

Persönliche Umstände bei der Therapieentscheidung berücksichtigen

Radiotherapie bei gynäkologischen Tumoren

Die Gruppe der Gynäkologischen Tumoren stellt hier zu Lande mit ca. 10% aller bösartigen Erkrankungen der Frau einen eher kleinen Anteil dar, bei dem die Radiotherapie seit jeher eine Rolle gespielt hat. Auch wenn sich sowohl die Chirurgie als auch die Radiotherapie oder die systemische Behandlung im letzten Jahrzehnt verändert haben, bleibt doch die Indikation zur Bestrahlung in irgendeiner Weise erhalten. Insbesondere die Brachytherapie lässt sich bei diesen Tumoren nicht wegdenken. Hier zeichnet sich für die primären, alleinigen Radio(-Chemo-)therapien eine Behandlung in spezialisierten Zentren ab.



Le groupe des tumeurs gynécologiques représente une proportion plutôt faible dans ce pays avec environ 10% de toutes les maladies malignes de la femme, dans lequel la radiothérapie a toujours joué un rôle. Bien que la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique aient tous changé au cours de la dernière décennie, l'indication au rayonnement s'est maintenue d'une manière ou d'une autre. En particulier, on ne pourrait pas se dispenser de la curiethérapie en traitant ces tumeurs. Ici, le traitement des radiothérapies primaires (chimiothérapies) uniques dans les centres spécialisés est en train d'émerger.

Wie insgesamt in der Medizin der letzten Jahrzehnte, haben sich auch in der Onkologie enorme Fortschritte der einzelnen beteiligten Disziplinen gezeigt. Während z. B. die Chirurgie von der offenen Laparotomie zur laparoskopischen Variante wechselte, sind insbesondere die Techniken der Radiotherapie zu Gunsten weniger Nebenwirkungen verändert worden. Die Bestrahlungsvolumen wechselten von der grossvolumigen 4-Felder-Boxtechnik zur Risiko-Organ-schonenden bild-gestützten intensitätsmodulierten Radiotherapietechnik. Diese Fortschritte konnten dann auch in einem zweiten Schritt zu einer Dosisescalation und zu vermeintlich besseren Outcome-Daten führen.

Dieses sehr technisch orientierte Zeitalter täuscht darüber hinweg, dass das heutige eigentliche Ziel der Behandlung patientenorientierter sein sollte. Insbesondere bei den sehr heterogenen gynäkologischen Patientinnen – der eher älteren, adipösen Korpuskarzinompatientin gegenüber der jungen Zervixkarzinompatientin – ist es wichtig, die allgemeinen Lebensumstände bei der Therapie mit zu berücksichtigen.

Aber auch bei allem Individualismus ist eine klare prätherapeutische Umgebungsabklärung mit allen wichtigen Staginguntersuchungen und einer korrekten Tumorstadieneinteilung unabdingbar. Anschliessend ist für alle Tumorerkrankungen die interdisziplinäre



Dr. med. Kristina Lössl
Bern



Dr. med. Nicola Cihoric
Bern

Therapieentscheidung am Tumorboard vielleicht verlaufsentscheidend. Je seltener die Erkrankung, wie beim Vulva- und Vaginalkarzinom, aber hier zu Lande auch das Zervixkarzinom, ist ein hierfür spezialisiertes Board mit in der Behandlung erfahrenen Therapeuten bei immer spezialisierteren Techniken entscheidend.

Da das Ovarialkarzinom als fortgeschrittene Erkrankung sich eher als generalisierte Erkrankung darstellt, gibt es hier selten Ansatzpunkte für eine lokalisierte Radiotherapie. Im Folgenden werden die Indikationen für eine Radiotherapie beim Endometrium-, Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinom angesprochen.

