherapie pelvin, Brachytherapie endovaginal, Chemotherapie) keinen Vorteil gezeigt (12). Wirksam hingegen ist eine adjuvante Therapie ab Infiltration des Myometriums, wenn sie anhand der prognostischen Faktoren (siehe Tabelle 2) indiziert wird. Wenn ein Endometriumkarzinom rezidiert, verschlechtert sich die Prognose der Patientin massiv. Verschiedene Studien haben adjuvante Therapien zur Vorbeugung einer Metastasierung sowie eines Lokal-

Tabelle 2

### Risikostratifikation des Endometriumkarzinoms nach neuen Richtlinien 2021

Risikogruppe	Molekular	Histologie	LVSI	Einteilung nach Bokhman	FIGO-Stadium
Low	POLE (ultramutated) MSI	endometrioid, G 1/2	negativ/fokal	Typ I	I/II
Intermediate	p53-Mutation	nicht endometrioid, G 3	negativ/fokal	Typ II	I
High-intermediate	MSS keine relevante Mutation	nicht endometrioid, G 3	positiv	Typ II	I/II
High	p53-Mutation	nicht endometrioid	positiv	Typ II	II und III

MSI: Mikrosatelliteninstabil, MSS: Mikrosatellitenstabil

rezidives untersucht, unter anderem die PORTEC (Post Operative RadioTherapie in Endometrial Cancer)-Studien. In der PORTEC-1-Studie zeigte sich im Stadium FIGO I ein Vorteil einer postoperativen pelvinen Radiotherapie gegenüber regelmässiger Nachsorge (13). Die PORTEC-2-Studie demonstrierte im Vergleich zu einer pelvinen Bestrahlung bei Patientinnen in den Stadien FIGO I bis IIA mit hoch-intermediärem Risiko ähnliche Überlebensraten unter vaginaler Brachytherapie (14). In PORTEC 3 zeigte sich bei Patientinnen im Stadium FIGO III eine Überlegenheit einer kombinierten Radio-Chemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin dreiwöchentlich, gefolgt von 4 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach Ende der Radiotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie. Darunter stieg nach 5 Jahren die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überlebens (PFS) von 69,1 auf 76,5% und des 5-Jahresüberlebens von 76,1 auf 81,4% (15).

Die GOG-249-Studie konnte bei Patientinnen in den Stadien I und II keinen Vorteil einer Brachytherapie mit zusätzlicher Chemotherapie (3 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel), verglichen mit einer alleinigen pelvinen Radiotherapie, demonstrieren (16). Bei fortgeschrittenen Stadien (III und IV) hatten Patientinnen in der GOG-258-Studie entweder eine kombinierte Radiochemotherapie wie in PORTEC 3 oder nur 6 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel erhalten (17). Auch hier liess sich kein Unterschied bezüglich des OS zwischen den Gruppen feststellen; in der Chemotherapie-Gruppe kam es jedoch gehäuft zu pelvinen und paraaortalen Rezidiven.

In der aktuellen Studie PORTEC-4a (NCT03469674) werden Patientinnen im Stadium I und II prospektiv anhand der molekularen Faktoren in Risikogruppen unterteilt und zu einer Radiotherapie oder Verlaufsbeobachtung randomisiert. Eine zusätzliche Chemotherapie ist hier nicht geplant (18).

Schwierig zu behandeln sind die zirka 10% der Patientinnen mit Endometriumkarzinomen mit seröser Histologie. 40% der Patientinnen, die aufgrund eines Endometriumkarzinoms versterben, litten unter einem derartigen Karzinom (19). Häufig haben diese Tumoren eine p53-Mutation (20). Diese Subtypen werden ab

Stadium FIGO II in die höchste Risikogruppe eingeteilt, wobei nicht klar ist, welche die beste Behandlung für diese Patientinnen darstellt. Die Subgruppenanalyse der PORTEC-3-Studie zeigte ein besseres PFS und OS in der Gruppe der kombinierten Radio-Chemotherapie, sodass in der neuen Leitlinie ESGO/ESTRO/ESP 2021 zur kombinierten Behandlung geraten wird (10). In der Studie wiesen 16% der Patientinnen eine seröse Histologie auf, diese hatten bei vergleichbaren Stadien gegenüber anderen Histologien eine deutlich schlechtere Prognose und scheinen von der adjuvanten Chemotherapie zu profitieren. Neue prospektive Daten sind diesbezüglich erwartet und gewünscht.

