

# Postoperative Radiotherapie des Endometriumkarzinoms

## Gründlichere und evidenzbasierte Aufarbeitung der Daten weiterhin erforderlich

Simone Marnitz<sup>1</sup>

Online publiziert: 17. März 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Zielsetzung** Meyer et al. [1] bewerten aus Sicht der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die im Jahre 2014 publizierten Empfehlungen der American Society for Radiation Oncology (ASTRO).

**Studiendesign** Es erfolgte eine erneute Literaturrecherche (MEDLINE) für die Zeit vom 1. September 2011 bis zum 10. September 2014. Die ASCO kommentierte zusätzlich.

**Ergebnisse** Eine Übereinstimmung der Empfehlungen von ASTRO und ASCO 79% wurde angegeben, keine substantiellen Abweichungen von der bereits verfügbaren Empfehlung wurden formuliert.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die vorhandenen ASTRO-Empfehlungen wurden mit entsprechenden ASCO-Kommentaren versehen. Zusammengefasst die Empfehlungen im Einzelnen: (1) Der Verzicht auf eine adjuvante Therapie wird empfohlen bei positiver Uterusbiopsie ohne Tumornachweis im Hysterektomiepräparat sowie bei pT1a G1/2, unabhängig davon, ob eine Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt wurde oder nicht. (2) Die alleinige vaginale Brachytherapie (VBT) sollte „erwogen“ werden bei pT1aG1/G2 mit weiteren Risiko-

faktoren wie Alter > 60 Jahre und/oder Lymphgefäßinvasion (LSVI) sowie pT1aG3 nach Lymphonodektomie [2] ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen [3]. Die VBT sollte durchgeführt werden bei pT1b G1/G 2 sowie pT1a G3 und >pT1b, insbesondere nach „comprehensive nodal assessment“. (3) Postoperative perkutane Strahlentherapie wird empfohlen für pT1b G3 und solche mit pT1b und zervikaler Stromainvasion jeglichen Differenzierungsgrads. Des Weiteren für pT1b G1–2, wenn > 60 Jahre und/oder LSVI [ASCO-Kommentar: VBT mag eine bessere Alternative für diese Patienten sein, insbesondere, wenn chirurgisches Staging adäquat war und die Lymphknoten (LK) negativ sind]. Sie wird empfohlen bei Patientinnen mit positiven LK, Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase oder des Rektums zur Durchführung einer perkutanen Strahlen- und Chemotherapie (ASCO-Kommentar: Beste Evidenz existiert für die Chemotherapie, Strahlentherapie kann erwogen werden). (4) Der alleinige Einsatz der Chemotherapie kann erwogen werden bei positiven LK oder Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase und des Rektums, basierend auf pathologischen Risikofaktoren für pelvine Rezidive. (5) Die Strahlentherapie ohne Chemotherapie kann erwogen werden bei positiven LK, Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase, Rektum, basierend auf pathologischen Risikofaktoren für pelvine Rezidive (ASCO-Kommentar: Patientinnen haben nach Chemotherapie ein verbessertes Überleben im Vergleich zur Strahlentherapie allein). (6) Für den kombinierten Einsatz der VBT zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie belegen keine Daten einen Benefit. (7) Integration der Chemotherapie in die Strahlentherapie im Stadium I–III: Empfohlen wird eine simultane Radiochemotherapie (ASCO-Kommentar: Derzeit limitierte Evidenz für diese Empfehlungen, es werden

**Originalpublikation** Meyer LA, Bohlke K, Powell MA et al (2015) Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 33:2908–2913

Prof. Dr. Simone Marnitz M.D.  
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, CyberKnife Centrum, Medizinische Fakultät der Universität Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

die Daten von prospektiv randomisierten Studien erwarten. Ein sequentielles Vorgehen ist ebenfalls denkbar, Daten für ein „Sandwich“-Verfahren sind limitiert).

## Kommentar

Im Land der Cancer Center hätte man auf der Ebene großer Fachgesellschaften eine gemeinsame Therapieempfehlung von Gynäkologen, medizinischen Onkologen, Radioonkologen und Pathologen erwartet. Die zeitaufwändige nachträgliche Recherche der bereits vorhandenen ASTRO-Empfehlung [4] und die vorliegende Publikation wären damit überflüssig gewesen. Umso bemerkenswerter ist, dass das *Journal of Clinical Oncology* dieses inhaltlich mäßige „Endorsement“ als Originalpublikation akzeptiert hat. Wegen des Fokus entweder auf die Strahlentherapie oder auf die Chemotherapie weist die vorliegende Arbeit gravierende Mängel auf. Die zusätzlichen ASCO-Kommentare entbehren einer soliden Datengrundlage bzw. sind fehlinterpretiert. Im Einzelnen:

Es wird auf die überschaubaren Fälle mit inzidentiellem Nachweis mittels Probeentnahmen (PE) aus dem Uterus, aber negativer Histologie im Hysterektomie-(HE-)Präparat hingewiesen.

Die klaren Vorteile minimal-invasiver Techniken der HE, insbesondere bei dem adipösen Patientengut mit multiplen Komorbiditäten, werden nicht erwähnt, obwohl hier die einzige Level-I-Evidenz in der gesamten Behandlung des Endometriumkarzinoms vorliegt.