Radiotherapie beim Endometriumkarzinom

Mit der revidierten FIGO-Klassifikation von 2009 (Tab. 1) wurden die oberflächlichen, auf das Endometrium-beschränkten Karzinome zu den FIGO-IA-Karzinomen zusammengefasst. Hier führt eine alleinige Operation zu über 90% zu einer Heilung. Eine adjuvante, wenn auch nur endovaginale Brachytherapie hat hier keinen Stellenwert mehr. Dies konnten auch die grossen amerikanischen (GOG) und europäischen (PORTEC) Studien zeigen. Allerdings kristallisierten sich hier Hochrisikogruppen heraus, die einer ausgedehnteren adjuvanten Behandlung bedürfen, was allerdings trotz der Studienergebnisse nicht in die Praxis umgesetzt wurde. Auf Grund der damals zu erwartenden Nebenwirkungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes und der harnableitenden Wege wurde zu Ungunsten des besseren Outcomes auf eine perkutane pelvine Radiotherapie oft verzichtet. Zunächst stellten sich die amerikanischen Radio-Onkologen die Frage «Did GOG-99 and PORTEC-1 change clinical practice in the United States?» (1). Die Beantwortung dieser Frage führte zu neuen Guidelines 2014, die die Ein-

satzgebiete der Radiotherapie des Endometriumkarzinoms besser definieren sollten (2). Auch die Europäer haben sich dieser Thematik angenommen. In einer interdisziplinären Publikation wurde 2016 alles Wichtige um und zum Korpuskarzinom festgehalten (3). Während der Einsatz der endovaginalen Brachytherapie weiterhin überwiegend als alleinige adjuvante Bestrahlung fungiert, ist der Einsatz der perkutanen Radiotherapie nur für die Hochrisikosituation (u. a. FIGO III) vorbehalten. Das Identifizieren der FIGO III C1 oder 2-Situation setzt jedoch voraus, dass eine pelvine oder auch para-aortale Lymphadenektomie erfolgt ist. Die Therapieempfehlungen der Guidelines werden in Tab. 2 zusammengefasst.

Insbesondere in den «high-risk»-Situationen wird das Follow-Up durch das Risiko von Fernmetastasen geprägt, was den Einsatz der systemischen Therapien schon Ende der 90er Jahre zur Folge hatte. Neben den am ASCO 2017 vorgestellten Daten der PORTEC-3-Studie, werden in den nächsten Jahren noch weitere Ergebnisse randomisierter Studien den Einsatz von Radio- und /oder Chemotherapie vielleicht weiter aufschlüsseln können. In der PORTEC-3-Studie (4), bei der high-risk-Patientinnen entweder eine Radio-Chemotherapie oder eine alleinige perkutane Bestrahlung erhielten, konnte kein Überlebensvorteil durch den zusätzlichen Einsatz der Chemotherapie gezeigt werden.

Radiotherapie beim Zervixkarzinom

Bei der Behandlung des Zervixkarzinoms hat es nach der Publikation von Landoni im Jahr 1997 zum Vergleich der Operation versus der alleinigen Radiotherapie (hier bei FIGO-Stadien IB-IIA-Patientinnen, die keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Outcomes ergab), nur noch die Studien zum Einsatz der kombinierten Radio-Chemotherapie um den Jahrtausendwechsel gegeben. Im weiteren Verlauf betrafen die radio-onkologischen Veröffentlichungen fast ausschliesslich die Technik der Strahlenbehandlung selbst. Die letzten 15 Jahre waren geprägt von den Errungenschaften der bildgestützten (Image-guided Radiotherapy= IGRT) und intensitätsmodulierten Radiotherapie (= IMRT oder VMAT = volumetric arc therapy).

Durch die IMRT wurde nicht mehr nahezu das ganze Becken mit sämtlichen umgebenden Risikoorganen bestrahlt, sondern es bestand die Möglichkeit durch «Intensitätsmodulierung» die verschriebene Strahlendosis auf die zu behandelnden Regionen zu konzentrieren und die Risikoorgane wie Dünndarm, Harnblase und Rectum nur so weit zu belasten, dass das Risiko für bleibende Nebenwirkungen äusserst gering wurde. Weiter noch konnte die Dosis an manchen Orten, wie befallene Lymphknoten, so konzentriert werden, dass hier eine tägliche integrierte Dosisaufsättigung (simultan integrierter Boost) (Abb.1) entstand. Diese Ergebnisse führten zu einer Verbesserung der lokoregionären Kontrolle (5,6) und es scheint den Einsatz intensiverer Chemotherapie zu ermöglichen (7), mit dem Ziel eines besseren Gesamtüberlebens durch Reduktion der Metastasierung. Dies ist allerdings noch der Blick in die Zukunft.

