

gyn konkret 2018
Winterfortbildung unter südlicher Sonne
18. - 25.02.2018, Gran Canaria, Spanien



Endometriumskarzinom – Was ist neu?

Prof. Dr. G. Gebauer, MBA

Chefarzt Asklepios Frauenkliniken Hamburg Barmbek und Hamburg Nord-Heidberg

Endometriumkarzinom – meist früh diagnostiziert

Abbildung 3.17.4a
Absolute Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose,
ICD-10 C54–C55, Deutschland 2011–2012

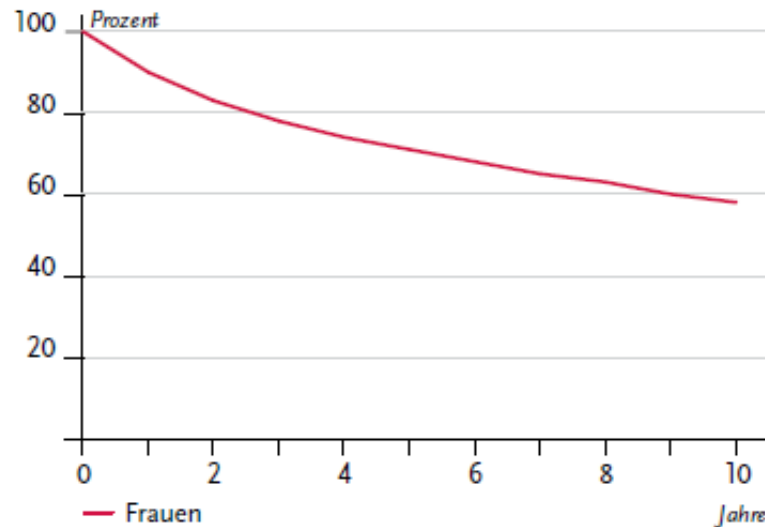
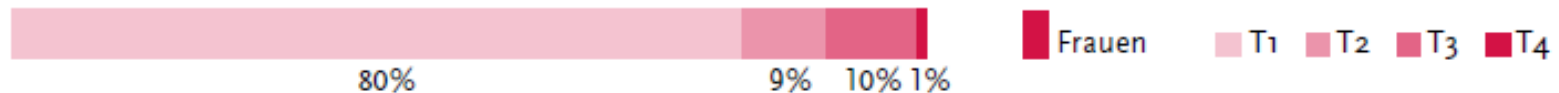
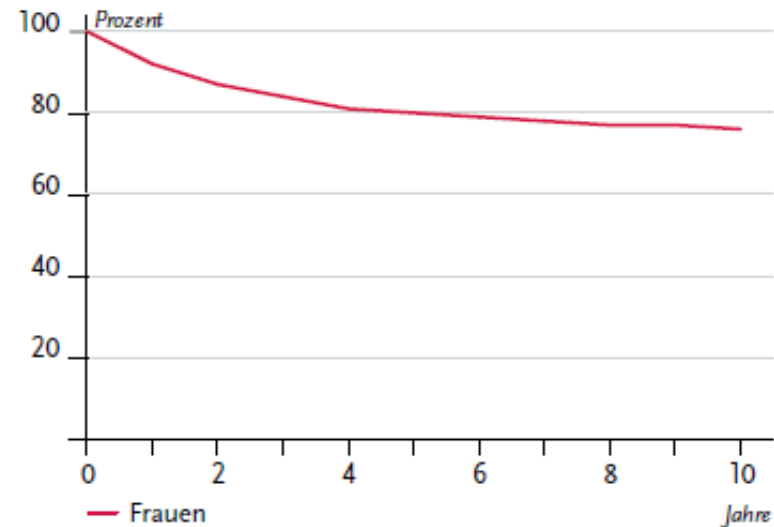


Abbildung 3.17.4b
Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose,
ICD-10 C54–C55, Deutschland 2011–2012



Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose, ICD-10 C54 – C55, Deutschland 2011 – 2012

- Hohe Inzidenz – unverändert seit Jahren
- Relativ gute Prognose mit relativ geringer Sterblichkeit

Endometriumkarzinom - Inzidenz und Mortalität

Abbildung 3.17.1a
Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten,
ICD-10 C54–C55, Deutschland 1999–2010
je 100.000 (Europastandard)

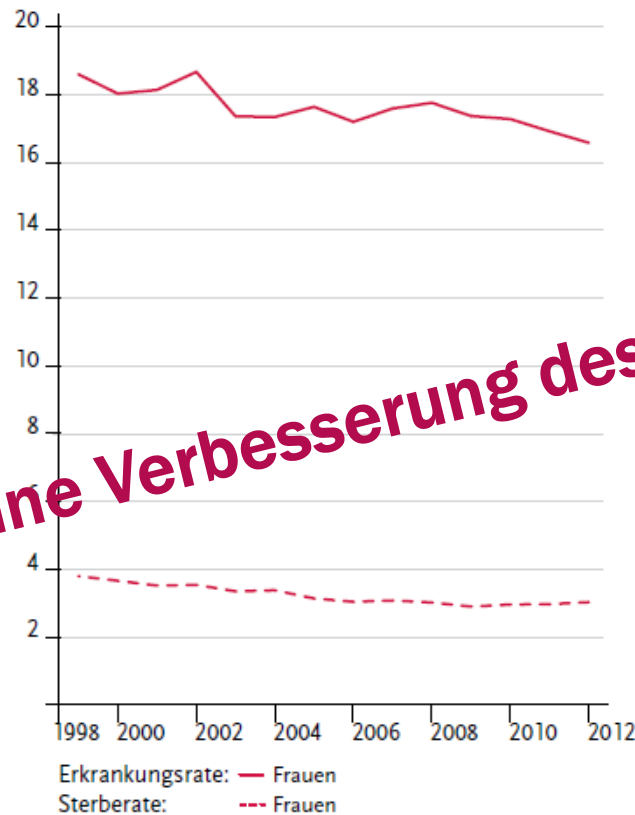
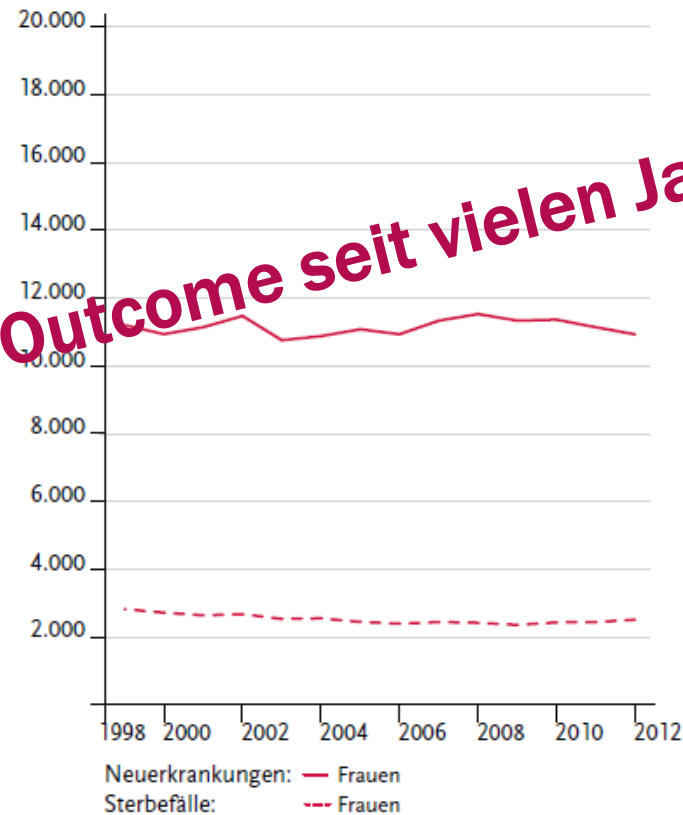


Abbildung 3.17.1b
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle,
ICD-10 C54–C55, Deutschland 1999–2012



Keine Verbesserung des Outcome seit vielen Jahren !!!

4.1.1. Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko

4.1	Konsensbasiertes Statement
EK	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginalen Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (93,75 %)

Screening mittels TVS nicht sinnvoll

LL Endometriumkarzinom, Konsultationsfassung 2017

4.1.2. Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

4.3	Konsensbasiertes Statement
EK	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

Auch bei erhöhten Risiko: Screening mittels TVS nicht sinnvoll

LL Endometriumkarzinom, Konsultationsfassung 2017

4.1.2. Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

4.3	Konsensbasiertes Statement
EK	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

Auch bei erhöhten Risiko: Screening mittels TVS nicht sinnvoll

LL Endometriumkarzinom, Konsultationsfassung 2017

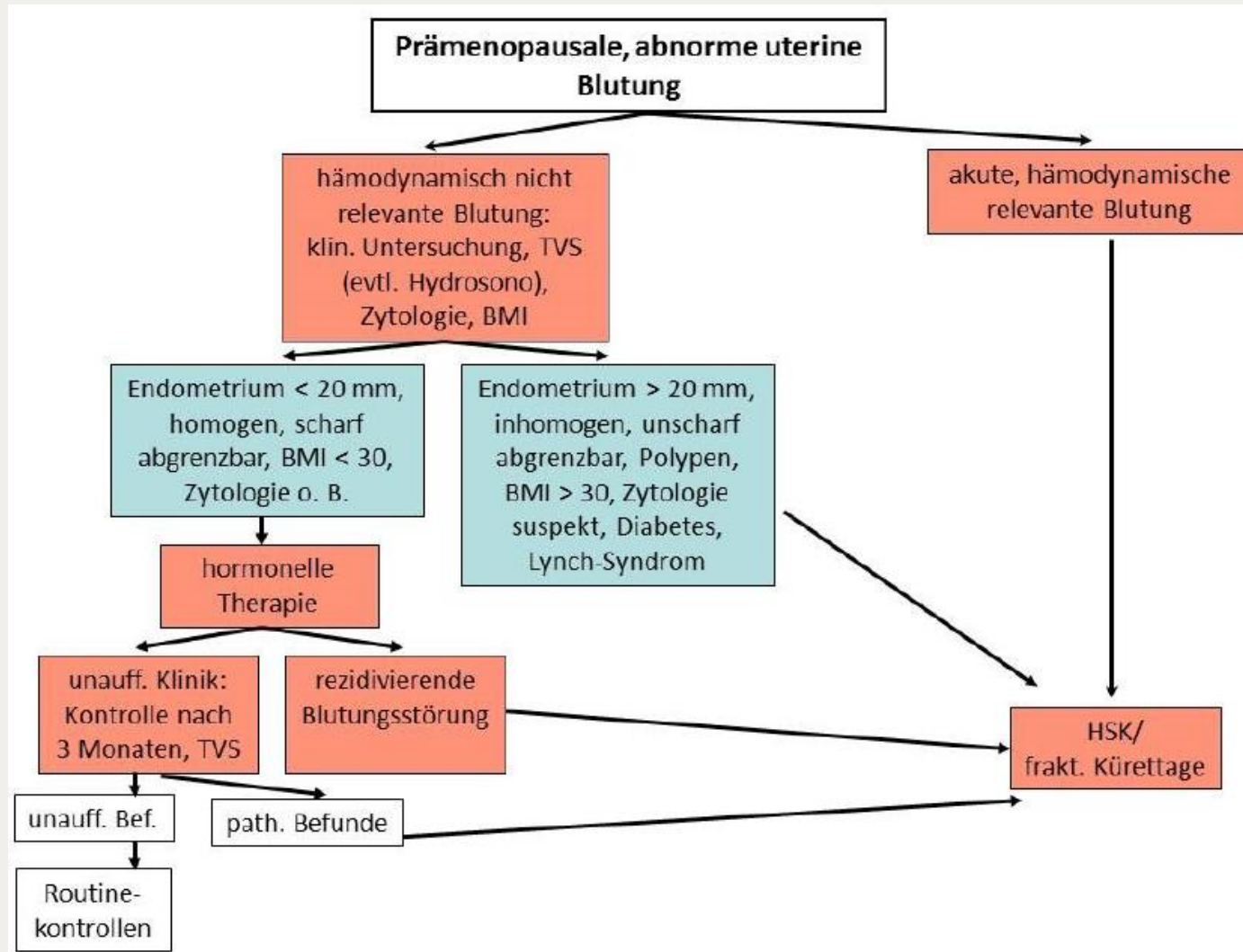
4.1.3. Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	Literatur: [95], [96], [97], [98], [99]

Unter TAMOXIFEN: Screening mittels TVS nicht sinnvoll

LL Endometriumskarzinom, Konsultationsfassung 2017

Blutungsstörungen PRÄmenopause



4383 Frauen mit PMB (Sonographie + Biopsie)

- Endometriumkarzinom: 3,8 % (166)
 - Mittlere Endometriumsdicke: Karzinom: 15,7 mm
 - Mittlere Endometriumsdicke: benigne: 3,2 mm

Wong et al. (2015)

