

FrauenHeilKunde-INFO

Gynäkologische Onkologie

April 2023



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem aktuellen, zweiten Newsletter 2023 dürfen wir das im Dezember 2022 stattgefundenen GynOnko-Meeting Revue passieren lassen und für Sie in gewohnter Weise prägnant zusammenfassen.

Die Gynäkologische Onkologie ist in Bewegung. Es gibt einige Neuerungen bei Therapieempfehlungen und Leitlinien auf dem höchsten Evidenzniveau. Diese helfen uns im klinischen Alltag, unseren Patientinnen eine evidenzbasierte Diagnostik und zielgerichtete Therapie anzubieten.

Im Rahmen der Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen erhalten die molekulargenetische Diagnostik und individualisierte Therapieverfahren wie Immuntherapie Einzug in den klinischen Alltag. So gibt es nicht mehr den einen Behandlungspfad für die (neo-)adjuvante oder palliative Behandlung der Patientin mit gynäkologischen Krebserkrankungen.

Der Fokus dieses Newsletters liegt auf neuen medikamentösen Therapien, welche wir Ihnen in übersichtlichen Therapiealgorithmen näherbringen möchten. In der Hoffnung, Sie mit diesem Newsletter in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, verbleibe ich mit kollegialem Gruß,

Ihr

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Endometriumkarzinom

Für das Endometriumkarzinom (EC) wurden im Rahmen unserer Veranstaltung „Gynäkologische Onkologie 2022“ die molekulargenetische Klassifikation und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Behandlungsalgorithmen aus der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom präsentiert. Dies schließt die humangenetische Beratung und Keimbahntestung der Patientinnen mit EC mit ein (siehe Abbildung 1). Die Algorithmen zur Diagnostik und Behandlung befinden sich als Anlage am Ende dieses Artikels. Die Klassifikation beinhaltet die Einteilung in den endometrioiden Typ I mit sehr guter Prognose und den Typ II des Endometriumkarzinoms mit vor allem seröser Histologie. Darüber hinaus werden die Patientinnen mit Endometriumkarzinom in vier prognostische Gruppen mit angepasster Therapienintensität eingeteilt. Die POLE-mutierte Gruppe, die p53-mutierte Gruppe, Patientinnen mit Mikrosatelliteninstabilität und Patientinnen ohne diese drei Mutationen. Besonders relevant ist diese Neuerung, da p53 sowie die Mismatch-Reparaturproteine auch – neben dem Grading und histologischen Typ – am Abradat bereits im Sinne einer Reflexfestlegung bestimmt werden. Die POLE Mutationsanalyse kann am entgeltlichen OP-Präparat folgen (siehe Abbildung 2). Die neue Klassifikation nimmt Einfluss auf Eskalation oder Deeskalation der Lymphnodektomie oder Sentinel-Lymphnodektomie (siehe Abbildung 3). Im Anschluss an die Operation ergeben sich Neuerungen für die adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie (siehe Abbildung 4). In der Rezidivsituation sind die Medikamente für Mikrosatelliteninstabile oder -stabile Tumore bereits zugelassen. Dazu zählt die Keynote 775-Studie mit der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib (Immuntherapeutikum und oralen Kinasehemmer) und die GARNET-Studie mit der Monotherapie von Dostarlimab (einem Immuntherapeutikum).

Abkürzungsverzeichnis:

HC	Immunhistochemie
pMMR	Profunde DNA-Mismatch-Reparatur
MMR	Mikrosatelliten-Reparatur
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-High, MSI-L	DNA-Mismatch-Reparaturproteine
PdL1	DNA-Reparaturprotein
wt	wildtyp
abn	aberrant
Typ 1 Endometriumkarzinom	Endometrioides Karzinom mit guter Prognose
Typ 2 Endometriumkarzinom	Serös, sero-papilläres Karzinom mit ungünstiger Prognose
Typ 3 Endometriumkarzinom	Serös, sero-papilläres Karzinom mit ungünstiger Prognose

Checkliste zur Erfassung der erblichen Belastung für ein Lynch-Syndrom bei einem Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen:

Eine Erblastung zur humangenetischen Testung beim Endometriumkarzinom ist entweder mit Erfüllung aller Kriterien aus Tabelle 1, mit Nachweis von MSI-H/MSI-L oder eines der fünf mutierten Gene aus Tabelle 2 möglich. Eine Kombination aus beiden Kriterien ist ebenfalls möglich.



