

FORTBILDUNG

Der häufigste maligne gynäkologische Tumor

Behandlung des metastasierten Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom (Synonym: Korpus-/Uteruskarzinom) ist der häufigste maligne gynäkologische Tumor. Mit steigender Anzahl an Frauen mit den typischen Risikofaktoren (zunehmendes Alter, Adipositas) ist in Zukunft eine noch höhere Inzidenz zu erwarten. Während das Endometriumkarzinom im Frühstadium (FIGO Stadium I) kurativ behandelt werden kann und mit einer exzellenten Prognose einhergeht, sind die Behandlungsmöglichkeiten des fortgeschrittenen und metastasierten Endometriumkarzinoms (Stadium III und IV) limitiert.

+ Le carcinome de l'endomètre (synonyme: cancer de l'utérus) est la plus commune des tumeurs malignes gynécologiques. Avec un nombre croissant de femmes ayant des facteurs de risque classiques (âge croissant, obésité) à l'avenir une incidence encore plus élevée est attendue. Tandis que les cancers de l'endomètre stade précoce (stade I FIGO) peuvent être traités curativement et sont associés à un excellent pronostic, les possibilités de traitement du cancer avancé de l'endomètre (stade III) sont limitées.

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste gynäkologische Tumor der Frau weltweit. Mit einer Inzidenz von 5.4% ist es in der weiblichen Bevölkerung der Schweiz inzwischen der fünfthäufigste (nach Brust-, Lungen-, Darm- und neuerdings Hautkrebs) maligne Tumor (1). Die Mortalität ist mit 2.9% relativ niedrig. Dieses liegt daran, dass das Leitsymptom, die uterinen Blutungsstörungen, insbesondere die postmenopausale



PD Dr. med.
Nerbil Kilic
Basel



PD Dr. med.
Markus W. Gross
Basel



PD Dr. med.
Uwe Güth
Winterthur

Blutung, in ca. 75% der Fälle zu einer frühzeitigen Diagnose in den Stadien FIGO I und II mit entsprechend günstigen 5-Jahresüberlebensraten (FIGO I: 80–90%, II: 70%) führt (2) (Tab. 1). Etwa ein Viertel der Patientinnen weisen bereits bei der Erstdiagnose eine lokal fortgeschrittene Erkrankung (Stadium III) oder ein primär metastasiertes Stadium (IV) auf; von diesen Patientinnen sind 5 Jahre nach der Erstdiagnose nur noch weniger als 50%, bzw. 20% am Leben. Eine ähnlich ungünstige Prognose weisen die 25% der Fälle auf, die nach kurativer Therapie, ein ausgedehntes lokoregionäres Rezidiv bzw. distante Metastasen entwickeln. Diese treten meist in den ersten 2–3 Jahren nach Abschluss der Therapie auf.

Die Rate an Lokalrezidiven ist bei den Frauen höher, die lediglich operativ behandelt wurden. Fernmetastasen werden häufiger bei Patientinnen beobachtet, die in primär fortgeschrittenem Stadium eine kombinierte Therapie erhielten. Zusätzliche morphologische Risikofaktoren sind nicht-endometrioiden histologische Subtypen (klar/hellzelliges, papillo-seröses und seröses Karzinom),

TAB. 1 Inzidenz und 5-Jahresüberleben beim endometrioiden und nicht-endometrioiden Endometriumkarzinom

5-y OS= 5-Jahres Gesamtüberleben (Overall Survival) (5-YEAR overall survival)
ED= Erstdiagnose
EM= endometrioid
NEM= nicht-endometrioid (klar/hellzellig und papillo-serös und serös)

Stadium	FIGO	TNM	Beschreibung	Inzidenz bei ED (%)		5-y OS (%)	
				EM	NEM	EM	NEM
I	T1		Tumor auf Corpus uteri beschränkt	73	54	85–90	60
-IA	-T1a		Invasion des Myometriums <50%				
-IB	-T1b		Invasion des Myometriums ≤50%				
II	T2		Infiltration ins Zervixstroma; nicht organüberschreitend	13	8	70	50
III	T3		Lokale und regionale Ausbreitung	11	22	40–50	20
-IIIA	-T3a		Infiltration in Serosa oder Adnexe				
-IIIB	-T3b		Infiltration in Vagina und/oder Parametrien				
-IIIC1	--N1		Pelvine Lymphknoten positiv				
-IIIC2	--N1		Positive paraaortale +/- pelvine Lymphknoten				
IV	--		Infiltration in Darm/Blase und/oder Fernmetastasen	3	16	15–20	5–10
-IVA	T4		Infiltration in Darm/Blase				
-IVB	M1		Fernmetastasen sowie Intraabdominelle Lymphknotenmetastasen				

mod. nach [2, 17]

hohes Grading, Tumorinvasion in Blut- und Lymphgefäße (Tab. 2).

Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter an, und der Erkrankungsgipfel liegt bei 65–70 Jahren. Zwei Faktoren werden vermutlich dazu führen, dass die Erkrankung in Zukunft noch häufiger diagnostiziert wird. Auf der einen Seite hat die Rate der Frauen, die bei benignen Erkrankungen in der Prä-/Perimenopause hysterektomiert wurden, in den letzten Jahren erheblich abgenommen. Auf der anderen Seite muss damit gerechnet werden, dass die weltweit beobachtete „epidemic obesity“ auch in der Schweiz zu einer Häufung der Risikofaktoren „Adipositas“ und „metabolisches Syndrom mit Diabetes“ führen wird. Weitere Risikofaktoren sind eine längere hormonelle Aktivität, eine Hormonsubstitution ohne Progesteronzusatz und die Einnahme des Brustkrebsmedikaments Tamoxifen. Zu 5% findet sich eine Assoziation zum hereditären nicht-polypösen Kolorektalkarzinom HNPCC (Lynch Syndrom). Insgesamt liegt in etwa 10% der Fälle eine hereditäre Prädisposition zugrunde.

Zwei Typen werden beim Endometriumkarzinom unterschieden. Typ II verhält sich klinisch aggressiver und zeigt häufig bereits frühzeitig eine lymphogene und peritoneale Metastasierung (Tab. 2) (3). Molekulargenetische Untersuchungen ergaben, dass der Typ II eher mit einer p53 Mutation, einer p16 Inaktivierung oder Her2/neu-Überexpression vergesellschaftet ist (4) (Tab. 2).

Die unterschiedlichen Charakteristika der Typ I und Typ II-Tumoren spiegeln sich auch in unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen wider. Sowohl die operativen Prinzipien als auch der Einsatz der Chemotherapieschemata entsprechen beim Typ II denen des Ovarialkarzinoms.

Das Endometriumkarzinom bereitet sich hauptsächlich lokal aus. Seltener kommt es zu einer pelvinen Ausbreitung mit kontinuierlicher Infiltration in die Parametrien, seltener zu peritonealen Metastasen. Fernmetastasen betreffen vorwiegend inguinale Lymphknoten, Lunge, Knochen und Hirn.

Die hauptsächlichliche Metastasierung erfolgt lymphogen. So finden sich bei 10% der Patientinnen bereits intraoperativ Lymphknotenmetastasen. Meist sind diese im Becken lokalisiert (75% aller Fälle), seltener isoliert paraaortal zu finden (10%).

Bei lokalen Rezidiven kann häufig noch ein kurativer Ansatz angestrebt werden. Ansonsten handelt es sich um eine palliative Therapie mit limitierten Therapiemöglichkeiten. Lokalrezidive betreffen meist den Beckenbereich (>30%) und die Vagina (>15%). In über 50% der Rezidive finden sich im Rezidiv bereits Fernmetastasen. Trotz kombinierter Therapiemodalitäten konnte die eingeschränkte Prognose bei rezidiviertem oder metastasiertem Tumorleiden von ca. 12 Monaten bisher nicht nennenswert verbessert werden.

Die Therapie des metastasierten und rezidivierten Endometriumkarzinoms hängt von folgenden Parametern ab:

- ▶ dem Resttumor nach Erstopoperation
- ▶ der Lokalisation des Rezidivs
- ▶ dem histologischen Subtyp, dem Hormonstatus und zukünftig evtl. auch der Molekularbiologie
- ▶ den adjuvanten Vortherapien
- ▶ dem Allgemeinstatus der Patientin (allen voran eine therapieeinschränkende Komorbidität) und der Motivation der Patientin, weitere Therapien durchführen lassen zu wollen

Die unten diskutierten Therapiemodalitäten kamen bisher im klinischen Alltag zur Anwendung, bzw. wurden in klinischen Studien geprüft.