PMB und Endometriumdicke < 5 mm

Risiko für ein Endometriumskarzinom **1 : 917**

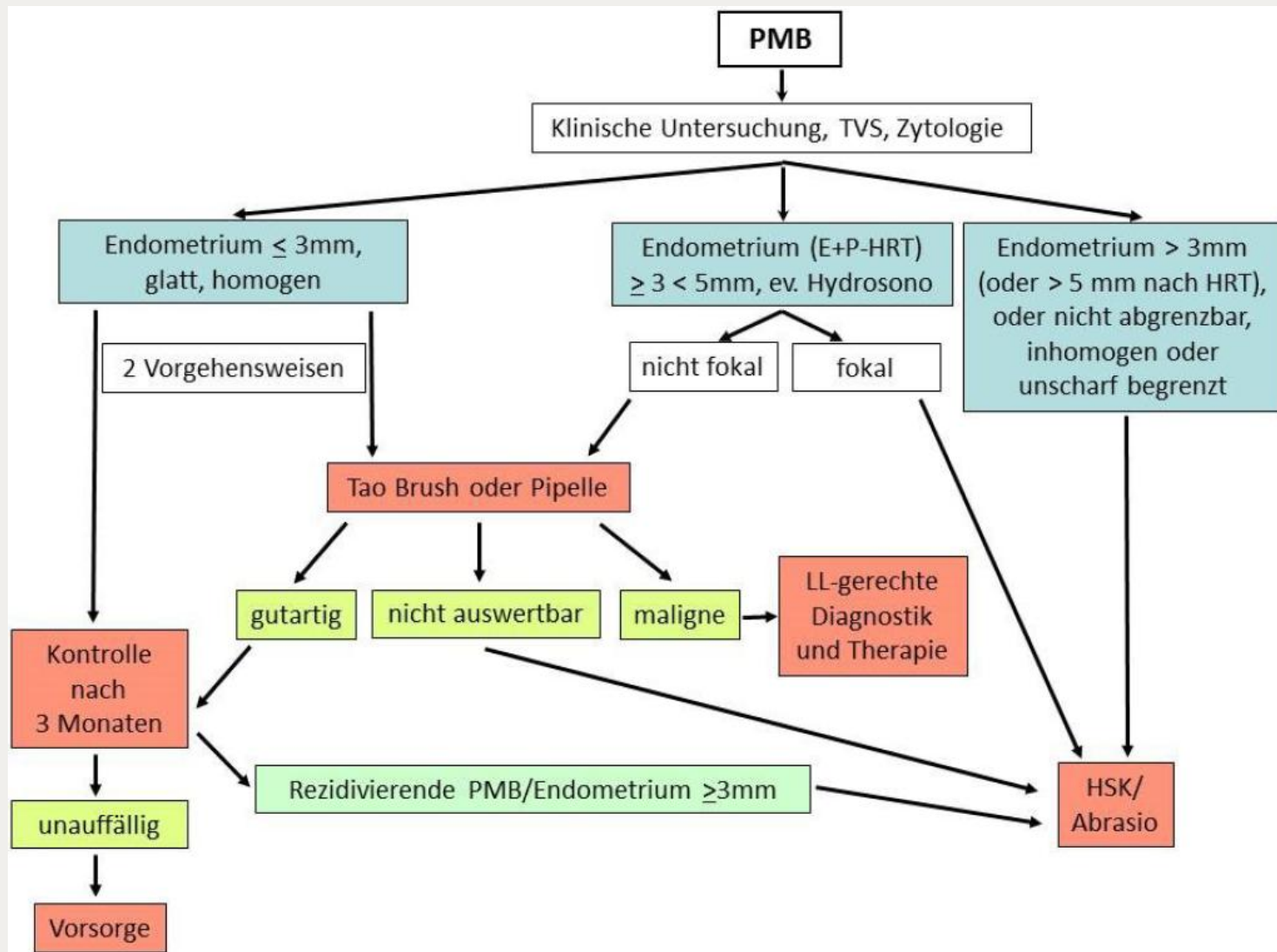
Goldstein et al. (2009)

EMD und Endometriumkarzinom bei PMB

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einer Frau mit erstmaliger PMB und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.
Level of Evidence 1	Literatur: [125]
	Konsensstärke: Konsens (93,55 %)

4.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.
	Konsensstärke: Konsens (93,55 %)

EMD und Endometriumskarzinom bei PMB



Häufigkeit von LK Filiae

GOG LAP-2-Studie (LNE bis zur Arteria mesenterica inferior)

- nur endometriode EC
 - 389 pts. low risk (<50% Infiltration des Myometriums, Tumordurchmesser <2 cm, endometrioides EC G1, G2)
 - 582 pts. high risk (Mayo-Kriterien)
- 971 Pat. waren auswertbar, davon 40% (389) low risk
- Ergebnisse:
- in der low risk Gruppe (n = 389) 3 Pat. (0,8%; CI: 0,16 – 2,2) mit pos. Lymphknoten
- in der high risk Gruppe (n = 582) 62 Pat. (10,7%) mit pos. LK

Milam et al. , Obstet Gynecol 2012

Komplikationen der LNE, Survival

- Mayo Criteria: endometriod, G1, G2, pT1a, Durchmesser ≤ 2 cm
- 385 Fälle zw. 1.1.1999 und 31.12.2008
- 80 mit LNE; 305 ohne LNE
- Komplikationen innerhalb 30 Tagen
 - 37,5% (LNE) versus 19% (keine LNE)
- Lymphknotenmetasen: $1/80 = 1,3\%$
 - recurrence free survival (5 Jahre) 97,3%
 - disease specific survival (5 Jahre) 98,6%

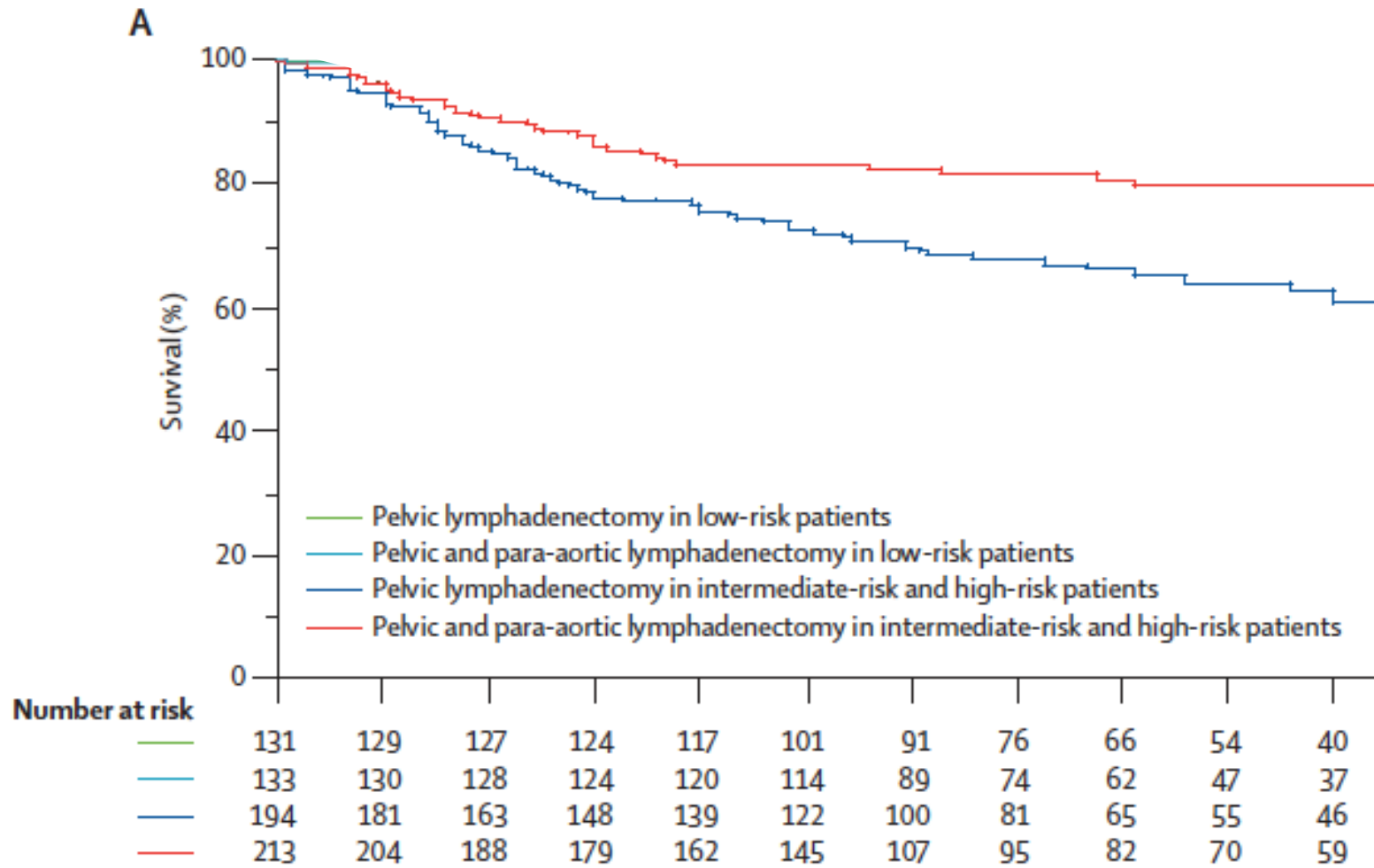
Dowdy et al. , Gynecol Oncol 2012

Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom

SEPAL Studie (retrospektive Kohorte)



LNE pelvin / pelvin paraaortal?



Todo et al. , Lancet 2010

Klassische Laparoskopie vs. Laparotomie

erste randomisierte Studie – GOG LAP2 Study

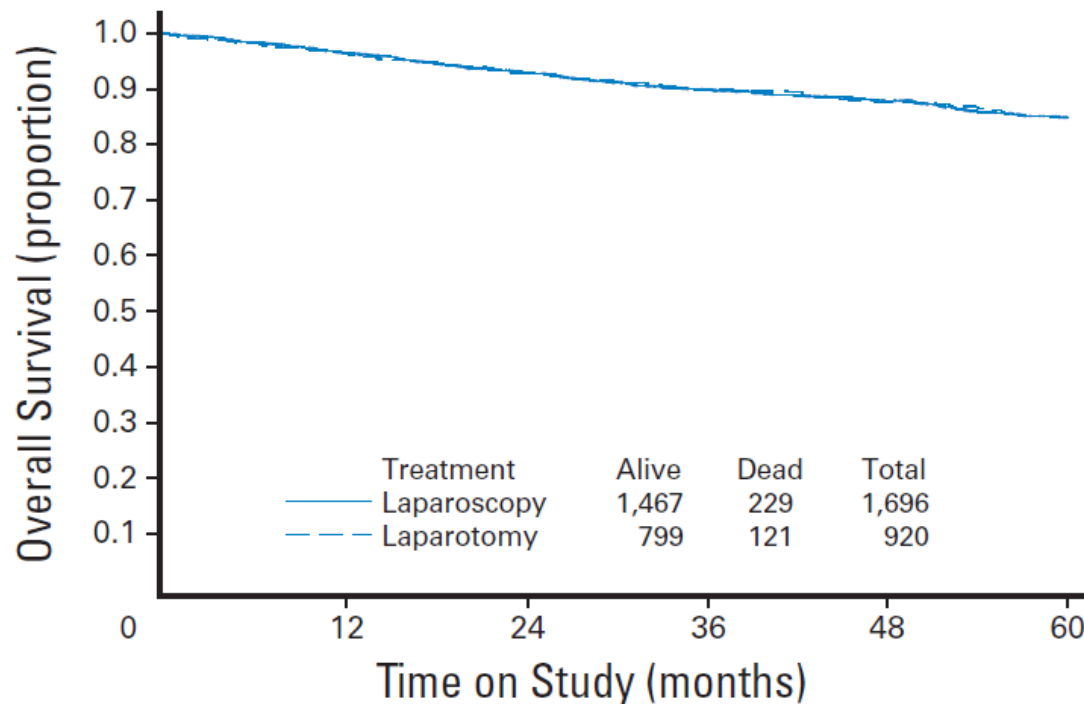


VOLUME 30 • NUMBER 7 • MARCH 1 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study



Walker et al. JCO 2012
Walker et al. JCO 2009

Table 4. Complications and Adverse Events

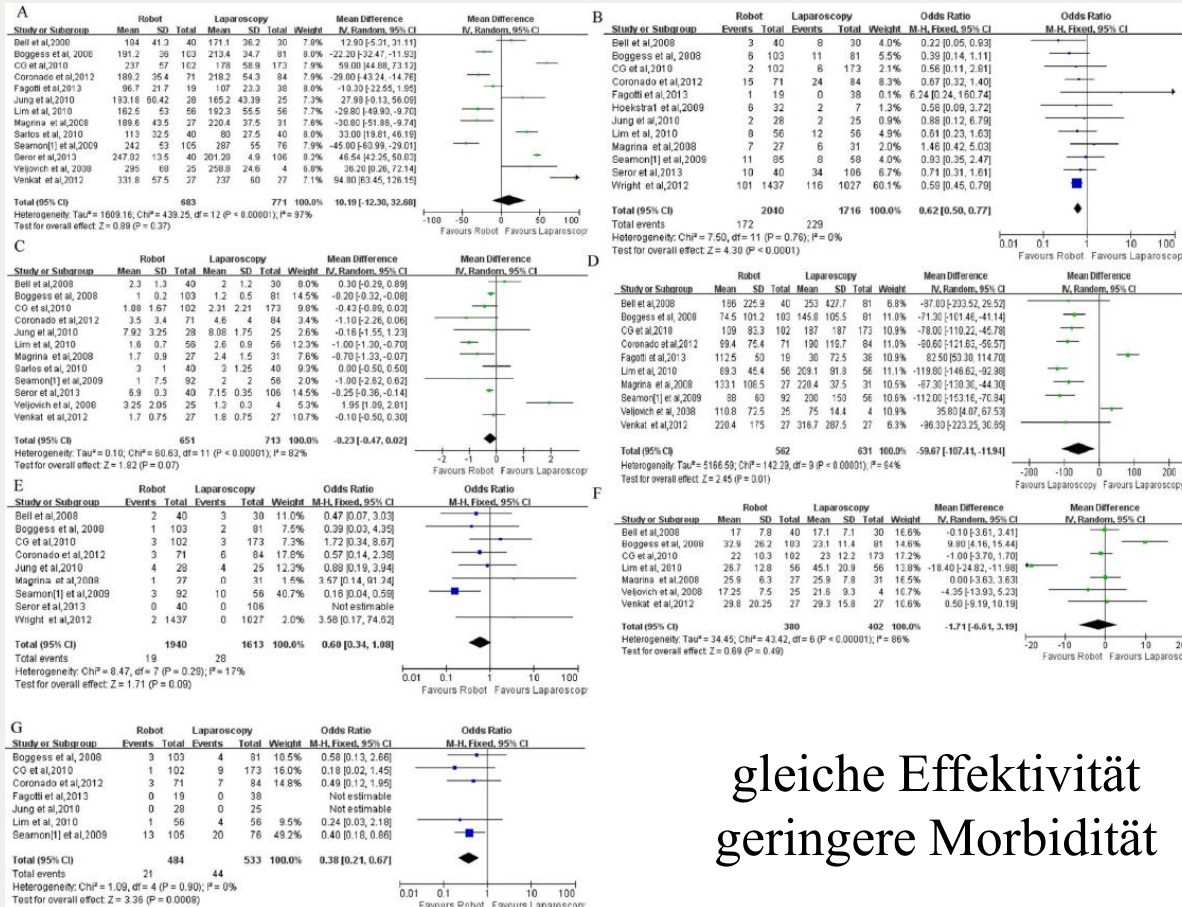
Complications and Adverse Events	Laparotomy		Laparoscopy		<i>P</i>
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Intraoperative complications					
Any	69	8	160	10	.106
Bowel	16	2	37	2	
Vein	23	3	45	3	
Artery	6	1	30	2	
Bladder	7	1	21	1	
Ureter	6	1	14	1	
Other	13	1	26	2	
Postoperative adverse events (grade ≥ 2)					
Any	191	21	240	14	< .001
Urinary tract infection	27	3	35	2	
Fever	33	4	55	3	
Pelvic cellulitis	8	1	14	1	
Abscess	6	1	17	1	
Venous thrombophlebitis	12	1	14	1	
Pulmonary embolus	12	1	20	1	
Bowel obstruction	12	1	14	1	
Ileus*	68	8	66	4	
Pneumonia	19	2	15	1	
Wound infection	33	4	53	3	
Urinary fistula	1	< 1	6	< 1	
Bowel fistula	2	< 1	6	< 1	
Congestive heart failure	11	1	12	1	
Arrhythmia*	22	2	15	1	