Auch im Bereich der intrauterinen und interstitiellen Brachytherapy war der Hauptfokus der letzten Jahre die bildgestützte Bestrahlungsplanung, was ebenfalls zu einer Optimierung der Dosis im Zielvolumen und einer Reduktion an den Risikostrukturen führte. Dies beinhaltet eine immer komplexere Bestrahlungsplanung mit der Voraussetzung des notwendigen Know-how's der Implantation der unterschiedlichen Applikatoren (Abb.2) sowie deren physikalischer Bestrahlungsplanung. Diese fehlende

Stadium I	Tumor begrenzt auf den Uterus
I A	<50% Infiltration des Myometriums
I B	>50% Infiltration des Myometriums
Stadium II	Befall des Zervixstromas
Stadium III	Ausbreitung ausserhalb des Uterus
III A	Uterusserosa und/oder Adnexe
III B	Vagina und/oder Parametrien
III C	Lymphknotenbefall
III C1, C2	C1 = pelvin, C2 = paraaortal +/- pelvin
Stadium IV	Befall anderer Organe +/- Fernmetastasen
IV A	Befall der Schleimhaut von Blase +/- Rectum
IV B	Inguinale LK, Fernmetastasen

Risikogruppe	Beschreibung	RT-Empfehlung
Low risk	FIGO IA, G1-2	Keine EBRT, keine VBT
Intermediate risk	FIGO IB, G1-2, (pN0)	VBT
High-intermediate risk	FIGO IA, G3, (pN0) FIGO IA/B, G1-2, LVSI pos, (pN0)	VBT VBT
High risk	FIGO IB, G3, (pN0) FIGO II, (pN0) FIGO III A, B, C1/2 Nicht-endometroide Ca.	VBT (ggfs. EBRT) VBT EBRT +/- VBT EBRT +/- VBT
Advanced disease	FIGO III, R1/2-OP FIGO IVA	EBRT +/- VBT EBRT (+ BT)
Metastatic disease	FIGO IVB	Symptom orientiert

EBRT = «external beam» Radiotherapie; VBT = vaginale Brachytherapie; (pN0) = formal sollte eine pelvine +/- para-aortale Lymphadenektomie erfolgt sein, sonst cN0 erforderlich; LVSI pos: vorhandene Lymphgefässinvasion; nicht-endometroide Ca. = seröses, klarzelliges, undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom; R 1/2: Resektionsstatus; BT = interstitielle Brachytherapie

