

Ein Überblick:

Die Rolle der Radiotherapie bei gynäkologischen Tumoren

Die Bestrahlung nimmt in der Behandlung von gynäkologischen Tumoren – neben Operation und Systemtherapie – einen festen Platz ein. Die Radiotherapie wird sowohl kurativ definitiv als auch postoperativ eingesetzt.

+ L'irradiation occupe une place fixe dans le traitement des tumeurs gynécologiques, avec la thérapie chirurgicale et médicamenteuse (systémique). La radiothérapie est utilisée soit à visée curative primaire soit en postopératoire adjuvante.

Nach Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 wurde bereits wenige Monate später die erste Patientin mit Mammakarzinom erfolgreich perkutan bestrahlt. Wenig später wurden diese Strahlen auch als intrakavitäre Radiotherapie, der sogenannten Brachytherapie in der Klinik eingesetzt. Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren konnten so erstmals effektiv behandelt werden. Heutzutage hat die Bestrahlung einen festen Platz in der Behandlung der gynäkologischen Tumore, neben Operation und Systemtherapie. Dabei kommt die Bestrahlung sowohl als kurative definitive Therapie zum Einsatz, als auch nach der Operation. Je nach Indikation kann die Radiotherapie mit einer sensibilisierenden Chemotherapie kombiniert werden um ein optimales Ergebnis zu erreichen.

Die Bestrahlung erfolgt meist perkutan wenn der Primärtumor mit dem angrenzenden Lymphabflussgebiet bestrahlt werden muss. Dabei kommen die neuesten Radiotherapietechniken zum Einsatz. Mit Hilfe der Intensitätsmodulierten Radiotherapie lässt sich das Radiotherapiefeld beliebig anpassen und die anliegenden Organe wie Blase und Darm werden optimal geschont (Abb.1). Mit der Brachytherapie wird mit höheren Einzeldosen direkt im Tumor bestrahlt (Abb. 2) oder postoperativ vaginal ausgelastet. Beide Bestrahlungstechniken können kombiniert, aber auch einzeln eingesetzt werden. Die Patientinnen kommen bei der fraktionierten perkutanen Bestrahlung täglich über mehrere Wochen zur Radiotherapie. Diese dauert nur wenige Minuten und wird meist ambulant durchgeführt. Die alleinige Brachytherapie hingegen benötigt nur wenige Sitzungen ein- bis zweimal wöchentlich und wird ebenfalls ambulant durchgeführt.

Endometriumkarzinom

Bei den meisten Frauen wird die Diagnose eines Endometriumkarzinoms im Frühstadium gestellt, da Blutungsstörungen auffallen und dann weiter abgeklärt werden. Zwei Haupttypen des Endometriumkarzinoms werden unterschieden. Das häufige endometrioiden Adenokarzinom (ca. 80%) und die weniger häufigen serös-papillären und klarzelligem Karzinome.

Nach einem primären Staging und folgender Operation stellt sich die Frage der Nachbehandlung. Die Rolle der adjuvanten Radiotherapie hat sich dabei bei frühen Stadien des Endometri-

umkarzinoms gewandelt. In die Entscheidung über die adjuvante Therapie muss nicht nur die Art der Operation, Hysterektomie/ Adnexektomie ± pelvine/paraaortale Lymphonodektomie mit einfließen, sondern auch einige weitere wichtige Risikofaktoren: Wie alt ist die Patientin? Wie lautet die genaue Histologie? Wie gross ist der Tumor? Wie weit wächst der Tumor in das Myometrium ein? Gibt es Lymphgefässeinbrüche? Wo liegt der Tumor genau? Wie lautet der Differenzierungsgrad? Welcher histologische Typ liegt vor? Berücksichtigt man alle diese Faktoren, so kann man das Frühstadium des Endometriumkarzinoms in verschiedene Risikogruppen einteilen: die Niedrigrisikogruppe, die Hochrisikogruppe und die dazwischenliegende mittlere Risikogruppe. Nur in der Niedrigrisikogruppe (endometrioiden Histologie und Stadium IA, G1-G2) wird keine postoperative Brachytherapie empfohlen (1). Zwei grosse Studien zeigen, dass die postoperative perkutane Radiotherapie im Stadium I vor allem die lokale Kontrolle verbessert, jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (2,3). Im Stadium I entstehen die meisten Rezidive vaginal im Bereich der Kolpotomienarbe und können sehr gut mit einer vaginalen