### Palliative Therapie

#### Endokrine Therapie

Vor allem beim langsam wachsenden, ER/PR-positiven, metastasierten Endometriumkarzinom ist die beste Therapieoption mit niedriger Toxizität eine endokrine Therapie. Untersucht ist Medroxyprogesteronacetat in einer Dosierung von 200 mg/d. Die in der Schweiz erhältlichen Tabletten enthalten 500 mg Medroxyprogesteron und sollen halbiert werden, weil eine bessere Wirksamkeit von 200 mg/d gegenüber 1000 mg/d in einer randomisierten klinischen Studie belegt worden ist (21). Die Nebenwirkungen sind mit Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sowie einer leicht erhöhten Thrombembolieeigung gering und für die meisten Patientinnen von erträglichem Mass. Ein Ansprechen wird in zirka 25% erwartet.

Eine viel seltener angewendete endokrine Therapieform ist die alternierende Therapie mit Tamoxifen und Megestrolacetat (22).

Bei Patientinnen mit Mammakarzinomen, die zuerst eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen und danach mit Anastrozol erhalten hatten, hat man eine Ausdünnung des Endometriums beobachtet (23). Der Einsatz von Aromatasehemmern (AI) allein in den fortgeschrittenen Stadien eines Endometriumkarzinoms hat aber keine klinisch signifikante Wirkung gezeigt (24, 25). Bessere Resultate sind durch den Einsatz von AI und Everolimus zu erzielen (26). Everolimus (Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor) beeinflusst den Phosphoinositol-3-Kinase (PIK3)-Stoffwechselweg. In der einarmigen Phase-II-Studie von Slomovitz et al. wurde ein OS von 54% nach 12 Monaten beobachtet. Kein Ansprechen zeigten Patientinnen mit seröser Histologie.

Im mTOR-Signalweg kann die Zellzyklusregulation durch Inhibierung der Cyclinkinase (CDK) 1 und 2 beeinflusst werden. Hierfür wurde ein Wee1-Inhibitor entwickelt. In einer kleinen Phase-II-Studie, die am ASCO 2020 vorgestellt wurde, konnte unter Adavosertib bei 30% der stark vorbehandelten Patientinnen mit seröser Histologie eines Endometriumkarzinoms ein Ansprechen beobachtet werden, ein PFS von

### Merkmale

- Das Endometriumkarzinom ist sehr häufig, die Inzidenz ist steigend.
- Im Frühstadium ist Therapie der Wahl die Operation, mit einer sehr guten Prognose.
- In lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Zustand verschlechtert sich die Prognose drastisch.
- Die Therapie ist multimodal und orientiert sich am FIGO-Stadium sowie den Risikofaktoren.
- Mögliche Therapien in den fortgeschrittenen / metastasierten Stadien sind Chemotherapie, endokrine Therapien aber auch Immuntherapie und mTOR- sowie Kinase-Inhibitoren.

6,1 Monaten und eine mediane Dauer der Remission von 9 Monaten (27). Die Phase-III-Studie wird mit Spannung erwartet.

Bereits besser bekannt sind die CDK4/6-Hemmer, diese scheinen insbesondere bei endometrialen Karzinomen mit negativen PR wirksam zu sein (28, 29). Für mehrere Phase-II-Studien werden hierzu Patientinnen rekrutiert (30–33).

### Chemotherapie

In der GOG-209-Phase-III-Studie wurde eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber einer Therapie mit Cisplatin, Paclitaxel und Doxorubicin verglichen. Es resultierten vergleichbare Überlebenszeiten zwischen den 2 Gruppen (37 vs. 40 Monate, Hazard Ratio [HR]: 1,05) bei jedoch erhöhter Toxizität der 3-fach-Kombination (34). Ebenso zeigte die Therapie mit Cisplatin, Paclitaxel und Doxorubicin verglichen mit Cisplatin und Doxorubicin in der Studie GOG-177 keinen Vorteil für die toxischere Dreier-Kombination (35). Folglich stellen Carboplatin und Paclitaxel die Standardtherapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms dar.