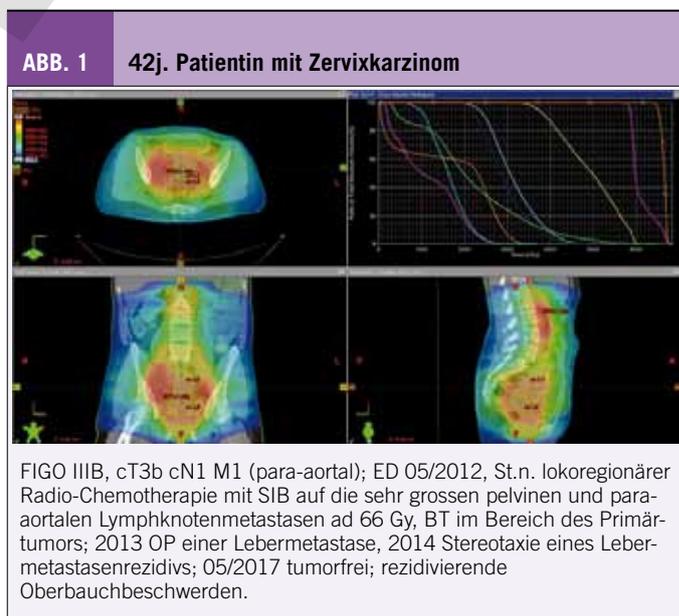
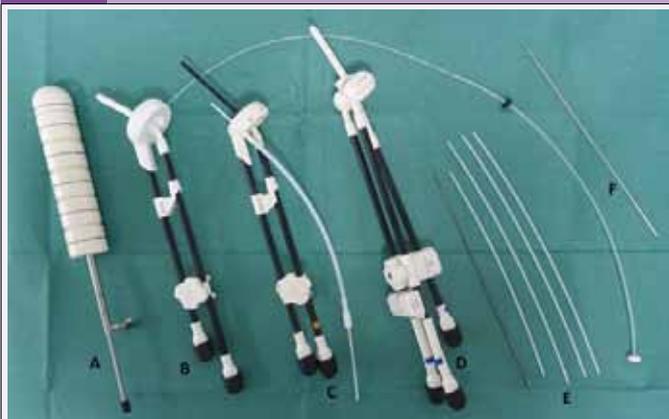
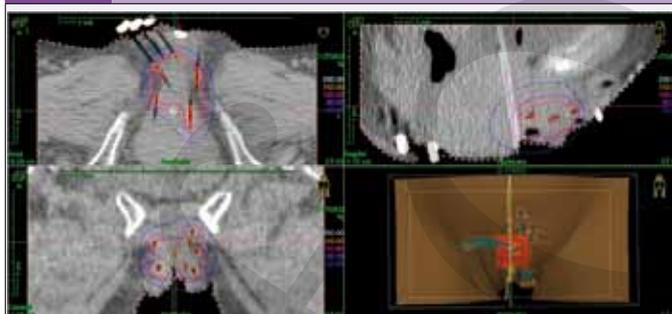


ABB. 2 Applikatoren für die gynäkologische Brachytherapie



A = Vaginalzylinder (postoperativ); B, C = Ring-Stift-Applikatoren für die intrauterine BT (Stifte mit unterschiedlichem Durchmesser, Länge und Winkel; Ringe mit unterschiedlichem Durchmesser; C = mit zusätzlicher Möglichkeit der interstitiellen BT der Parametrien); D entspricht C (statt des Ringes 2 Ovoide, mit Möglichkeit der interstitiellen BT); E, F = interstitielle BT-Applikatoren für die «free-hand»-Applikation (siehe Abb. 3)

ABB. 3 CT-Planung des interstitiellen BT-Boostes



70j. Patientin mit Plattenepithelkarzinom der Vulva, FIGO IB, cT1b cN0 cM0; auf Grund kardialer Inoperabilität, alleinige Radiotherapie: pelvine EBRT ad 50.4 Gy/ED 1.8 Gy, anschliessend 2 Implantationen (spinale Anästhesie) à 5 x 3 Gy

Erfahrung hat in den USA dazu geführt, dass die intra-uterine Brachytherapie als Aufsättigung zunehmend durch eine Hochpräzisions-EBRT führte, was eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens zur Folge hatte (8). Der europäische Trend ist nun die Vereinheitlichung des Gesamtkonzeptes (neue Guidelines sind in Bearbeitung) mit wenigen Zentren, die anschliessend für die spezialisierte Brachytherapie zuständig sind.

Radiotherapie beim Vaginal- und Vulvakarzinom

Auf Grund der Seltenheit der Fälle, jedoch möglichem fulminanten Verlauf z. B. des Vulvakarzinoms, wird die Notwendigkeit unterstrichen, diese Patientinnen an spezialisierten Zentren zu besprechen oder auch zu behandeln. Die Erfahrung der unterschiedlichen Behandlungen und Resultate ist entscheidend. Während die initialen FIGO IA/B-Stadien mit einer alleinigen Operation zumeist ausreichend als auch Situations-konform behandelt sind, zieht die lymphatische Metastasierung oder lokal fortgeschrittene Erkrankung weitere Therapieoptionen nach sich oder müssen eben diese Optionen als primäre Verfahren herangezogen werden. So ist die primäre Radiotherapie beim Vaginalkarzinom als kombinierte perkutane RT und interstitielle BT als gleichwertig anzusehen.