Dr. med. Claudia Linsenmeier
Zürich

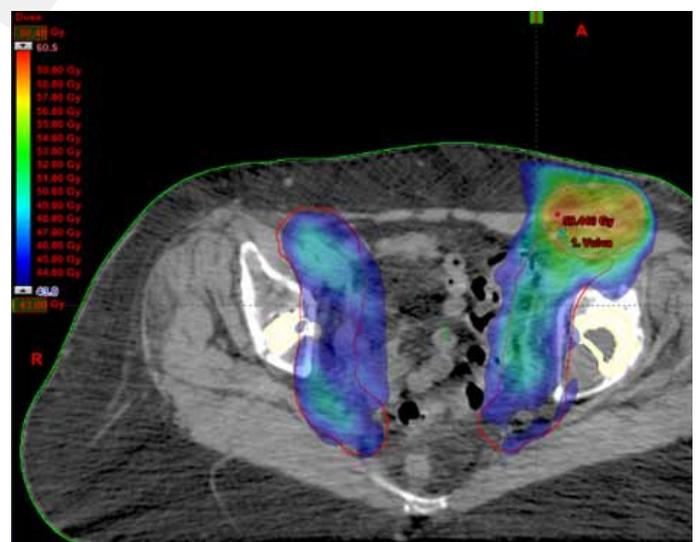


Abb. 1: IMRT postoperativ – Vulvakarzinom mit linksseitig positivem Lymphknoten



Abb. 2: Fletcher-Applikationsset für die zervikale Brachytherapie

Brachytherapie verhindert werden. In der mittleren Risikogruppe des Endometriumkarzinoms (endometrioides Histologie und Stadium IA, G3 sowie Stadium IB G1-G2) wird daher primär eine vaginale Brachytherapie empfohlen (4). Die Hochrisikopatienten im Stadium IB, G3 und Stadium II und III profitieren hingegen von einer Kombination aus Strahlentherapie (Brachytherapie mit/ohne perkutane Radiotherapie) und Chemotherapie. Hochrisikopatienten sind auch alle Patientinnen mit nicht endometrioidem Adenokarzinom des Uterus. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass diese Patienten auch ein Risiko für Fernmetastasen haben (1). Drei grosse Phase III Studien (PORTEC-3, GOG 249 und GOG 258) laufen gerade, um die Rolle der kombinierten Radio/Chemotherapie genauer zu definieren, der Kombination mit Brachytherapie und der adjuvanten Chemotherapie. Zu Paclitaxel und Platinpräparaten liegen dabei die meisten Daten vor und diese werden in allen drei Studien verwendet. Durch welche Kombination das Gesamtüberleben der meist älteren Patientinnen positiv beeinflusst wird ist dabei eine der Hauptfragen, neben dem Erhalt der Lebensqualität und dem Benefit auch für seröspapilläre oder klarzellige Karzinome.

Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist der dritthäufigste Tumor bei Frauen und 99% der Patientinnen sind HPV positiv (5). Plattenepithelkarzinome (70–80%) und Adenokarzinome (10–15%) sind dabei die häufigsten Tumorentitäten. Die Anfangsstadien sind häufig asymptomatisch und werden, nach adäquatem Staging, primär operiert. Im Stadium IA2, IB1 und IIA1 (Tumor <4 cm) kann je nach Vorliegen von Risikofaktoren eine post-operative Radio-/Chemotherapie notwendig werden. Als Risikofaktoren gelten positive Resektatländer, Lymphgefäßeinbrüche (LVSI), Gefäßeinbrüche, Tumor >3 cm, tiefe Stromainfiltration, parametraner Infiltration oder positive Lymphknoten. Die kombinierte Radio/Chemotherapie verbessert hier sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (6).

Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom >4 cm, bei parametraner Infiltration oder bei Stadium III und IVA (keine Fernmetastasen) gilt die Radiotherapie kombiniert mit einer platinhaltigen Chemotherapie als Therapie der Wahl. Die Kombination beider Modalitäten verbessert das Gesamtüberleben um 8% absolut (7). Die perkutane Radiotherapie wird dabei mit einer Brachytherapie kombiniert, sodass im Tumor eine Dosis von 80–90 Gy erreicht werden. Auch befallene Lymphknoten sollten eine höhere Dosis erhalten. Durch eine optimale Anpassung des

Bestrahlungsvolumens mit Hilfe adaptiver Radiotherapietechniken und wiederholter Bildgebung können die Nebenwirkungen für die Patientin meist gering gehalten werden. Die Gesamtbehandlungszeit sollte dabei unter 7–8 Wochen liegen.

Vaginalkarzinom

Ungefähr 1–2% aller gynäkologischen Tumore sind Vaginalkarzinome. Davon sind ca. 80% Plattenepithelkarzinome, dann folgen Adenokarzinome (ca. 16%) und weniger häufig Melanome und Sarkome. Ungefähr 40% sind mit HPV assoziiert. Die Therapie sollte je nach Stadium, Lokalisation und Grösse des Tumors interdisziplinär am Tumorboard gemeinsam von gynäkologischen Onkologen, Radio-Onkologen und Pathologen festgelegt werden. Die definitive Radiotherapie beim Vaginalkarzinom ist eine etablierte Therapie und beinhaltet meist eine Kombination aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung. Ist das untere Drittel der Vagina befallen wird nicht nur der pelvine sondern auch der inguinale Lymphabfluss mitbestrahlt (8). Auch hier wird eine Radiotherapie meist mit einer platinhaltigen Chemotherapie kombiniert, was zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben führt (9).