Operatives Vorgehen

Bei lokal begrenzter Ausdehnung, z.B. am Vaginalstumpf, kann ein Rezidiv mit kompletter Resektion durchaus kurativ behandelt werden (5). Vor einer operativen Intervention sollte aber ein klinisches Staging mit bildgebenden Verfahren durchgeführt werden, welches eine mögliche Tumorausbreitung im Abdominalraum bis zur Thoraxregion abdeckt.

Für die selteneren Fälle eines pelvinen lokoregionären Rezidivs geht die Operation gefolgt von einer Radiotherapie mit einer 5-Jahresüberlebenschance von 20–45% einher (6). Hier ist dann jedoch mit einer hohen operativen Morbidität (64%) zu rechnen; daher sollte die Auswahl der Patientinnen zu diesem Eingriff sehr sorgfältig erfolgen und v.a. Allgemeinzustand und Komorbidität berücksichtigen. Bei lymphogenem, retroperitonealem Tumorbefall sollte eine Operation äusserst zurückhaltend indiziert werden.

Falls eine Operation durchgeführt wird, sollte eine maximale Tumorreduktion angestrebt werden, damit die Belastung des Eingriffs auch zu einer tatsächlichen Prognoseverbesserung führt (5).

Radiotherapie

Die alleinige primäre Bestrahlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms stellt eine nicht für eine Kuration ausreichende Therapie dar, da die applizierbare Dosis durch die pelvinen Risikoorgane limitiert ist. Sie ist bei inoperablem Befund oder bei nicht operationsfähigen Patientinnen aber dennoch eine geeignete Methode zur Kontrolle der lokoregionären Tumorausbreitung. Diese kann mit einer Salvage-Radiotherapie in 40–75% der Fälle erreicht werden (7). Wie in der adjuvanten Situation auch, kann eine Kombination mit einer Chemotherapie, z.B. mit Taxanen und Platinderivaten, erwogen werden, um eine längerwährende lokoregionäre Kontrolle zu erzielen.

Im Fall eines pelvinen Lymphknotenbefalls kann durch die postoperative Bestrahlung die Rezidivrate im Becken von 57 auf 10% reduziert werden (8). Gastrointestinale oder urogenitale Spättoxizitäten sind aber in bis zu einem Drittel der Fälle beschrieben, weshalb die Indikationsstellung zur kombinierten Therapie streng zu erfolgen hat und eine CT-gestützte 3-dimensionale Bestrahlungsplanung obligat ist.

Im Fall eines isolierten Lokalrezidivs ist wie bei der Operation auch eine Tumorgrosse <2 cm wesentlich für die bessere 5-Jahresüberlebensrate. Dies unterstreicht die frühe Detektion eines Rezidivs in der Nachsorge.

Die Langzeitüberlebensraten für radiotherapierte Patientinnen mit Rezidiv liegen bei 25–75%, die 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 50% (7). Günstige prognostische Faktoren sind: isoliertes, lokalisiertes Rezidiv an der Vagina, fehlende Vorbestrahlung, ein langes tumorfreies Intervall, niedriges Grading und endometrioider histologischer Subtyp. Die Bestrahlung besteht beim isolierten Vaginarezidiv aus einer Kombination von perkutaner Radiotherapie und Brachytherapie (7). Im Gegensatz zur adjuvanten Situation sind bei Vorhandensein makroskopischen Tumors höhere Strahlendosen nötig, welche wiederum mit einer 3–12% höheren Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen können.

TAB. 2 Typ I und Typ II Endometriumkarzinom nach klinisch/pathophysiologischen und molekularbiologischen Eigenschaften		
Eigenschaften	Typ I	Typ II
Klinisch/pathophysiologisch		
► Inzidenz	80%	20%
► Alter	Prä-/perimenopausal	postmenopausal
► Histologie	endometrioid	Nicht-endometrioid klar/hellzellig, papillo-serös, serös
► Tumorgrad	G1, G2	G3
► Vorstufen	Atypische Hyperplasie	Eher atrophes Endometrium
► Risikofaktoren	Adipositas, längere Östrogenexposition	
► ER/PgR positiv	>90%	0-30%
molekularbiologisch		
► Her2/neu Überexpression	3%	18%
EGFR Expression	46%	34%
K-ras Mutation	15–30%	0-5%
PTEN Inaktivierung	50–80%	10%
B-catenin Mutation	20–40%	0-3%
Mikrosatelliteninstabilität	20–40%	0-5%
p53 Mutation	10–20%	80-90%
E-cadherin Herunterregulierung	10–20%	60-90%
p16 Inaktivierung	10%	40%

mod. nach [3, 4 und 16, 17]