- Kurzfristige postoperative Morbidität: LSK dem offenen Vorgehen überlegen
- Langfristige Morbidität identisch dem offenen Vorgehen
- Das onkologische Outcome beim Vergleich LSK vs. offenes Vorgehen ist vergleichbar

LSK zu präferieren

Roboter vs. LSK beim Endometriumkarzinom

Metanalyse mit 22 Studien (retrospektiv)



Operationszeit: NS

Komplikationen: weniger
beim Roboter ($p < 0,0001$)

Hospitalisationszeit: NS

Blutverlust: geringer beim
Roboter ($p = 0,01$)

Transfusionen: NS

Anzahl LK: NS

Konversionsrate: geringer
beim Roboter ($p = 0,0008$)

gleiche Effektivität
geringere Morbidität

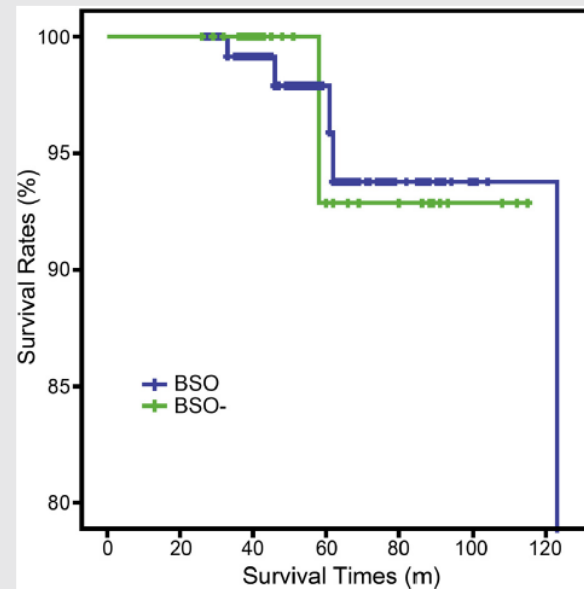
Figure 3. Comparison of robotic surgery and laparoscopy with respect to (A) operating time, (B) complications, (C) length of hospital stay, (D) estimated blood loss, (E) transfusions, (F) total number of lymph nodes harvested, and (G) conversions. OR: odds ratio; WMD: weighted mean difference.

Minimal-invasive Chirurgie (konventionelle Laparoskopie) in der gynäkologischen Onkologie

- Kurzfristige postoperative Morbidität: LSK dem offenen Vorgehen überlegen
- Langfristige Morbidität identisch dem offenen Vorgehen
- Das onkologische Outcome beim Vergleich LSK vs. offenes Vorgehen ist vergleichbar
- Der Vergleich Roboter vs. LSK scheint in verschiedenen Metaanalysen gleichwertig

Ovarerhalt beim Endometriumkarzinom – retrospektive Studie (N=203) und Metaanalyse

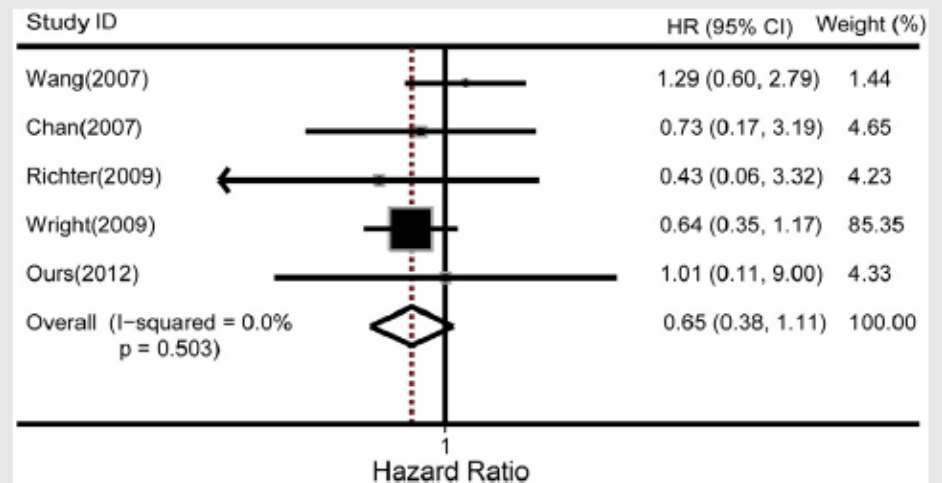
FIGURE 1



Kaplan-Meier analysis of overall survival of patients with early-stage endometrial cancer stratified by bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) or preservation of the ovaries (BSO-).

Sun. Ovary and survival in endometrial cancer. Fertil Steril 2013.

FIGURE 2



Summary hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of endometrial cancer stratified by bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) or preservation of the ovaries (BSO-).

Sun. Ovary and survival in endometrial cancer. Fertil Steril 2013.

Ovarerhalt beim Endometriumkarzinom – retrospektive Studie

102 EC Pat. (24 – 45 Jahre)

23 synchrone Ovarialkarzinome (92% endometrioid)

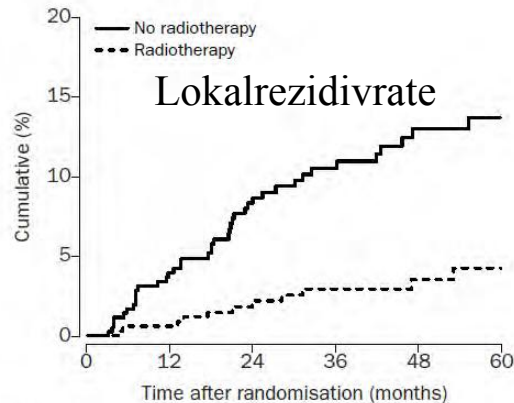
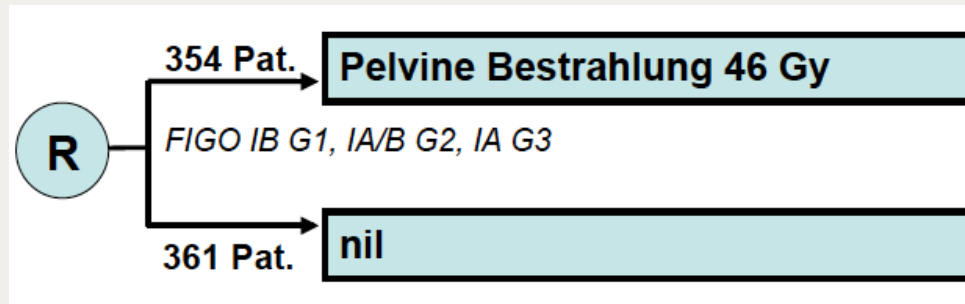
3 mal Metastasen im Ovar

von diesen 26 Pat. mit Ovarbefall hatten

- 46% G1 EC in der Biopsie bzw. Abradat
- 15% normale präoperative Bildgebung
- 15% normal erscheinende Ovarien bei intraoperativer Beurteilung

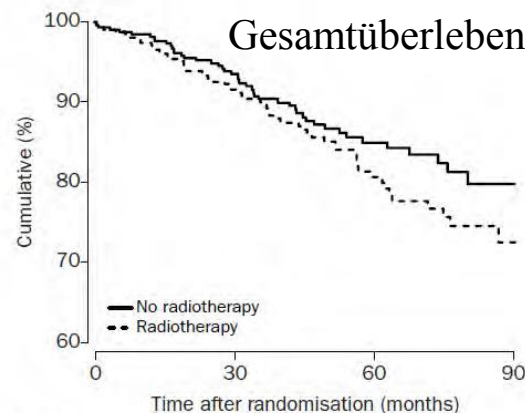
Walsh et al., Obstet Gynecol 2005

OP vs. OP + pelvine Radiatio bei Endometrium-CA Stadium I – PORTEC-1



Numbers at risk

Radiotherapy	354	338	284	219	161	109
No radiotherapy	360	328	271	210	159	115



Numbers at risk

Radiotherapy	354	260	111	24
No radiotherapy	360	257	125	23

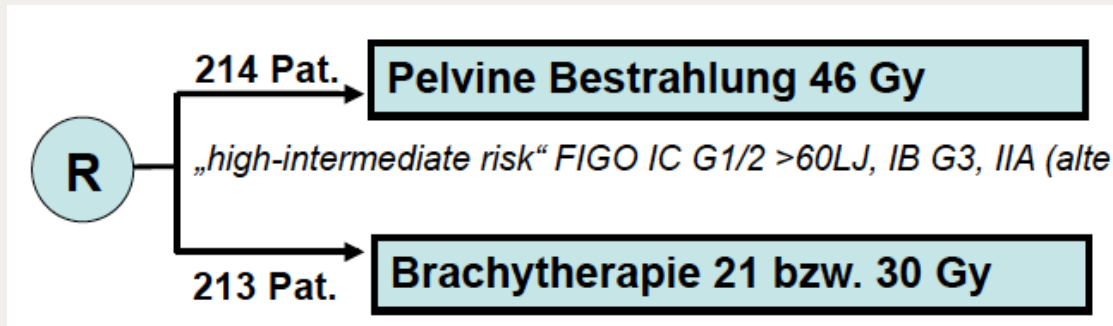
Lokalrezidive 4% vs. 14% (p<0.001)

5-Jahres OS 81% bs. 85% (p=0.31)

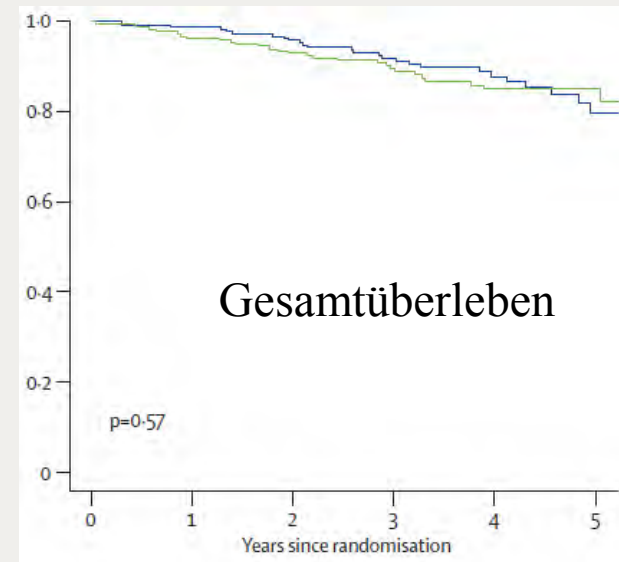
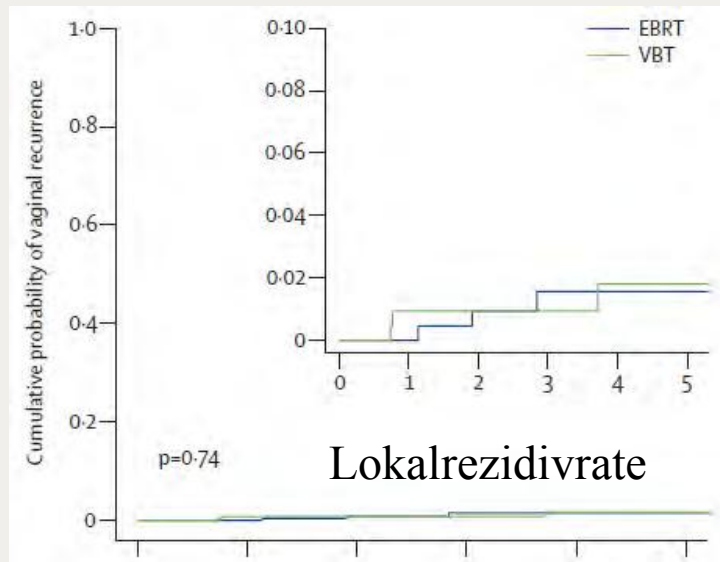
Komplikationen: 25% vs. 6% (p<0.0001)

Creutzberg et al., Lancet 2000

Pelvine Radiatio vs. Brachytherapie bei EM-CA Stadium I/IIA – PORTEC-2



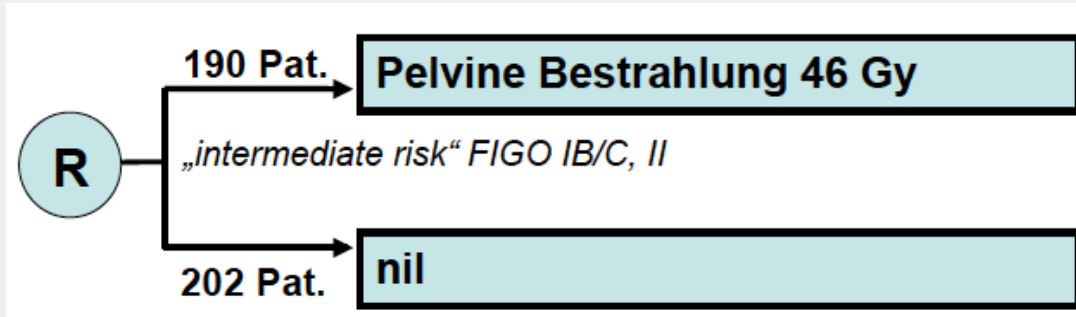
Lokalrezidive 1.8% (BT) vs.
1.6% ($p=0.74$)
5-Jahres OS 85% bs. 80%
($p=0.57$)
Grad 1/2 GI-Tox: 12.6% vs.
53.8% ($p<0.0001$)