Abbildung 1: Checkliste zur Erfassung der erblichen Belastung für ein Lynch-Syndrom bei einem Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen

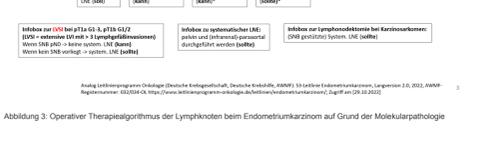


Abbildung 2: Obligate Molekularpathologie in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms

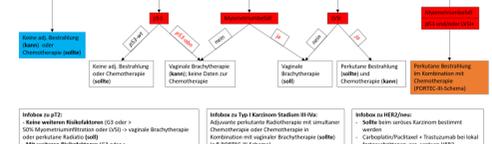


Abbildung 3: Operativer Therapiealgorithmus der Lymphknoten beim Endometriumkarzinom auf Grund der Molekularpathologie

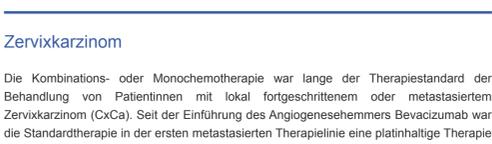


Abbildung 4: Adjuvante Strahlen- und Chemotherapie beim Endometriumkarzinom

Zervixkarzinom

Die Kombinations- oder Monotherapie war lange der Therapiestandard der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Zervixkarzinom (CxCa). Seit der Einführung des Angiogenesehemmers Bevacizumab war die Standardtherapie in der ersten metastasierten Therapielinie eine platinhaltige Therapie in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab.

Die KEYNOTE-826-Studie untersuchte, ob die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer platinhaltigen Therapie mit Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab) in der ersten Therapielinie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Nach 24 Monaten waren noch 53 % der Patientinnen im Pembrolizumab-Arm und 41,7 % im Placebo-Arm am Leben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie und Neutropenie (30,3 % vs. 26,9 % bzw. 12,4 % vs. 9,7 %).

In der EMPower-Cervical 1/ENGOT-cx9-Studie wurde die Wirksamkeit des neuen Checkpointinhibitors Cemiplimab untersucht. Dabei wurde Cemiplimab mit einer Standardchemotherapie verglichen. Im weiteren Follow-Up von 30,2 Monaten war das Gesamtüberleben zu Gunsten von Cemiplimab verbessert (11,7 vs. 8,5 Monate [HR 0,656 95%KI 0,545 – 0,790, p <0,0001]). Der Überlebensvorteil war unabhängig vom histologischen Subtyp (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom) und vom PD-L1-Status. Auch Patientinnen mit PD-L1 negativen Tumoren konnten von Cemiplimab profitieren.

Auf Grundlage der innovaTV 204-Studie hat die FDA im September 2021 Tisotumab-Vedotin (ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) zur Behandlung der Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom und Progress nach einer Chemotherapie zugelassen. Die Ansprechrate war mit 24 % sehr hoch, die Dauer des Ansprechens lag im Mittel bei 8,3 Monaten. Häufige Nebenwirkungen sind Konjunktivitis, trockene Augen und ulzerative Keratitis.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist unter den gynäkologischen Malignomen die Erkrankung mit der höchsten Mortalität. Neben der zytoreduktiven Operation basiert die Behandlung des Ovarialkarzinoms auf einer platinbasierten Chemotherapie, welche stadienabhängig von einer Erhaltungstherapie ergänzt wird.