Bei stark blutenden Tumoren kann eine palliative perkutane Radiotherapie oder eine Brachytherapie mit höheren Einzeldosen indiziert werden. Der therapeutische Effekt ist häufig bereits nach der ersten Applikation zu beobachten, und die Therapie ist sehr gut verträglich.

Hormontherapie

Während die Hormontherapien in der adjuvanten Situation kaum eine Rolle spielen, sind sie in der Palliation aufgrund ihrer guten Verträglichkeit für Hormonrezeptor-positive und gut differenzierte Endometriumkarzinome eine vielfach verwendete Option (9). Nach neueren Untersuchungen zeigen die Progesterone (MPA Medroxyprogesteron, Hydroxyprogesteron, Megestrol) eher niedrigere Ansprechraten von nur 15–20% (10). Die Remissionsdauer ist mit nur 4 Monaten kurz und das Ansprechen oft nur partiell. In Einzelfällen wurden aber auch progressionsfreie Intervalle von mehr als 2 Jahren berichtet. Das Gesamtüberleben beträgt meist 8–11 Monate.

Therapie der Wahl ist das orale Progesteron Megestrolacetat in einer Dosis 160–320 mg/Tag. Höhere Dosen brachten keine weiteren positiven Effekte, wohl aber eine Steigerung unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. Thrombophlebitis, Gewichtszunahme und Ödeme) (10). Der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen ist in der Monotherapie dem MPA unterlegen; auch eine Kombination aus Tamoxifen und MPA zeigte im Vergleich zur MPA-Monotherapie keine verbesserte Wirkung.

Chemotherapie

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Endometriumkarzinoms ist die Chemotherapie heute eine etablierte Behandlung. Grundsätzlich gilt, dass alle Substanzen, die in der adjuvanten Situation eingesetzt werden, auch in der Palliation appliziert werden können. Bei der Indikationsstellung müssen die vorher eingesetzten Präparate berücksichtigt werden.

Für die Kombinations-Chemotherapien Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin konnte in verschiedenen GOG-Studien ein verbessertes rezidiv-freies und Gesamtüberleben gezeigt werden. In vier randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass nur die Patientinnen mit gutem Performance Status ein besseres Gesamtüberleben hatten.

Im Vergleich einer Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin/Cisplatin (AP) und einer Radiotherapie des gesamten Abdomens zeigte der Chemotherapiearm einen signifikanten Benefit in PFS und Stadien-adjustiertem Überleben (GOG 122 Studie, (11)). Eine Dreifachkombination aus Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel (CAP) konnte im Vergleich zum AP-Studienarm keine verbesserten rezidiv-freien Überlebensraten erbringen (12). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich zwar eine 50%-ige Senkung des Rezidivrisikos bei grossem Residualtumor, jedoch kam es bei CAP zu deutlich häufigeren und höhergradigen hämatologischen, neuropathischen und myalgischen Toxizitäten.

Die Auswertung der kürzlich abgeschlossenen GOG 209-Studie wird neue Ergebnisse liefern, inwiefern die häufig angewandte Kombination Carboplatin/Taxol dem CAP Schema überlegen ist (13). Aufgrund der besseren Verträglichkeit präferieren wir in unserer Klinik die Carboplatin/Taxol-Kombinationschemotherapie.

Im Fall einer bereits erfolgten platin-, anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie stehen in der Second-line-Therapie kaum erfolgsversprechende Optionen zur Verfügung. Bei erneutem Rezidiv ist meist von einer Chemoresistenz auszugehen, eine Standardtherapie hat sich in der Zweitlinienbehandlung bisher nicht etablieren können. Die Erfahrungen beruhen auf kleineren Phase-II-Studien mit Monosubstanzen wie PLD (pegyliertes Doxorubicin), Oxaliplatin, Ifosfamid, Topotecan, Paclitaxel und Docetaxel sowie Ixabepilone; es konnten zwar Ansprechraten zwischen 12–28% erzielt werden, jedoch waren die positiven Effekte nur kurzanhaltend und partiell (14). Derzeit rekrutiert eine Phase-III-Studie Patientinnen, welche in der Zweitlinientherapie entweder mit Paclitaxel oder Doxorubicin oder einem Therapiearm mit Ixabepilone behandelt werden (14).