Nout et al. , Lancet 2010

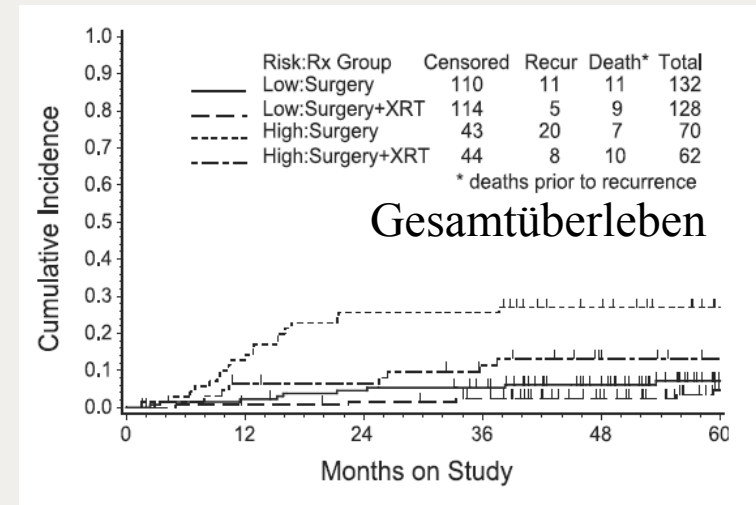
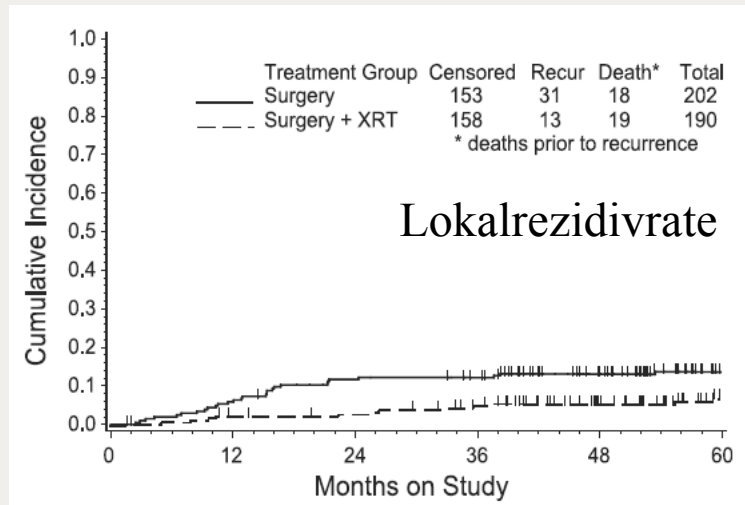
OP vs. OP + pelvine Radiatio bei Endometrium-CA

Stadium IB/C, II – GOG 99



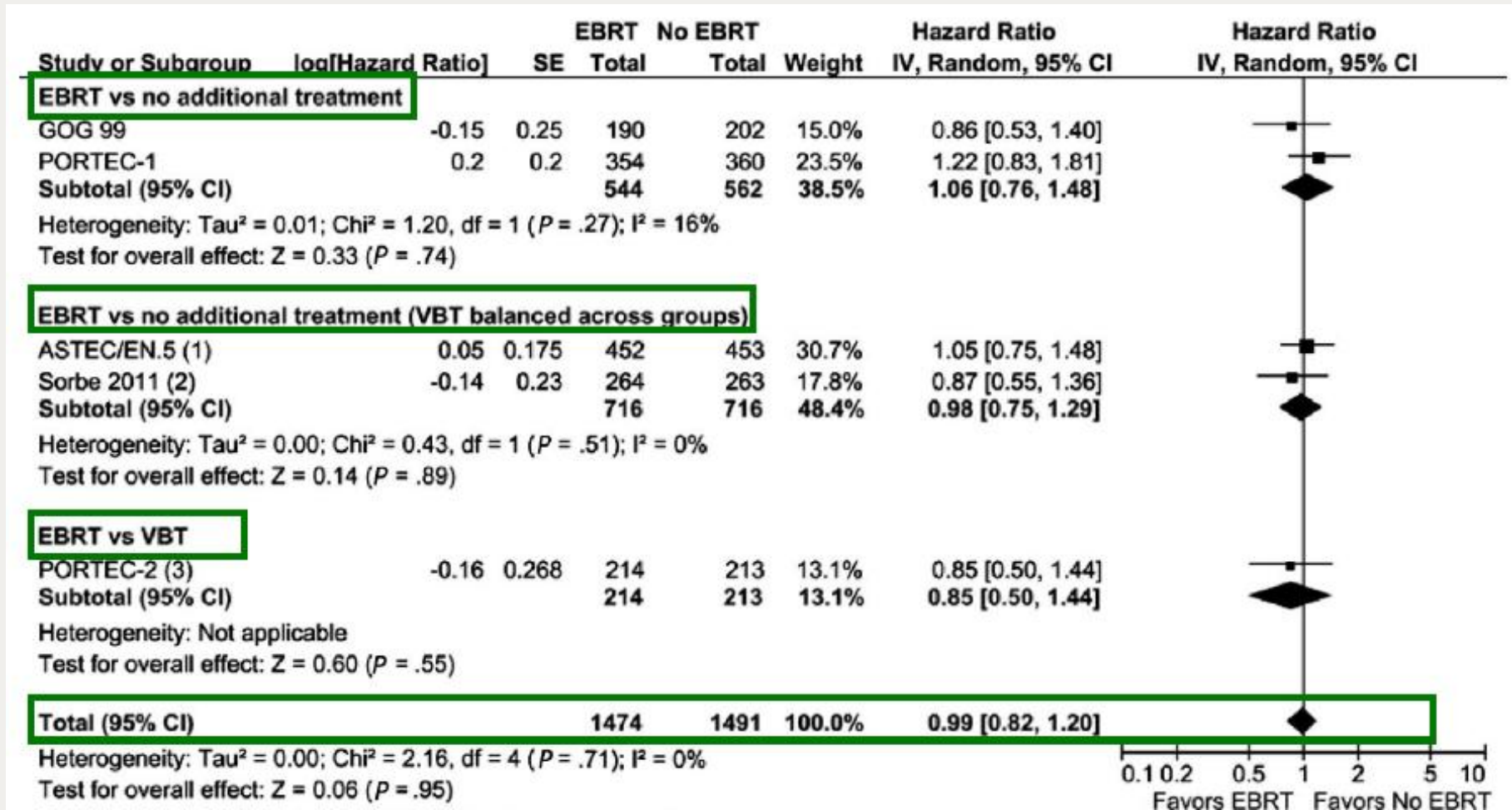
2-Jahres Lokalrezidive 3% vs. 12%
 (p=0.007)

4-Jahres OS 86% vs. 92% (p=0.56)
 → Benefit vor allem bei „high-intermediate risk“ (Alter, Grading, Invasion des äusseren Myometriumdrittels, L1)



Keys et al. , Gyn Oncol 2004

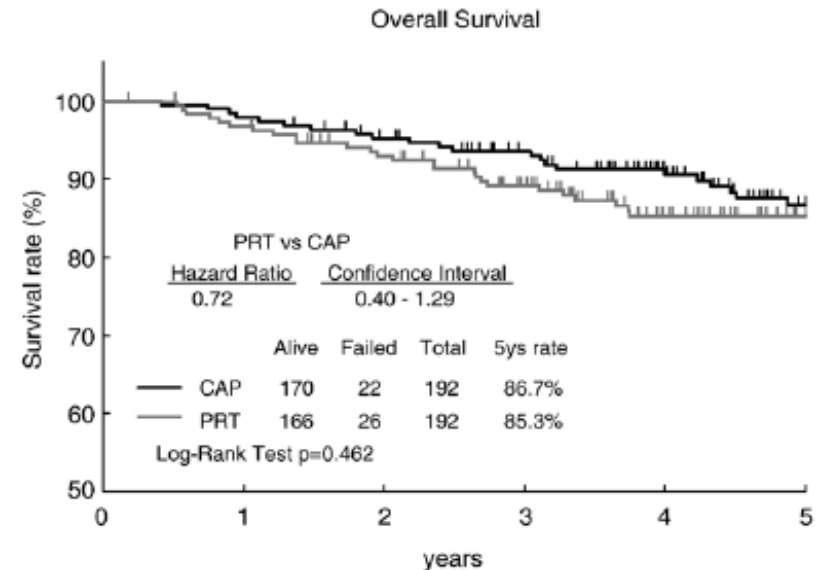
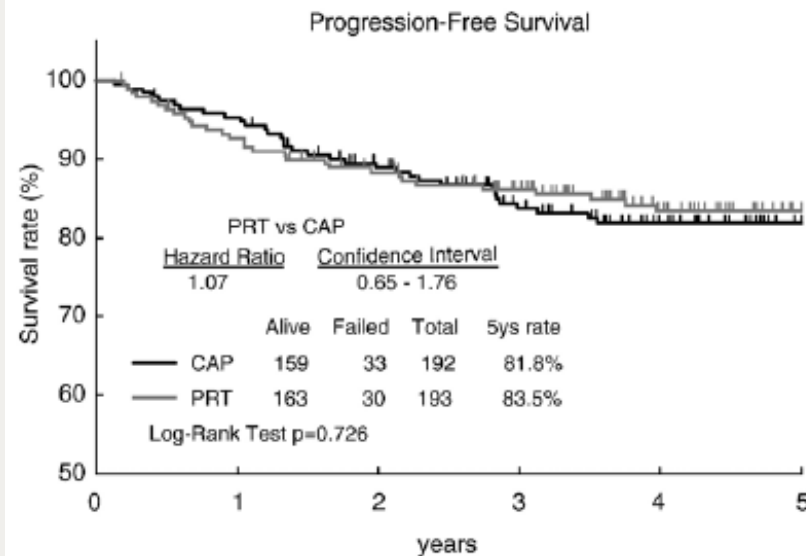
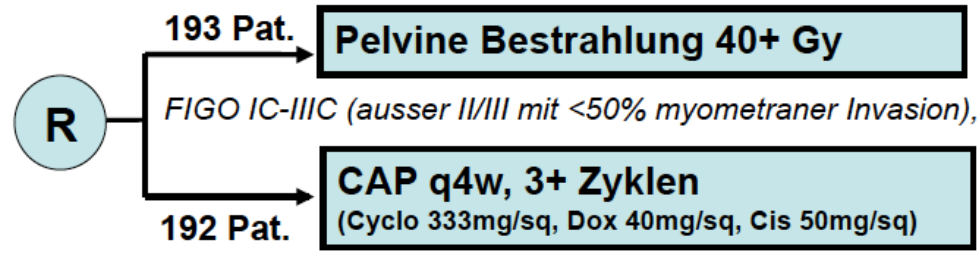
adjuvante Strahlentherapie – Metaanalyse: Keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben



Kong, J Natl Cancer Inst 2012

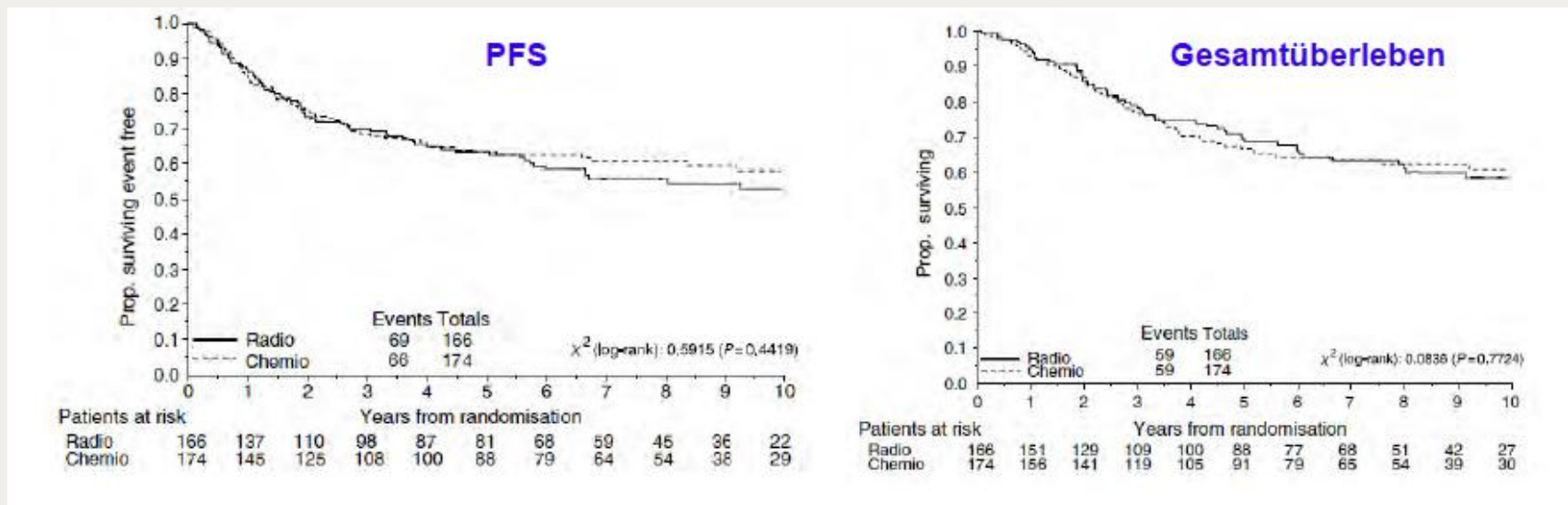
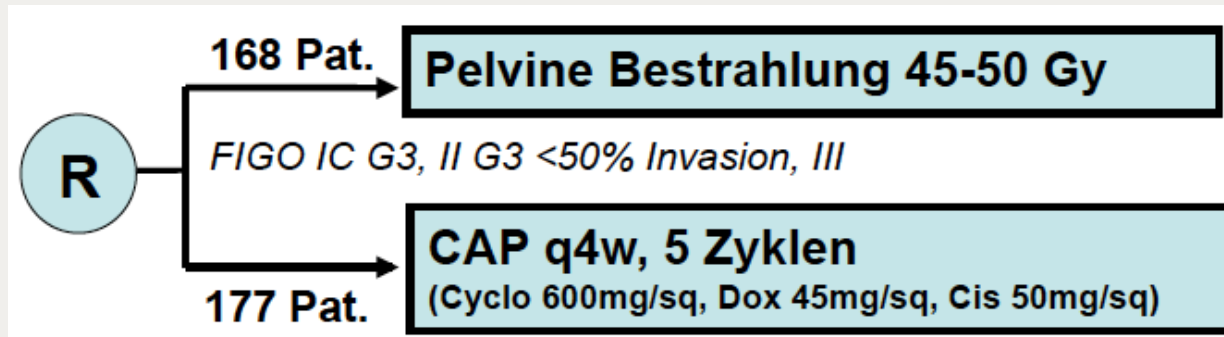
Adjuvante Radiatio vs. Chemotherapie – Japanische Phase 3 Studie