Beim Vulvakarzinom ist man sich der Brisanz der Lymphknotenmetastasen lange schon bewusst. Jedoch galt die Indikation zur adjuvanten Radio-(Chemo-)therapie erst bei extranodalem Befall oder bei mehr als 2 befallenen inguinalen Lymphknotenmetastasen. Seit der deutschen multizentrischen Studie zum inguinal metastasierten Vulvakarzinom (9) ist bekannt, dass bei bereits einer Metastase durch die adjuvante Bestrahlung ein lokoregionärer Vorteil zu erzielen ist. Allerdings sollte bei bekanntem lymphatisch befallenen oder auch lokoregionär fortgeschrittenem Karzinom die primäre Radio-Chemotherapie als primäre Therapieoption ebenfalls in Betracht gezogen werden. Wie bei den anderen gynäkologischen Tumoren besteht auch beim Vulvakarzinom die Bestrahlung aus einer Kombination einer perkutanen RT und einer interstitiellen Brachytherapie (Abb. 3).

Dr. med. Kristina Lössl

Dr. med Nicola Cihoric

Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Mitglieder des Brust- und Tumorzentrums
Inselspital/Universität Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern
kristina.loessl@insel.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Message à retenir

- ◆ La radiothérapie des tumeurs gynécologiques consiste à la fois dans l'adjuvant et dans la situation primaire en une radiothérapie percutanée telle que la curiethérapie
- ◆ Les techniques actuelles de radiothérapie percutanée entraînent moins de toxicité tardive avec une augmentation possible de la dose dans la zone tumorale (lymphatique)
- ◆ En particulier dans le cancer du col de l'utérus, la nécessité d'une curiethérapie intra-utérine a été confirmée dans la littérature. En raison de l'expertise requise, le traitement au centre spécialisé est logique.
- ◆ Même les tumeurs rares, telles que le carcinome vulvaire et vaginal, sont à traiter avec une radiothérapie combinée primaire curative.
- ◆ Dans le cas de tumeurs gynécologiques, les circonstances personnelles des patientes doivent être prises en compte lors du choix du traitement.

Take-Home Message

- ◆ Die Radiotherapie der gynäkologischen Tumoren besteht sowohl in der adjuvanten als auch in der primären Situation aus einer perkutanen Radiotherapie wie einer Brachytherapie
- ◆ Die heutigen Techniken der perkutanen Radiotherapie haben weniger Spättoxizitäten zur Folge bei gleichzeitig möglicher Dosiserhöhung im (lymphatischen) Tumorbereich
- ◆ Insbesondere beim Zervixkarzinom ist die Notwendigkeit der intra-uterinen Brachytherapie in der Literatur bestätigt. Auf Grund der erforderlichen Expertise ist eine Behandlung am spezialisierten Zentrum sinnvoll.
- ◆ Auch die seltenen Tumoren wie das Vulva- und das Vaginalkarzinom sind mit einer primären kombinierten Radio-Chemotherapie kurativ zu behandeln.
- ◆ Bei den gynäkologischen Tumoren sind die persönlichen Umstände der Patientinnen bei der Entscheidung des Therapieverfahrens mit zu berücksichtigen.

Literatur:

- 1) Ko EM et al.: Did GOG99 and PORTEC1 change clinical practice in the United States? *Gynecol Oncol* 2013; 129:12-17
- 2) Klopp A et al.: The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *pro* 2014; 4:137-44
- 3) Colombo N et al.: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27:16-41
- 4) De Boer SM et al.: Final results of the international randomized PORTEC-3 trial of adjuvant chemotherapy and radiation therapy (RT) versus RT alone for women with high-risk endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: Abstr. 5502
- 5) Cihoric N et al.: Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10:240
- 6) Vargo JA et al.: Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(5):1091-8
- 7) Cihoric N et al.: Highly conformal combined radiotherapy with cisplatin and gemcitabine for treatment of loco-regionally advanced cervical cancer – a retrospective study. *Radiat Oncol* 2017; 12(1):202
- 8) Han K et al.: Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1):111-9
- 9) Mahner S et al.: Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(3)