Bisher fehlen Daten zur Lebensqualität der Patientinnen, die in der Palliativsituation eine Chemotherapie erhalten.

Therapie des histologisch nicht-endometrioiden Endometriumkarzinoms

Die Nicht-endometrioiden Endometriumkarzinome bedürfen einer gesonderten Behandlung aufgrund ihres äusserst aggressiven Wachstums- und Metastasierungspotenzials. Hierzu gehören das seröse, das serös-papilläre und das klar/hellzellige Endometriumkarzinom. Hier scheint Paclitaxel dem Doxorubicin und Cisplatin überlegen zu sein mit einer Ansprechrate von 80% (15). Jedoch ging die Histologie in den GOG Studien nicht einher mit einem prädiktiven Ansprechen oder PFS durch Paclitaxel Therapie, jedoch mit schlechterem Gesamtüberleben. Bei dieser Entität bleibt die Therapie-Unsicherheit und entsprechende Studien fehlen. Meist wird sie wie das Ovarialkarzinom mit Carboplatin/Taxol behandelt.

Targeted therapies sowie Studienlage

Die zwei unterschiedlichen Typen des Endometriumkarzinoms scheinen sich auch in verschiedenen molekularbiologischen und -genetischen Profilen deutlich zu unterscheiden (3, 4) (Tab. 2). Zur Unterbindung der unterschiedlichen Pathomechanismen werden targeted therapies zu Angiogenese- (u.a. Bevacizumab, VEGF-trap, Sorafenib, Sunitinib, Thalidomid), mTOR- (u.a. Temsirolimus, Everolimus), EGFR- (u.a. Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib) und Her2 (Trastuzumab, Lapatinib) -Inhibitoren in diversen Studien untersucht (16, 17). Aber auch die antihormonellen und Immuntherapien (Letrozol, Megestrol, Tamoxifen sowie Trastuzumab) in unterschiedlichen Kombinationen mit und ohne Chemotherapien werden klinisch in ihrer Wirksamkeit getestet.

Bisherige Phase II-Studien an meist vorbehandelten Patientinnen zeigten für Pemetrexed und Trastuzumab nur minimale und für Sorafenib moderate Aktivität. Bei den mTOR-Inhibitoren kam es zu einem stable disease der Erkrankung. Erlotinib zeigte eine Ansprechrate von über 12% (2–36 Monate) (16).

Es ist zu erwarten, dass die Behandlung dieses heterogenen Karzinoms eine weitaus differenziertere Behandlung benötigt als bisher. Welche Patientinnen jedoch von welcher Substanz profitieren, bedarf sicherlich noch weiterer Studien.

Zusammenfassung der Therapieoptionen

Die chirurgische Resektion und Bestrahlung kann bei einem isolierten vaginalrezidiv noch kurativ sein und zu einem 40–50%’igem 5-Jahresüberleben führen.

Hormontherapien mit Progesteron sprechen auf Rezidive mit hohem ER/PgR-Status und niedrigem Tumorgrad an. Dies kann in Einzelfällen zu einem verlängerten Überleben führen.

Die systemische Chemotherapie ist Therapie der Wahl bei primär metastasiertem Endometriumkarzinom und bei disseminiertem Befall im Rezidiv sowie bei schlecht differenzierten, nicht-endometrioiden und Hormonrezeptor-negativen Karzinomen.

Die Kombinationen Doxorubicin/Cisplatin mit oder ohne Taxol sowie das besser verträgliche Carboplatin/Taxol führen bis zu einem 50%’igen Ansprechen und verlängern das Gesamtüberleben bis zu einem Jahr in randomisierten Studien. Danach sind weitere Therapieoptionen sehr limitiert und die Hoffnungen liegen bei den neueren „targeted therapies“, zumal auch neue bisher nicht therapie-relevante molekularbiologische Erkenntnisse vorliegen. Leider sind die bisherigen Daten auch hierzu ernüchternd.