Tox vergleichbar



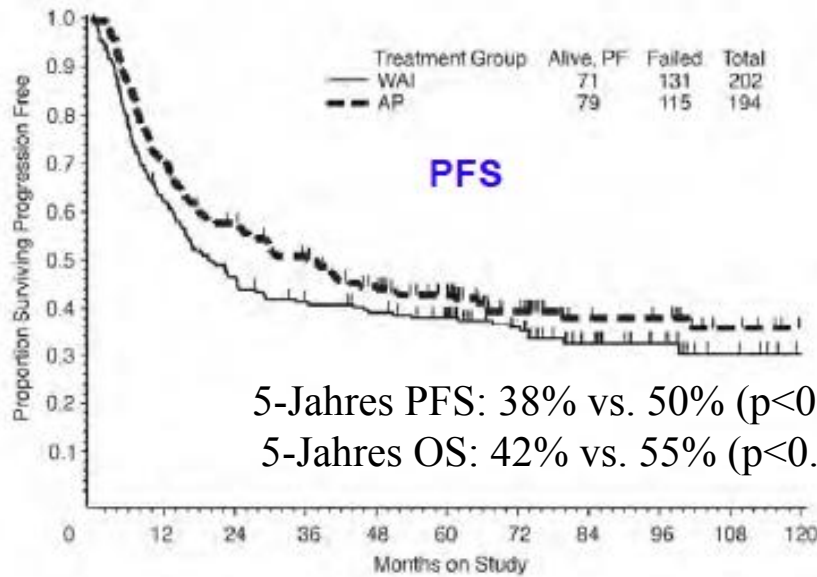
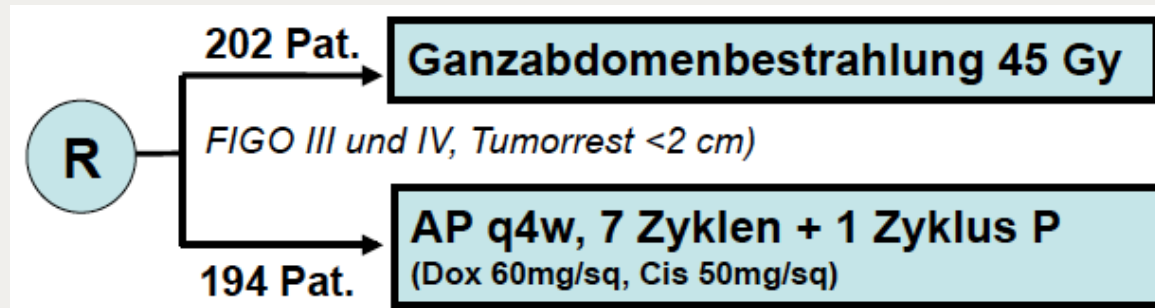
Susumu et al. Gyn Oncol 2008

Adjuvante Radiatio vs. Chemotherapie – Italienische Phase 3 Studie

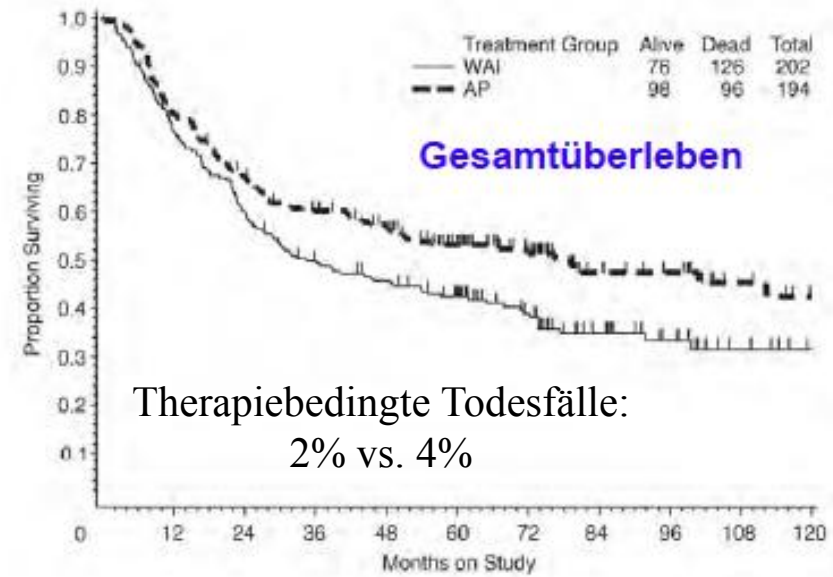


Maggi et al. Br J Cancer 2006

Ganzabdomenbestrahlung vs. Chemotherapie – GOG 122



5-Jahres PFS: 38% vs. 50% ($p < 0.01$)
5-Jahres OS: 42% vs. 55% ($p < 0.01$)



Therapiebedingte Todesfälle:
2% vs. 4%

Randall et al. JCO 2006

Pooled Analysis zweier RCTs

NSGO-EORTC-Studie

MaNGO-ILIADE-III-Studie

n=540 Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom Stadium I-III

Randomisation EBRT vs. Sequenz EBRT/CTX

NSGO-EORTC: mehrere Amendements

erlaubte Chemotherapieregime:

4xDoxorubicin 40mg/m²/ Epirubicin 60mg/m² + Cisplatin 50mg/m² q4w;

4xCarboplatin AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² q3w

4x Paclitaxel 175 mg/m² + Doxorubicin 40mg/m²/ Epirubicin 60mg/m² + Carboplatin AUC 5 q3w

MaNGO-ILIADE-III-trial: 3xDoxorubicin 60mg/m²+Cisplatin 50mg/m² q3w

Hogberg et al. Eur J Cancer 2010

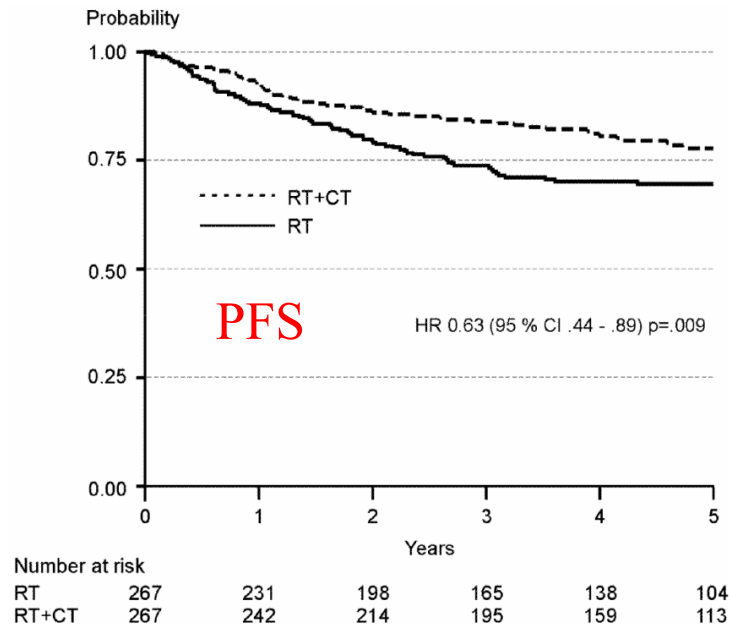


Figure 2. Progression-free survival in the pooled NSGO-EC-9501/EORTC-5591 and MaNGO studies. (CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, RT: radiotherapy, RT-CT: sequential radiotherapy and chemotherapy).

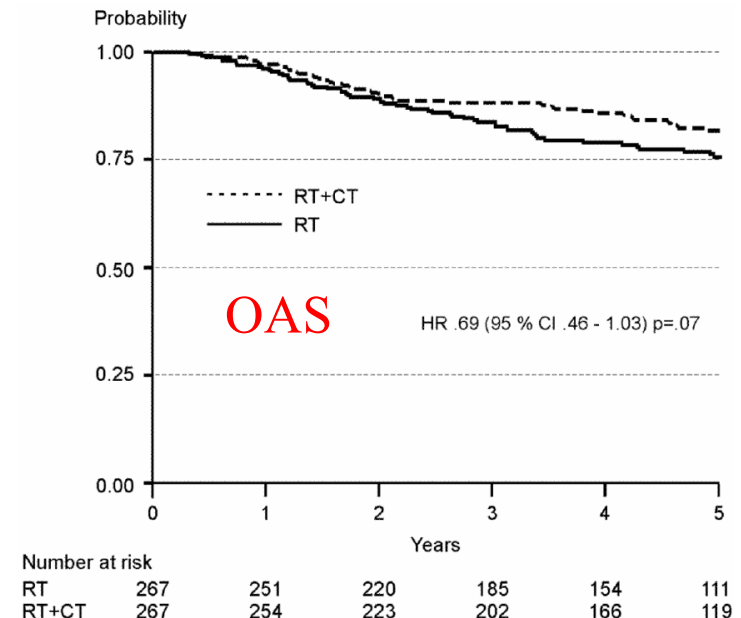


Figure3. Overall survival in the pooled NSGO-EC-9501/EORTC-5591 and MaNGO studies. (CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, RT: radiotherapy, RT-CT: sequential radiotherapy and chemotherapy)

Hogberg et al. Eur J Cancer 2010

Radiotherapie + sequentielle Chemotherapie advanced stage

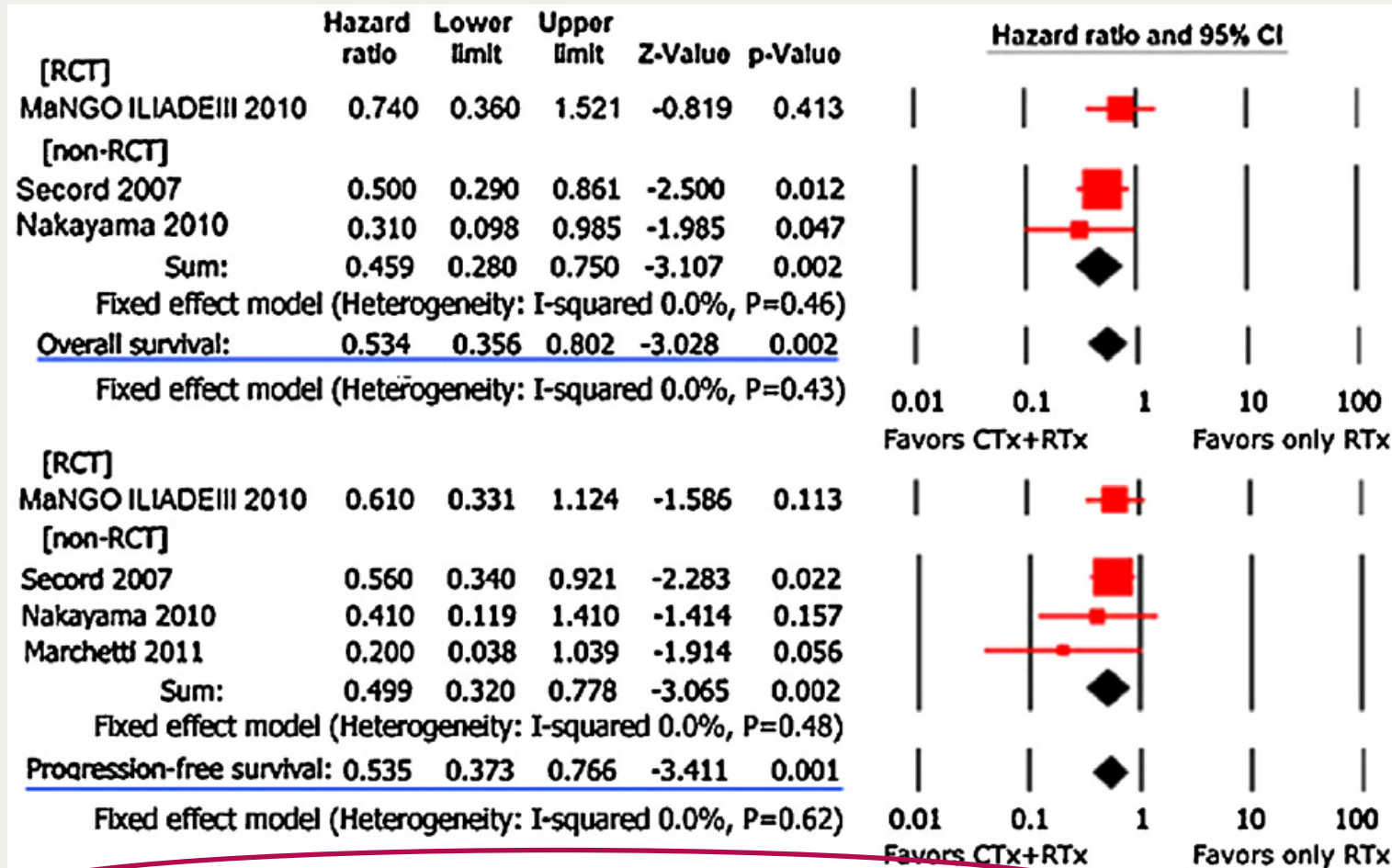
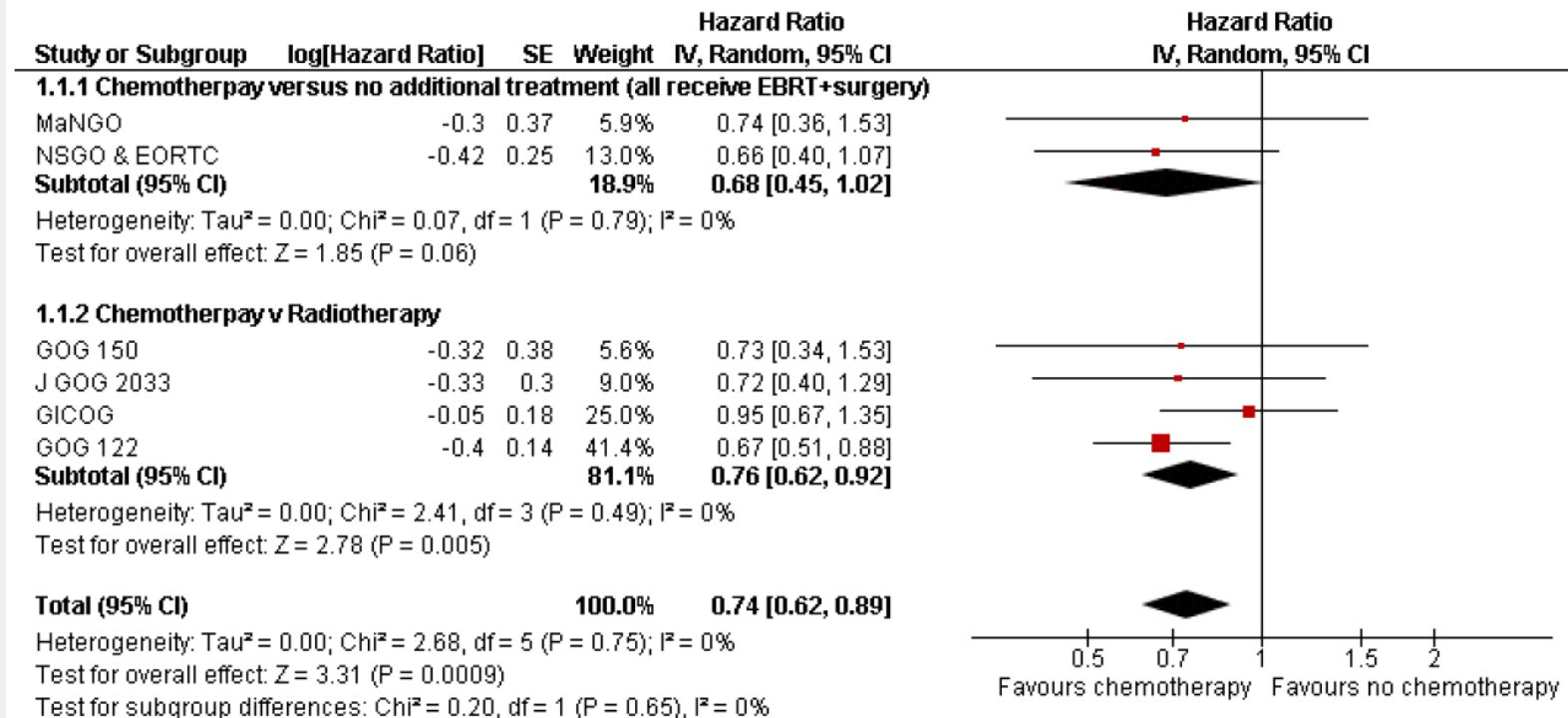