Im Rahmen der Studie AtTEnd/ENGOT-en7 wird derzeit der Einsatz von Pembrolizumab kombiniert mit Carboplatin und Paclitaxel im Stadium III-IV oder im Fall eines Rezidivs bereits in erster Linie unabhängig vom PDL1-Status oder einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht, die Resultate bleiben abzuwarten (36).

Eine Amplifikation vom Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) beobachtet man in 25% der serösen Endometriumkarzinome in metastasiertem/inoperablem Stadium (37). Erst 2018 wurde eine randomisierte Phase-II-Studie mit Carboplatin, Paclitaxel und Trastuzumab/Plazebo bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium oder rezidiertem Endometriumkarzinom publiziert. Es resultierte in der Interventionsgruppe ein Vorteil bezüglich des PFS um 4 Monate in allen beobachteten Gruppen. Der grösste Vorteil konnte in der Gruppe gezeigt werden, welche die Kombination als Ersttherapie erhalten hatte (38). Die OS-Daten sind bis dato jedoch noch nicht publiziert.

### Zweitlinientherapie nicht klar definiert

Die Therapie der zweiten Linie ist nicht klar definiert; die Patientinnen haben eine sehr schlechte Prognose. Häufig wird ähnlich wie beim Ovarialkarzinom erneut mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert, wobei dies wahrscheinlich erst nach einem gewissen krankheitsfreien Intervall (> 6 Monate) tatsächlich einen Vorteil hat (39, 40). Für Patientinnen mit frühem Rezidiv wird oft eine Monotherapie mit Doxorubicin vorgeschlagen. Diese hat eine Ansprechrates von zirka 10% (41). Zeigen sich Hinweise auf eine Defizienz der DNA-Mismatch-Reparatur (z. B. Verlust der Expression von MSH6, MSI) oder einer hohen Mutationslast im Tumor

(High Mutational Tumor Burden [MTB] mit > 10 Mutationen/Megabase) führt eine Therapie mit Pembrolizumab bei bis zu 50% der Patientinnen zu einer Remission (42).

Der Zusatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (Avastin®) hat bis jetzt keinen Einsatz im Alltag gefunden, da dafür weder ein PFS- noch ein OS-Vorteil gezeigt wurden (43). Vielversprechende Ergebnisse in der Zweitlinie sind in der Phase-II-Studie mit Lenvatinib, einem VEGFR1-3-Inhibitor, und Pembrolizumab erzielt worden. Bei vor allem endometrioiden und serösen MSI-Karzinomen sprachen 60% respektive zirka 40% der Patientinnen an (44). Zwei Phase-III-Studien hierzu sind aktuell rekrutierend.

In den nächsten Jahren wird hoffentlich eine Revolution der Therapie des Endometriumkarzinoms stattfinden. Den Beginn sehen wir jetzt gerade. Von immenser Bedeutung ist es, möglichst alle Patientinnen innerhalb der laufenden Studien zu behandeln.

**Dr. med. Benedetta Campana**  
Oberärztin medizinische Onkologie  
Luzerner Kantonsspital  
Spitalstrasse, 6000 Luzern  
E-Mail: benedetta.campana@luks.ch

Interessenkonflikte: keine

### Quellen:

1. Morice P et al.: Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108.
2. Bonadona V et al.: Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304-2310.
3. Dowty JG et al.: Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat*. 2013;34(3):490-497.
4. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.
5. Murali R et al.: Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-e278.
6. León-Castillo A et al.: Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020;250(3):312-322.
7. Bosse T et al.: Substantial lymph-vascular space invasion (LVS) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-1750.
8. Pal N et al.: Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):109-116.
9. Westin SN et al.: Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):191.e1-191.e15.
10. Concin N et al.: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
11. Gien L et al.: Adjuvant hormonal therapy for stage I endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2008;15(3):126-135.
12. Liang LW et al.: An Assessment of Prognostic Factors, Adjuvant Treatment, and Outcomes of Stage IA Polyp-Limited Versus Endometrium-Limited Type II Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(3):497-504.
13. Creutzberg CL et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411.
14. Nout RA et al.: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-823.
15. de Boer SM et al.: Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.

Vollständiges Literaturverzeichnis in der Onlineversion des Beitrags.