Zusammenfassung und Ausblick

Im Gegensatz zu manch anderen Tumorentitäten sind beim metastasierten Endometriumkarzinom bisher keine wesentlichen medizinischen Fortschritte erzielt worden. Eine Therapie in der zweiten Linie ist bisher nicht etabliert.

Bisherige Studien zu Zweitlinienchemotherapien untersuchten die Optimierung der einzelnen bereits bekannten Chemotherapien, jedoch bisher ohne wesentlichen Benefit. Die Hoffnung liegt nun bei den neuen zielgerichteteren Therapien, wo einige Ansätze erfolgsversprechend sein könnten.

Untersucht werden Targets wie mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus und Rapamycin) und Anti-Angiogenese-Substanzen (Bevacizumab, Thalidomid) sowie anti-Her2 Immuntherapeutika.

Das Ziel sollte sein, diese heterogene Erkrankung genauer zu diagnostizieren und Untergruppen zu identifizieren, um dann spezifischer mittels der neuen Therapien behandeln zu können.

PD Dr. med. Nerbil Kilic

Universitätsspital Basel (USB)
Klinik für Medizinische Onkologie
Petersgraben 4, 4031 Basel
kilicn@uhbs.ch

PD Dr. med. Markus W. Gross

USB, Institut für Radioonkologie, Basel

PD Dr. med. Uwe Güth

USB, Frauenklinik
Kantonsspital Winterthur, Departement Gynäkologie und Geburtshilfe

Literatur:

1. Krebsliga Schweiz 2011; www.krebsliga.ch
2. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10
4. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 2009;16:8
5. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:281
6. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75:99

7. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366
8. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006;101:200
9. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systemic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964
10. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736
11. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 2006;24:36
12. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543
13. NCT00063999 study synopsis: Randomized phase III trial of doxorubicin/cisplatin/paclitaxel and G-CSF versus carboplatin/paclitaxel in patients with stage III and IV or recurrent endometrial cancer. www.clinicaltrials.gov
14. Dizon DS. Treatment options for advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;117:373
15. Vaidya AP, Littell R, Krasner C, et al. Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:267
16. Mourtziotis G, Pectasides D, Bournakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Critical reviews in Oncology/hematology* 2011;79:278
17. Gehrig PA, Bae-Jump VL. Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:187

Take-Home Message

- ◆ Das Endometriumkarzinom ist das häufigste gynäkologische Karzinom
- ◆ Das Endometriumkarzinom ist nicht nur histologisch heterogen sondern auch in seinen molekularbiologischen Eigenschaften, welche prädiktive Marker für gezieltere Therapien sein könnten
- ◆ Das primär lokal-fortgeschrittene und metastasierte Endometriumkarzinom (FIGO III und IV) bei fitten Patientinnen bedarf kombinierter Behandlungsmodalitäten mit Chemotherapie und/oder Radiotherapie. In der Erstlinientherapie sind Platinderivate, Anthrazykline und Taxane meist in Kombination indiziert. Eine Hormontherapie ist nur bei hormonrezeptorpositivem und niedrigem Tumorgrad indiziert
- ◆ Bisher gibt es keine Empfehlungen für eine Zweitlinientherapie
- ◆ Ergebnisse zu den neuen targeted therapies werden in Kürze erwartet. Bisherige Daten sind jedoch ernüchternd. Daher sind neue Studien zu neuen Systemtherapien dringend erforderlich

Messages à retenir

- ◆ Le carcinome de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus commun
- ◆ Le Carcinome de l'endomètre est non seulement histologiquement hétérogène, mais aussi dans ses propriétés moléculaires, qui pourraient servir comme marqueurs prédictifs pour des thérapies ciblées
- ◆ Les cancers primaires localement avancés ou métastatiques de l'endomètre (FIGO III et IV) chez les patients physiquement aptes nécessitent des modalités de traitement combiné avec une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Dans la thérapie en première ligne les dérivés de platine, les anthracyclines et des taxanes sont indiqués généralement en combinaison. L'hormonothérapie est indiquée uniquement pour les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs et grade tumoral bas
- ◆ Actuellement, il n'existe pas de recommandations pour une thérapie de deuxième ligne
- ◆ Des résultats des nouvelles thérapies ciblées sont attendus prochainement. Mais les données antérieures donnent à réfléchir. Par conséquent, de nouvelles études sur de nouvelles thérapies systémiques sont nécessaires d'urgence