Fig 4-2. Advanced stage subgroup analysis [CTx+RTx] vs. [Only RTx]

Park et al. Eur J Obstetr Gynecol 2013

Meta-Analyse zur adjuvanten Chemotherapie beim **high-risk** Endometriumkarzinom

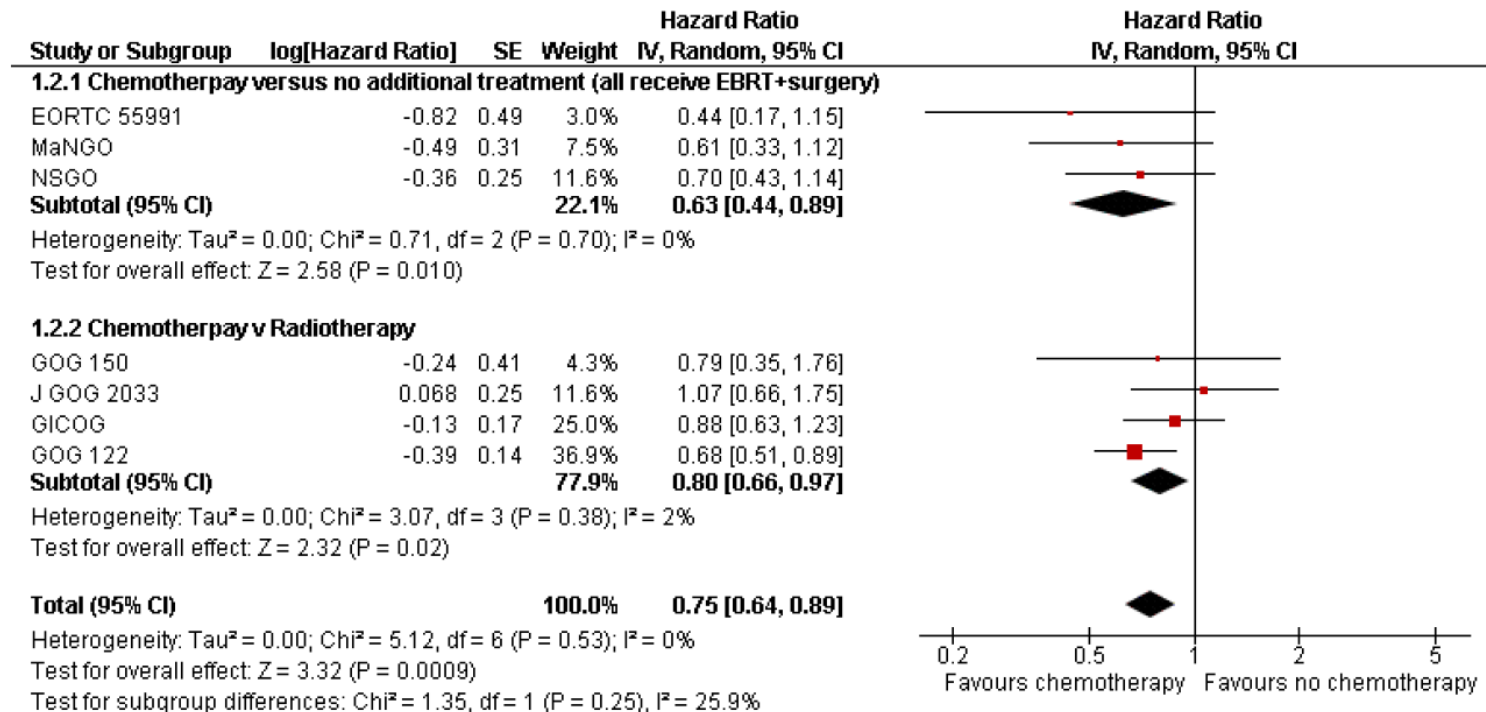
Figure 2. Forest plot from all trials of the hazard ratio for death from any cause (representing overall survival).



Johnson et al. 2011

Meta-Analyse zur adjuvanten Chemotherapie beim high-risk Endometriumkarzinom

Figure 3. Forest plot from all the trials of the hazard ratios for death or recurrence (representing progression-free survival).



Johnson et al. 2011

Adjuvante Chemotherapie im advanced stage (III/IV)

Figure 3. Forest plot of comparison: I Chemotherapy vs radiotherapy, outcome: I.1 OS (Stage III/IV)

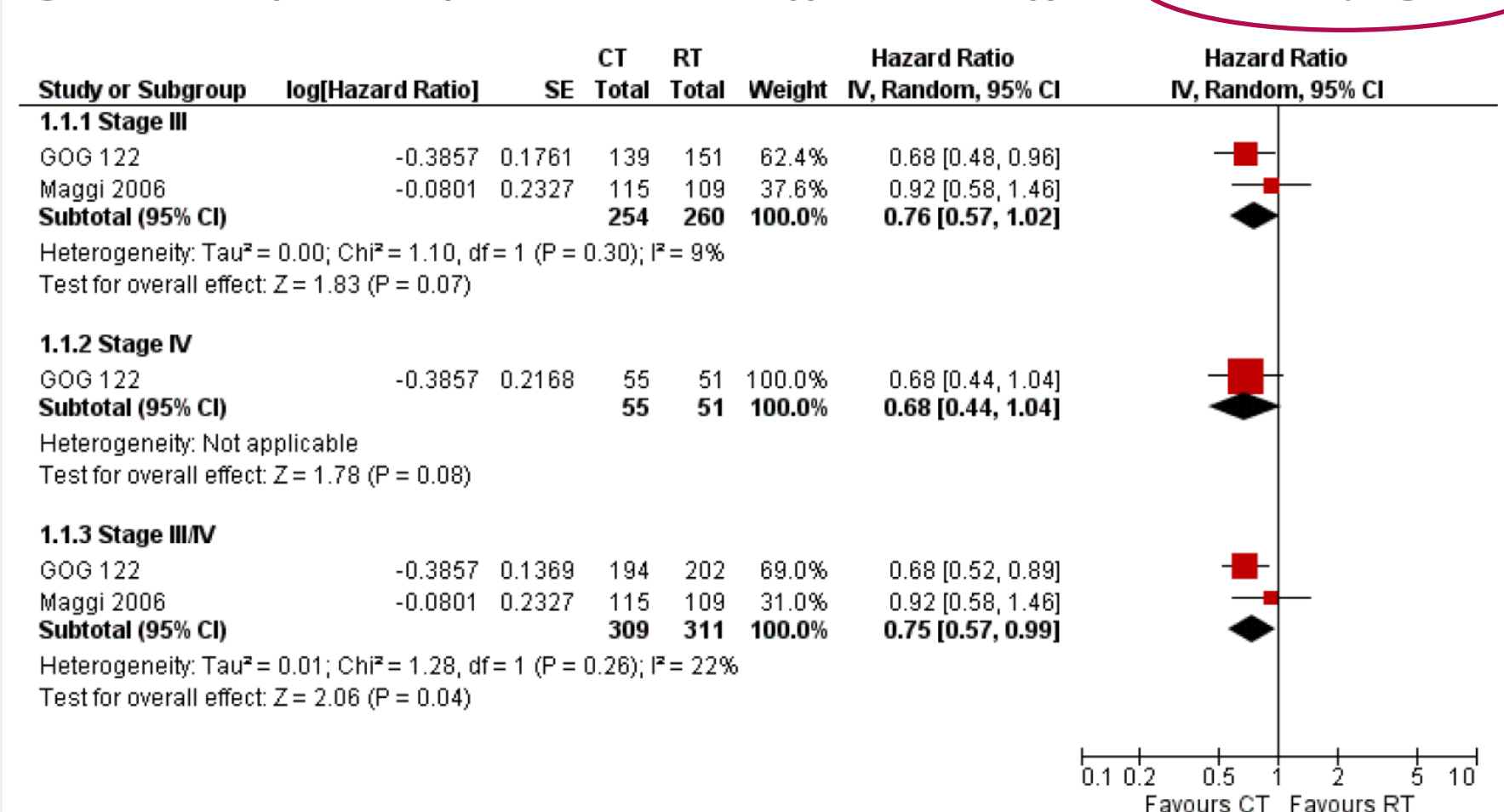
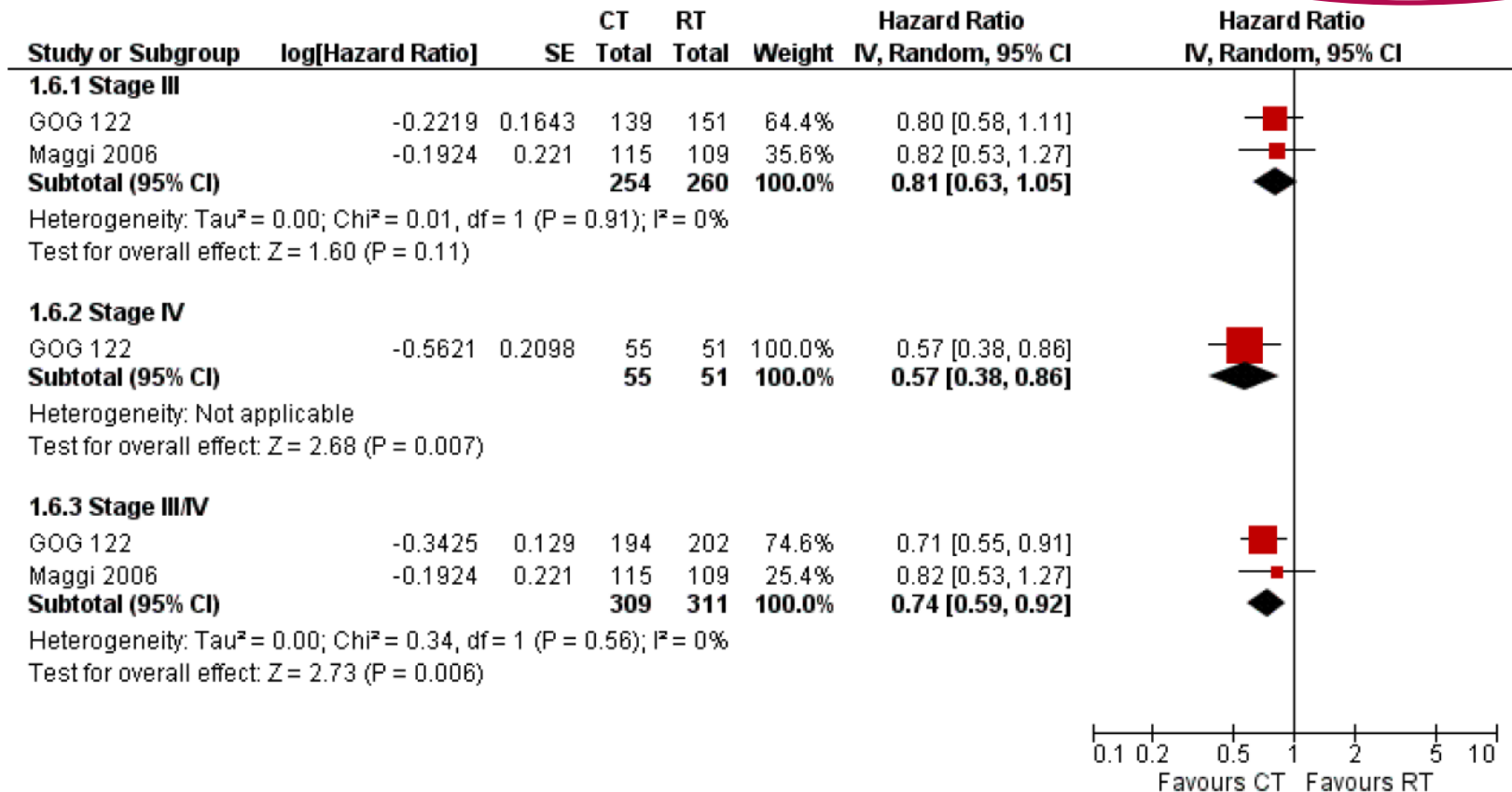


Figure 4. Forest plot of comparison: I Chemotherapy versus radiotherapy, outcome: 1.6 PFS (Stage III/IV).