Die Indikationen für die Vaginale Brachytherapie (VBT) sind nachvollziehbar, die zusätzlichen Risikofaktoren wie Alter und LSVI spielen für die deutsche Leitlinie keine Rolle. Der Terminus LSVI meint entweder Lymphgefäßangiose (L) oder Hämangioinvasion (V) oder die Kombination von L und V.

L1CAM (L1 cell adhesion molecule), ein neuerer, unabhängiger Prognosefaktor, wurde hingegen überhaupt nicht diskutiert [5]. L1CAM korreliert mit einem höheren systemischen Progressionsrisiko und könnte bezüglich der Empfehlungen für ein operatives Staging auf der einen und einer adjuvanten Systemtherapie auf der anderen Seite helfen. Wie bei anderen gynäkologischen Karzinomen stellt auch der Lymphknotenbefall beim Endometriumkarzinom einen wichtigen Prognosefaktor dar. Auf Basis der Daten der ASTEC-Gruppe ist die Lymphonodektomie im Stadium I und II weitgehend verlassen worden, andere Gruppen wie die Kollegen der Mayo-Klinik [6] und die japanische Gruppe der SEPAL-Studie [7] favorisieren sie nach wie vor, da sie die einzige valide Option ist, einen Lymphknotenbefall auszuschließen und ein adäquates adjuvantes Konzept in die Therapie einzubringen [8].

Die alleinige VBT bei lokal fortgeschrittenen Befunden > pT1b nach „comprehensive nodal assessment“ erstaunt, zumal dies den Daten der randomisierten Studien widerspricht. Diese hatten für diese Patientengruppen eine signifikante Reduktion des Sterberisikos (4-Jahres-Risiko von 26% vs. 12%) und eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch den Einsatz der externen Radiotherapie (EBRT) belegt [9, 10]. Der Begriff des „comprehensive nodal assessment“ ist übrigens nicht definiert und eher eine gefühlte Sicherheit. Selbst Patientinnen mit negativem Lymphknotenbefund und <50% Myometriuminfiltration, aber G3, weisen ein Risiko von >2% für eine „Skip“ bei der paraaortalen Metastasierung auf [11].

Die Validität des Gradings als Grundlage für eine Risikostratifizierung ist kritisch zu hinterfragen. Als Ergebnis des zentralen Reviews des Gradings in der PORTEC-2-Studie war nach zentraler Pathologiebefundung ein Shift bei G2 von 44 auf 9% zu verzeichnen gewesen [12].

Als Behelfskonzept wurden verschiedenste Risikogruppierungen angesprochen. Als Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko gelten bei Aalderset al. [13] solche mit FIGO IB (alte Klassifikation IC) G3, in der PORTEC-Studie solche mit mindestens zwei der Risikofaktoren (RF) Myometriuminfiltration >50%, G3 oder Alter über 60 Jahre sowie nach GOG-99 [16] drei RF unabhängig vom Alter, zwei RF, wenn <50 Jahre und mindestens ein RF bei Patientinnen >70 Jahre. Allen Einteilungen gemein ist, dass das lokoregionäre Rezidivrisiko von ca. 5% einer Patientin mit niedrigem Risiko auf bis 23% erhöht ist. Daran wird die Indikation für eine perkutane Strahlentherapie z. T. festgemacht, aber gleichzeitig wieder in Frage gestellt unter Verweis auf die alten randomisierten Studien, die für Patientinnen im Stadium I/II keinen Überlebensvorteil durch die EBRT ergaben, dabei aber auch nicht die statistische Power aufwiesen, was selten erwähnt wird [9, 10]. Die signifikante Verbesserung der lokoregionären Kontrolle ist ein wichtiger, aber insbesondere von den medizinischen Onkologen ein gern ignoriertes Endpunkt.

Der Verzicht auf eine EBRT bei pT1b G1–2 bei einer Patientin >60 Jahre und/oder LSVI ist nachvollziehbar, aber nicht mit Daten belegt.

Die ASTRO empfiehlt für Patientinnen mit positiven LK oder Serosabefall oder Befall der Ovarien, Tuben, Vagina, Blase, Tuben, Vagina, Blase und Rektum die perkutane Strahlentherapie und Chemotherapie. Hier werden Patientinnen mit einer intraabdominellen Aussaat und solche mit Lymphknotenmetastasen (LKM) in einer Gruppe zusammengefasst. Dies sind Patientinnen mit unstrittig hohem Risiko, und zwar sowohl für lokoregionäre Rezidive als auch für hämato-

gene Metastasen [14]. Insofern liegt es nahe, beides zu indizieren. Allerdings ist ein isolierter Vaginalbefall anders als eine intraabdominelle Metastasierung zu werten. Für erstere Situation kann eine Strahlentherapie sinnvoll sein und Letztere ist sicher unstrittig eine Indikation zur Systemtherapie.