Bei etwa 20 Prozent aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom liegt eine hereditäre Veranlagung für ein familiäres Brust- oder Eierstockkrebsyndrom beziehungsweise ein Lynch-Syndrom vor, weshalb den betroffenen Frauen eine humangenetische Beratung und Keimbahntestung angeboten werden soll. Daneben finden sich in knapp 30 Prozent der Ovarialkarzinom-Patientinnen pathogene Mutationen auf Tumorebene, welche durch eine somatische Mutationstestung abgeklärt werden können.

Durch den Nachweis von pathogenen Mutationen (Keimbahn oder somatisch) in den Genen BRCA-1 und 2 (Brustkrebsgen 1 und 2) oder bei genetischer Instabilität wird Ovarialkarzinom-Patientinnen eine zusätzliche Primärtherapie mit PARP-Inhibitoren (Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren) in höheren Krankheitsstadien eröffnet. Für die Erhaltungstherapie in der Primärsituation sind die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib mit nachgewiesenem Überlebensvorteil zugelassen.

In der Rezidivsituation erfolgt die Untersuchung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Wir bieten Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv die Teilnahme an der KEYNOTE-B96-Studie an.

Die Kontaktaufnahme mit unserem Zentrum ist möglich unter:
 Universitätsklinikum Erlangen
 Studienzentrale der Frauenklinik
 Universitätsstraße 21/23
 91054 Erlangen
 Tel: 09131 85-33572
 Fax: 09131 85-33578

Vulvakarzinom

Vulväre intraepitheliale Neoplasien sind plattenepitheliale Läsionen (klassische VIN sowie differenzierte VIN). Um den Anteil vermeintlicher Krebserkrankungen zu heben, ist das Erkennen und korrekte Behandeln dieser Neoplasien entscheidend. Dazu stehen neben den bewährten abradierenden und destruirenden Verfahren auch medikamentöse Optionen zur Verfügung.

Die HPV-assoziierte VIN/HSIL kann lokal mit Imiquimod behandelt werden, hierbei zeigle sich keine Unterlegenheit gegenüber den operativen Verfahren. Als weiteres Medikament kommt Cidofovir zum Einsatz. Eine offene, prospektive, randomisierte Studie verglich die Anwendung von Imiquimod versus Cidofovir. Für Cidofovir konnte bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil bei 94 % der Patientinnen eine Vollremission gezeigt werden versus 71,6 % im Imiquimod-Arm.

Trophoblastentumore

Trophoblastenerkrankungen umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern mit einer Fehlfeldierung bzw. Proliferation des Trophoblastenepithels. Nach der WHO wird das Vorgehen bezüglich Diagnostik und Therapie maßgeblich durch die FIGO-Klassifikation bestimmt. Die Risikostratifizierung unterteilt in niedriges, intermediäres und hohes Risiko. Im Therapiealgorithmus werden die Fälle mit einem intermediären Risiko und einem β -hCG > 411.000 IU/l, Fernmetastasen oder der Diagnose eines Chorionkarzinoms der „high risk“-Gruppe zugeordnet. Als stärkster prädiktiver Wert einer MTX-Resistenz zeigt sich > 1000 µg/l β -hCG-Wert > 1000 µg/l IU/l mit einer Odds Ratio von 14,3. Entsprechend lautet die Therapieempfehlung (siehe Abbildung) nach Staging in der ersten Linie bei niedrigem Risiko Methotrexat. Bei Resistenz wird auf Actinomycin-D zurückgegriffen und bei hohem Risiko ist die erste Wahl eine Polychemotherapie mit EMA/CO.