Radiotherapie + **sequentielle und simultane** Chemotherapie

Gynecologic Oncology 103 (2006) 155 – 159

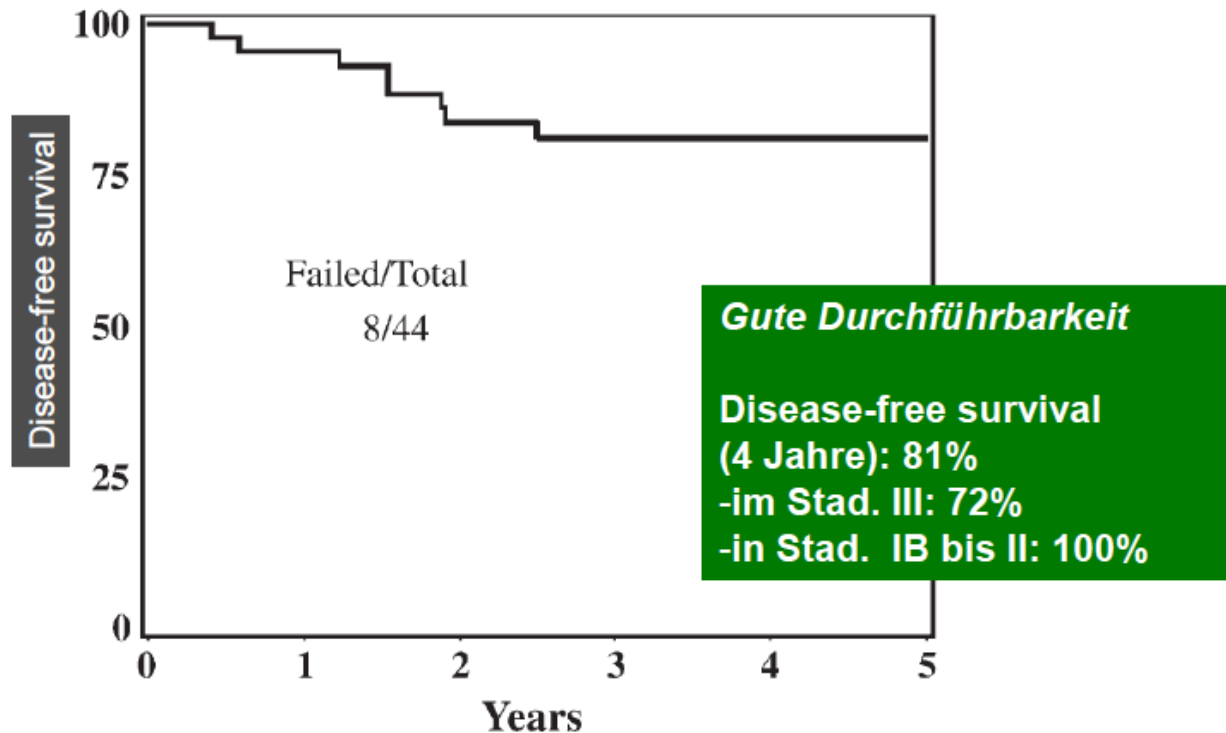
Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer

Kathryn Greven ^{a,*}, Kathryn Winter ^b, Kelly Underhill ^c, Jim Fontenesci ^d,
Jay Cooper ^e, Tom Burke ^f

- **Phase-II-Studie mit n=44 Pat., nur endometrioiden Histologie, Stad. I (23%), II (16%), III (61%)**
- **Beckenbestrahlung 45 Gy + Brachytherapie**
- **Simultan 2 x Cisplatin 50 (Woche 1 und 4)**
- **Sequentiell 4 Zyklen Cis 50 + Pacli 175**

Greven et al. Gyn Oncol 2006

Radiotherapie + sequentielle und simultane Chemotherapie



Greven et al. Gyn Oncol 2006

Gynäkologische Onkologie

Kongress-Highlights vom ASCO 2017

- Neues zur Bestrahlung und Chemotherapie des Endometriumkarzinoms
- **PORTEC 3**



Final results of the PORTEC-3 trial

ASCO Annual meeting 2017

PORTEC-3 international collaborators



Stephanie de Boer

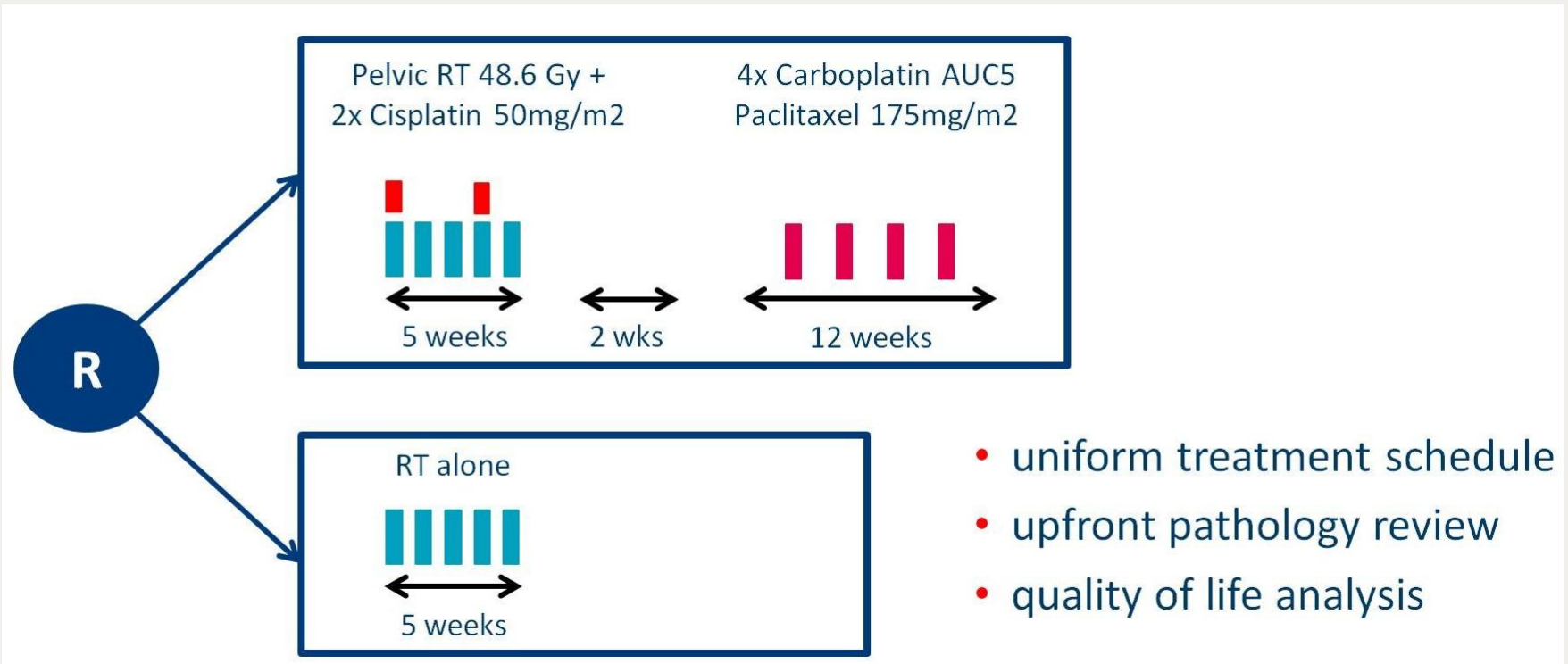
Department of Radiation Oncology
Leiden University Medical Center, the Netherlands



de Boer et al. #5502 JCO 2017

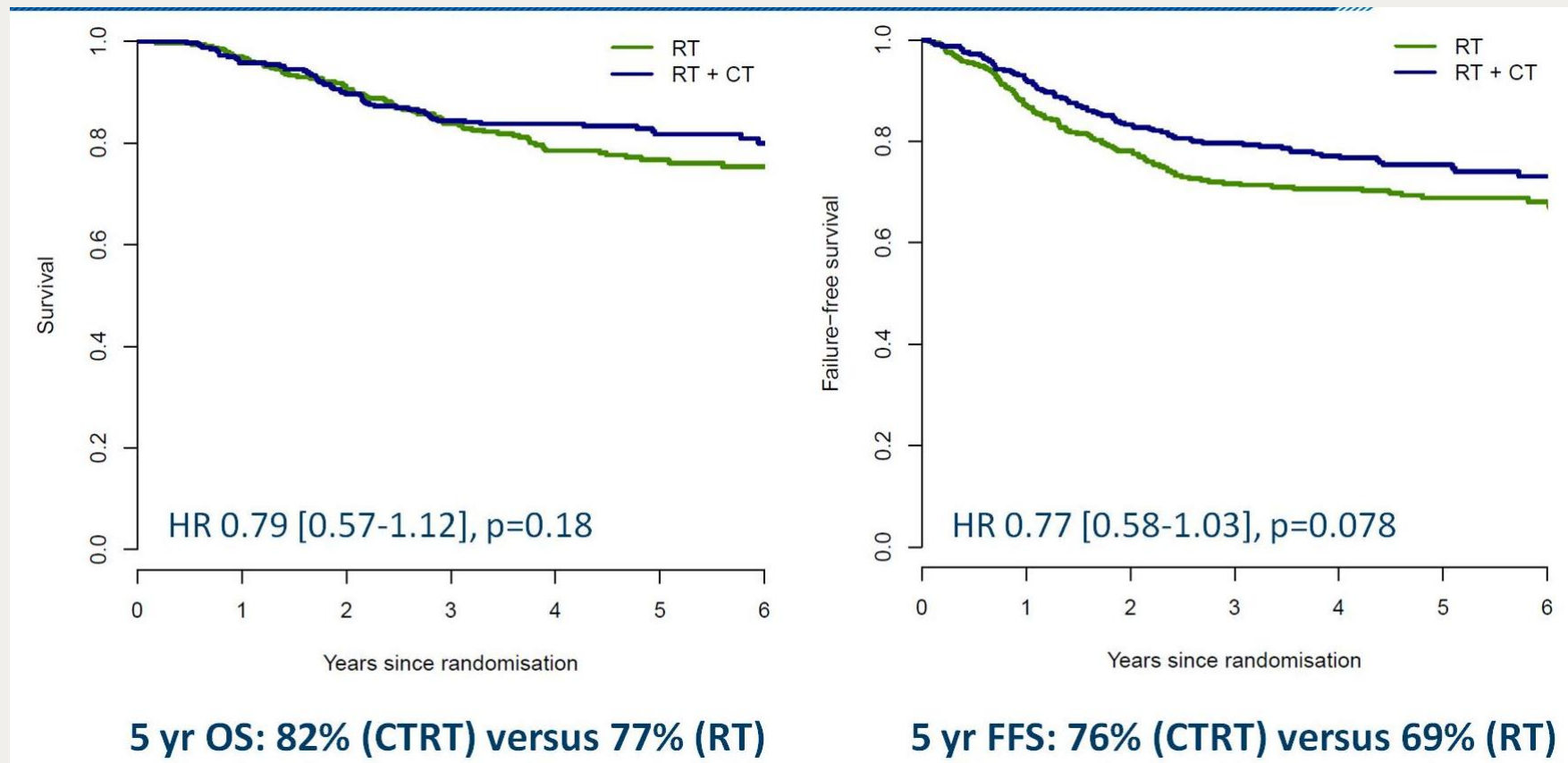
Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom

Studie PORTEC-3 - Studiendesign



Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom

Studie PORTEC-3 – OS und FFS



Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom Studie PORTEC-3

- Trend zu einem verbesserten Survival
 - Risikoreduktion 5% (OS) bzw. 7% (PFS)
- Signifikante Risikoreduktion von 11% (FFS) in der Subgruppe Stage III
- Signifikant erhöhte Toxizität
- Radiatio alleine erreicht eine gute lokale Kontrolle im kleinen Becken

- Neues zur Bestrahlung und Chemotherapie des Endometriumkarzinoms
- **GOG 258**

A Randomized Phase III Trial of Cisplatin and Tumor Volume Directed Irradiation Followed by Carboplatin and Paclitaxel vs. Carboplatin and Paclitaxel for Optimally Debulked, Locally Advanced Endometrial Carcinoma
A Gynecology Oncology Group/NRG Oncology Study

Daniela Matei, Virginia Filiaci, Marcus Randall, David Mutch, Margaret Steinhoff, Paul DiSilvestro, Katherine M. Moxley, Byoung Kim, Matthew A. Powell, David M. O'Malley, Nicola M. Spirito, Krishnanu S. Tewari, Edward Richards, John Nakayama, David Miller

Northwestern University, NRG Oncology SDMC, Buffalo, NY; University of Kentucky, Women and Infants Hospital in Rhode Island, University of Oklahoma Health Sciences Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, The Ohio State University College of Medicine, Women's Cancer Center, University of California Irvine Medical Center, Lewis Cancer and Research Pavilion at St. Joseph's/Candler, University Hospital, The University of Texas Southwestern Medical Center

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

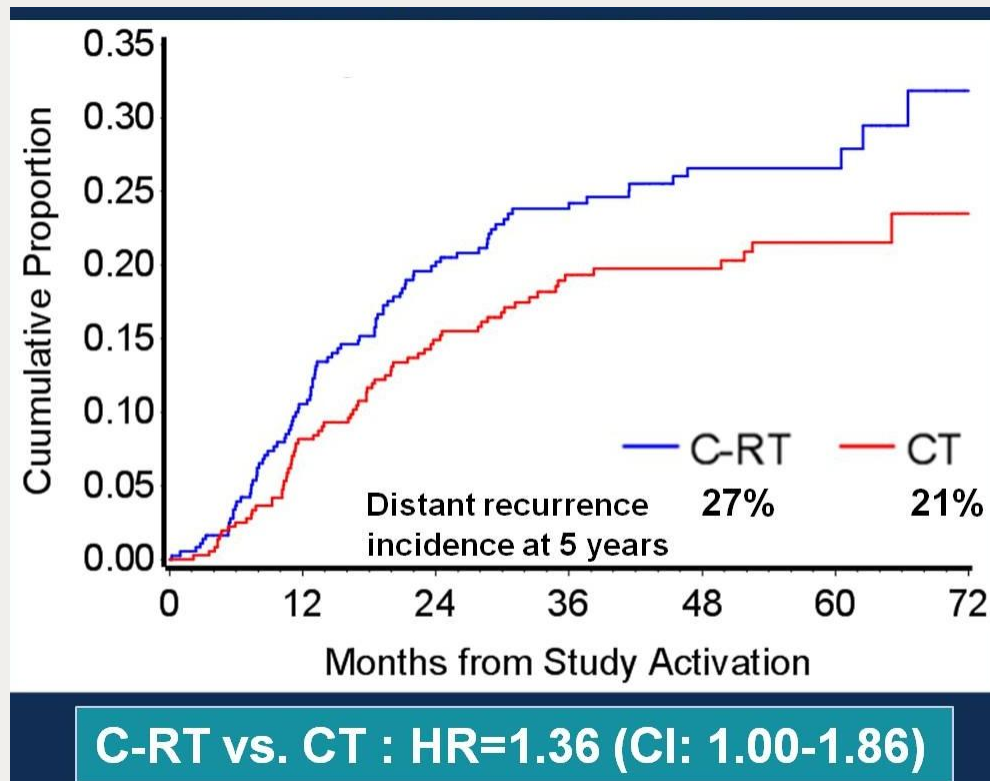
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Daniela Matei, MD