Davon abzugrenzen ist die Gruppe von Patientinnen mit pelvinen LK-Metastasen. Unerwähnt von der ASTRO und der ASCO-Gruppe bleibt, dass zwei große randomisierte Studien, die den Werte der Chemo- gegen denjenigen der Strahlentherapie verglichen, negativ ausfielen [15]. Die einzige Studie, die auf den ersten Blick eine Überlegenheit von Chemo- gegenüber Strahlentherapie bei nodalpositiven Patientinnen beschreibt, ist die GOG-122-Studie [16]. Eingeschlossen wurden hier Patientinnen mit LK-Metastasen, aber auch solche mit makroskopischem Resttumor, so dass es sich nicht um ein Adjuvanzstudie handelt. Die GOG-122-Studie verglich eine toxische Chemotherapie mit der nichtindizierten Ganzabdomenbestrahlung. Wieso dieses Setting gewählt wurde, bleibt Geheimnis der GOG. Die Ganzabdomenbestrahlung war erwartungsgemäß toxisch, führte zu Therapieunterbrechungen und insuffizienten Dosierungen. Eine „Quality-of-life“- (QOL-) Analyse der Studie [17] riet wegen der hohen Polyneuropathieraten davon ab, diese Chemotherapie bei Patientinnen einzusetzen, die „mit Händen und Füßen arbeiten“. An der GOG-Studie die Überlegenheit der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie festzumachen, geht an den Ergebnissen der Studie vorbei.

Eine valide Therapieempfehlung für die nichtendometrioiden Karzinome gibt es nicht.

Für diese Empfehlungen fehlen klare Evidenzen, siehe ASCO-Kommentar: Beste Evidenz existiert für die Chemotherapie, Strahlentherapie kann erwogen werden. Für diese Empfehlungen fehlen klare Evidenzen, siehe ASCO-Kommentar: VBT mag eine bessere Alternative für diese Patienten sein, insbesondere, wenn chirurgisches Staging adäquat war und die Lymphknoten (LK) negativ sind.

Der zusätzliche Benefit der VBT, wenn eine suffiziente EBRT unter Einschluss des Scheidenstumpfs durchgeführt wird, ist nicht belegt, deshalb kann diese Empfehlung nachvollzogen werden. Lediglich eine SEER-Analyse kommt zu anderen Schlüssen [18].

Die interessante Frage, wie denn Chemo- und Strahlentherapie kombiniert werden sollen, wird in der kommentierten Übersicht nicht auf der Basis der Datelage diskutiert. Es liegen sowohl Empfehlungen für die sequentielle Applikation von Radiotherapie und Chemotherapie [19], die simultane Applikation [20] und auch das Sandwich-Verfahren (Chemotherapie-Strahlentherapie-Chemotherapie) vor [21].

## Fazit

Von den Autoren der vorliegenden Publikation hätte man sich eine gründlichere und evidenzbasierte Aufarbeitung zur Therapie des Endometriumkarzinoms gewünscht. In Zukunft wäre der ASTRO, ASCO und GOG zu einer gemeinsamen Therapieempfehlung zu raten. Die vorliegende Arbeit enttäuscht die Erwartungen.

Simone Marnitz, Köln

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** S. Marnitz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, Matei D, Coallier L, Wright AA (2015) Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 33:2908–2913
2. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE (2000) Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 18:2327–2340
3. Gaudineau A, Weitbruch D, Quetin P, Heymann S, Petit T, Volkmar P, Bodin F, Velten M, Rodier JF (2012) Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Oncol Lett* 4:719–722
4. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. (2014) The role of post-operative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 4:137–144.
5. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Creutzberg CL, Smit VT (2014) L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 50:2602–2610
6. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A (2014) Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 132:38–43
7. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375:1165–1172
8. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373:125–136
9. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E et al (2000) Surgery and post-operative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 355:1404–1411

10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG, Gynecologic Oncology G (2004) A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92:744–751
11. Boronow RC (2008) Endometrial cancer and lymph node surgery: the spins continue—a case for reason. *Gynecol Oncol* 111:3–6
12. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC 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, randomised trial. *Lancet* 375:816–823
13. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M (1980) Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56:419–427
14. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D et al (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
15. Hogberg T (2008) Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20:463–469
16. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA, Gynecologic Oncology Group Study (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
17. Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos NM (2007) Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Qual Life Res* 16:89–100
18. Rossi PJ, Jani AB, Horowitz IR, Johnstone PA (2008) Adjuvant brachytherapy removes survival disadvantage of local disease extension in stage IIIC endometrial cancer: a SEER registry analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:134–138
19. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P et al (2010) Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46:2422–2431
20. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T, Radiation Therapy Oncology Group (2004) Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:168–173
21. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, Bland A, Rutledge TL, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Gehrig PA (2007) The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 107:285–291













## Einhaltung ethischer Richtlinien

**HHVVHRD** □ M.-L. Sautter-Bihl und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C (2015) Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 10:258
2. Chang JS, Park W, Kim YB et al (2013) Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:867–872
3. Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Levi JM (2013) Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 108:259–265
4. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6:557–565
5. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S et al (2013) Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:860–866
6. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al (2015) Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:317–327
7. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III–radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 190:342–351
8. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H et al (2016) DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 34:314–320
9. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307–316