Vulvakarzinom

Vulvakarzinome sind ebenfalls sehr selten und machen nur ca. 4% aller weiblichen Genitalmalignome aus. Sie machen sich häufig durch Juckreiz bemerkbar, noch bevor ein Tumor zu tasten oder zu sehen ist. Am häufigsten zu finden sind Plattenepithelkarzinome. Auch hier gilt es nach histologischer Diagnosesicherung und vor einer definitiven Therapie interdisziplinär mit gynäkologischer Onkologie, Radio-Onkologie und Pathologie das beste Vorgehen und die notwendige präoperative Bildgebung zu besprechen und eine individuelle, den Bedürfnissen der Patientin angepasste Therapieentscheidung zu fällen (10). Im Stadium T1, der Tumor ist begrenzt auf Vulva und Perineum, wird bei operablen Patientinnen meist eine radikale lokale Exzision durchgeführt. Eine postoperative Radiotherapie sollte bei R1 Resektion oder nur knapp reseziertem Vulvakarzinom (Resektatrand ≤ 8 mm) erfolgen. Weitere negative Faktoren für ein Lokalrezidiv sind Lymphgefäßeinbruch (LVSI) und Infiltrationstiefe > 5 mm (11). Im fortgeschrittenen Stadium empfiehlt es sich Chirurgie und Radiotherapie zu kombinieren. Die optimale Reihenfolge ist dabei offen, auch neoadjuvante Therapiekonzepte werden diskutiert. Wenn das Vulvakarzinom lokal fortgeschritten ist und gleichzeitig inguinal operable Lymphknotenmetastasen bestehen wird häufig lokal mit alleiniger Radio-/

Chemotherapie behandelt, um die Morbidität gering zu halten. Meist wird zunächst die Lymphonodektomie inguinal durchgeführt, um dann sowohl das Lymphabflussgebiet postoperativ als auch den Primarius definitiv zu bestrahlen (12). Bei inoperablen inguinalen Lymphknoten kommt die alleinige kurative Radio-/Chemotherapie zum Einsatz.

Zusammenfassung

Die Radiotherapie hat ein breites Indikationsspektrum bei gynäkologischen Tumoren. Sie wird sowohl postoperativ als auch kurativ definitiv eingesetzt. Die unterschiedlichen histologischen Risikofaktoren und die Tumorausdehnung sind dabei von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Therapie. Häufig wird die Bestrahlung mit einer Systemtherapie kombiniert, um das lokale Ansprechen zu verbessern und das Gesamtüberleben zu steigern.

Dr. med. Claudia Linsenmeier

Leitende Ärztin Radio-Onkologie, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
claudia.linsenmeier@triemli.zuerich.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur

1. Creutzberg CL, Nout RA: The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011, 13(6):472-478.
2. 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: 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.
3. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG: 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* 2004, 92(3):744-751.
4. 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: 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.
5. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012, 23 Suppl 7:vii27-32.
6. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000, 18(8):1606-1613.
7. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008, 26(35):5802-5812.
8. Greenwalt JC, Amdur RJ, Morris CG, Morgan LS, Castagno J, Markham MJ, Rich S, Yeung AR: Outcomes of Definitive Radiation Therapy for Primary Vaginal Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013.
9. Miyamoto DT, Viswanathan AN: Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. *PLoS One* 2013, 8(6):e65048.
10. Kidd E, Moore D, Varia MA, Gaffney DK, Elshaikh MA, Erickson B, Jhingran A, Lee LJ, Mayr NA, Puthawala AA et al: ACR Appropriateness Criteria(R) management of locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Am J Clin Oncol* 2013, 36(4):415-422.
11. Barnes EA, Thomas G: Integrating radiation into the management of vulvar cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006, 16(3):168-176.
12. Landrum LM, Skaggs V, Gould N, Walker JL, McMeekin DS: Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2008, 108(3):584-590.

Take-Home Message

- ◆ Bei gynäkologischen Tumoren wird die Radiotherapie sowohl postoperativ als auch als alleinige kurative Therapie eingesetzt. Die perkutane Radiotherapie kann dabei mit einer Brachytherapie kombiniert werden
- ◆ Die Radiotherapie wird häufig mit einer Chemotherapie als „Radio-sensitizer“ kombiniert, damit die Tumorzellen strahlenempfindlicher werden und die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben verbessert werden
- ◆ Beim Endometriumkarzinom in der mittleren Risikogruppe wird eine alleinige Brachytherapie empfohlen
- ◆ Alle gynäkologischen Tumoren sollten nach Diagnose und vor Therapie an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Message à retenir

- ◆ La radiothérapie dans le traitement des tumeurs gynécologiques est utilisée aussi bien en traitement postopératoire qu'en thérapie curative primaire (définitive). La radiothérapie percutanée (télé-thérapie) peut être combinée avec la brachythérapie (curiethérapie).
- ◆ La radiothérapie est souvent combinée avec une chimiothérapie en tant que « radio-sensitizer » (chimiothérapie radiosensibilisante) qui a comme but de rendre les cellules tumorales davantage sensibles aux rayons ce qui améliore le contrôle local et la survie globale.
- ◆ Pour le carcinome de l'endomètre dans le groupe de risque intermédiaire, la curiethérapie seule est recommandée en postopératoire.
- ◆ Toutes les tumeurs gynécologiques devraient être présentées à un Tumorboard (colloque) multidisciplinaire, et ceci avant toute thérapie.