Matei et al. #5505 JCO 2017

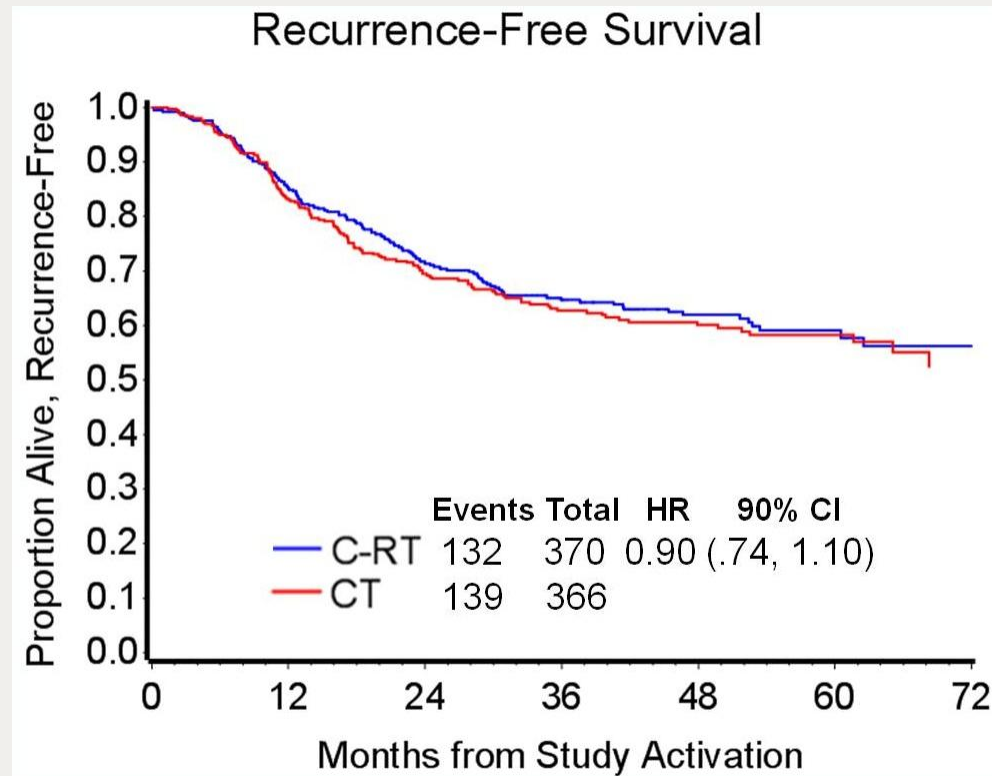
Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom

Studie GOG 258 – Kumulative Inzidenz Fernmetastasen



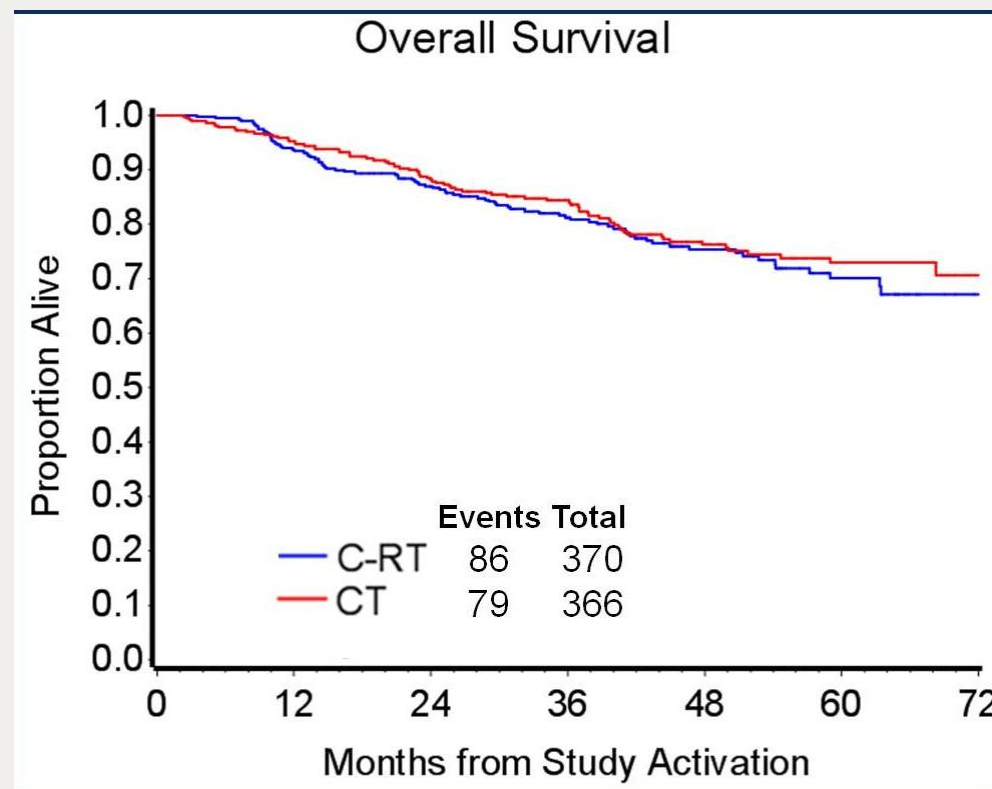
Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom

Studie GOG 258 – Recurrence-Free Survival



Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom

Studie GOG 258 – Overall Survival (not mature)



Sequenzielle RCTX beim high-risk Endometriumkarzinom Studie GOG 258

Conclusions

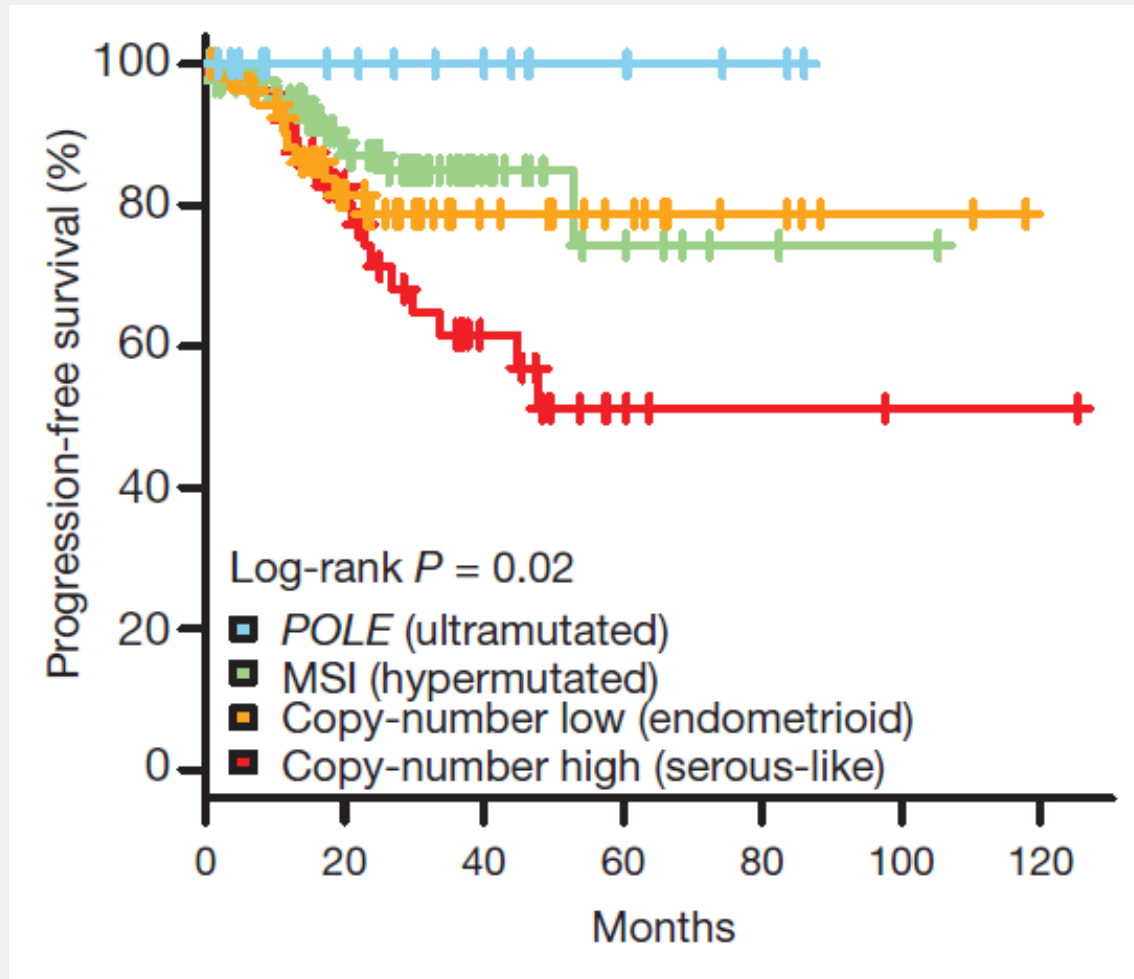
- Chemo-RT did not improve RFS compared to chemotherapy (HR=0.9, CI 0.74-1.1).
- Acute toxicities for chemo-RT and chemotherapy were similar.
- 75% patients completed study therapy in C-RT arm compared to 85% patients in CT arm.
- Chemo-RT reduced the incidence of vaginal, pelvic and para-aortic recurrences compared to CT.
- Distant recurrences were more common with C-RT vs. CT.
- Survival and QOL endpoints will be reported in the future.

Presented By Daniela Matei at 2017 ASCO Annual Meeting

- **Accuracy**
 - 99,99% accuracy x 3 Milliarden Nukleotide = 300.000 Fehler je Patient
- **Interpretation der genetischen Varianten**
- **Speicherung und Zugang zu den Daten**
- **Erziehung von Patienten und Bevölkerung**
- **Aspekte der Einverständnis und Befundmitteilung (hereditäres Karzinom)**
- **Datenschutz**

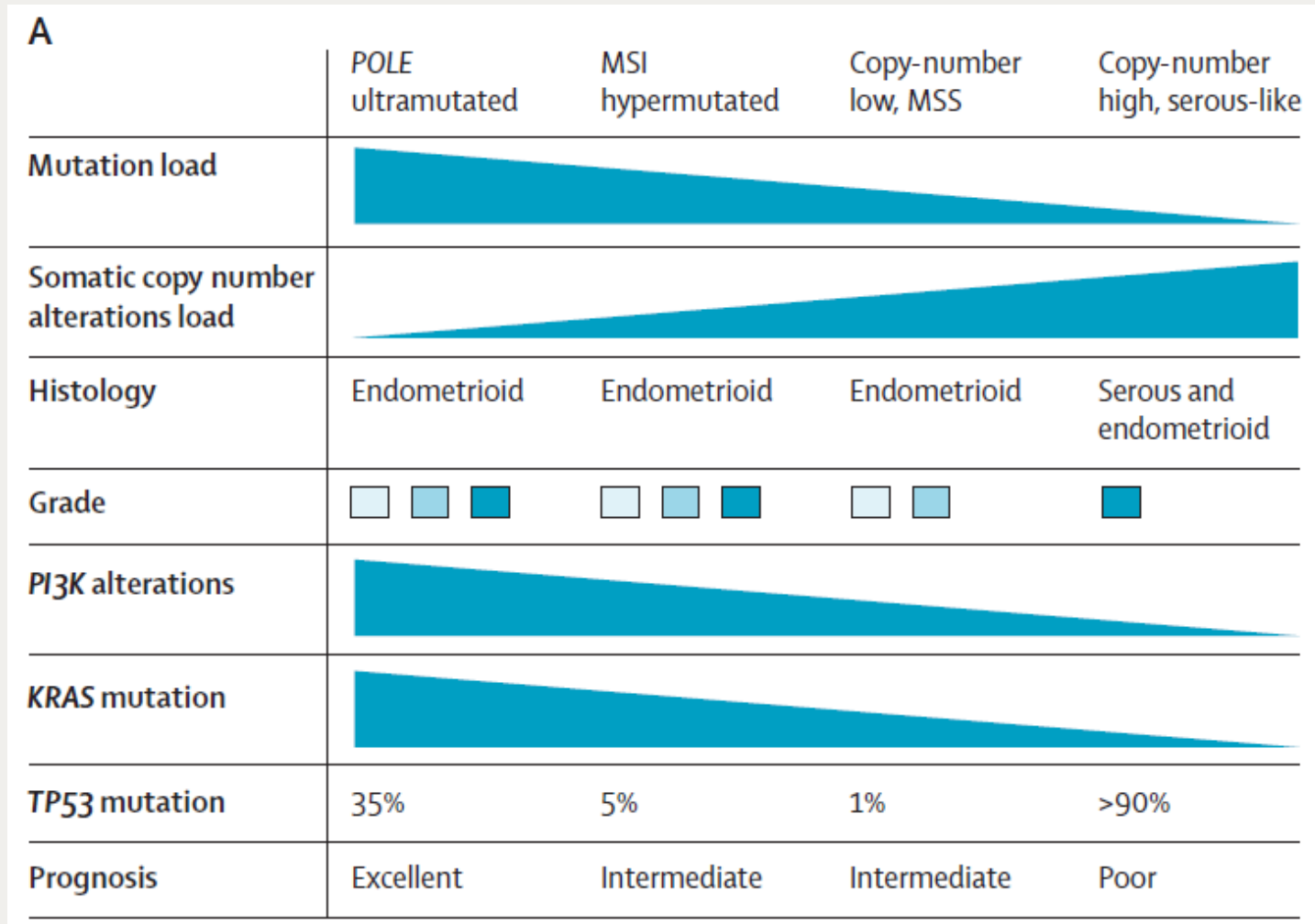
	Type I	Type II
Associated clinical features	Metabolic syndrome: obesity, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, and increased oestrogen concentrations	None
Grade	Low	High
Hormone receptor expression	Positive	Negative
Histology	Endometrioid	Non-endometrioid (serous, clear-cell carcinoma)
Genomic stability	Diploid, frequent microsatellite instability (40%)	Aneuploid
TP53 mutation	No	Yes
Prognosis	Good (overall survival 85% at 5 years)	Poor (overall survival 55% at 5 years)

Bokhman JV, Gynecol Oncol, 15:10-17, 1983



Kandoth et al., TCGA, Nature, 497: 67-73, 2013

Molekulare Klassifikation



Morice et al., Lancet, 387: 1094-108, 2016



VIELEN DANK !

PROF. DR. G. GEBAUER, MHM, MBA

Chefarzt Asklepios Frauenkliniken
Hamburg Barmbek und Hamburg Nord-Heidberg
g.gebauer@asklepios.com, www.asklepios.com