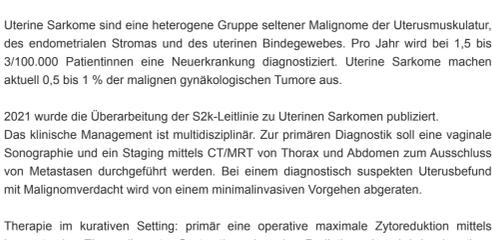


Abbildung 5: Therapie der Trophoblastentumoren (Quelle: S2k Leitlinie „Gestationsdiagnostik und nicht-gestationsbedingte Trophoblastenerkrankungen“; Abbildung 6.2; Leitlinie 2; Therapiealgorithmus der Trophoblastenerkrankungen)

Trotz der hohen Heilungsraten durch die Primärtherapie und nachfolgenden Chemotherapieschemata versterben etwa 0,5 bis 5 % aller Patientinnen aufgrund der Entwicklung einer Chemotherapie-Resistenz. Trophoblastentumore – insbesondere das Chorionkarzinom – zeigen eine hohe Expression von PD-L1, die das Ansprechen auf eine Immuntherapie vorhersagen kann. In den anderen Entitäten wie dem Plazentabett-Tumor und dem epitheloiden Trophoblastentumor ist die PD-L1-Expression unklar. Immuntherapien wie Pembrolizumab sind eine Therapieoption für Patientinnen mit Chemotherapie-resistenten Trophoblastentumoren nach mehreren Vortherapien.

Schwangerschaften nach Trophoblastenerkrankungen sind möglich und nicht mit einer ungünstigen mütterlichen, fetalen oder neonatalen Prognose assoziiert. Es besteht ein Wiederholungsrisiko von 0,7 bis 2,6 % nach einer bzw. bei 10 % nach zwei Trophoblastenerkrankungen. Die Lebendgeburtenrate beträgt 75 % und die Rate an kongenitalen Fehlbildungen ist mit 1,8 % nicht erhöht. Eventuell besteht eine erhöhte Abortrate und eine erhöhte Rate an intrauterinem Fruchttod.

Uterine Sarkome

Uterine Sarkome sind eine heterogene Gruppe seltener Malignome der Uterusmuskulatur, des endometriellen Stromas und des uterinen Bindegewebes. Pro Jahr wird bei 1,5 bis 3/100.000 Patientinnen eine Neuerkrankung diagnostiziert. Uterine Sarkome machen aktuell 0,5 bis 1 % der malignen gynäkologischen Tumore aus.

2021 wurde die Überarbeitung der S2k-Leitlinie zu Uterinen Sarkomen publiziert. Das klinische Management ist multidisziplinär. Zur primären Diagnostik sollte eine vaginale Sonographie und ein Staging mittels CT/MRT von Thorax und Abdomen zum Ausschluss von Metastasen durchgeführt werden. Bei einem diagnostisch suspekten Uterusbefund mit Malignomverdacht wird von einem minimalinvasiven Vorgehen abgeraten.

Therapie im kurativen Setting: primär eine operative maximale Zytoreduktion mittels Laparotomie. Eine adjuvante Systemtherapie oder Radiotherapie wird im kurativen Stadium (FIGO I/II) nicht empfohlen. Bei R1/R2-Status kann eine Strahlentherapie diskutiert werden. In den ersten zwei bis drei Jahren sollen Nachsorgeuntersuchungen alle drei Monate durchgeführt werden.

Therapie bei Rezidiv bzw. im palliativen Setting: primär eine operative maximale Zytoreduktion. Die Empfehlung zu einer systemischen Therapie ist abhängig vom histologischen Subtyp:

- Uterine Leiomyosarkome: Monotherapie mit Doxorubicin, 2nd-line Therapie mit Trabectedin oder Pazopanib
- Low-grade endometriale Stromasarkome: endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren
- High-grade endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome: limitierte Daten, Vorgehen wie bei uterinem Leiomyosarkom
- Uterine Adenosarkome: analog zu high-grade endometriellen Stromasarkomen bei sarkomatöser Überwucherung, bei Rezidiven oder sarkomatöse Überwucherung: endokrine Therapie abhängig vom Hormonrezeptorstatus

Daten aus der LMS-04-Studie (10/2022) zeigen, dass Doxorubicin in Kombination mit Trabectedin gefolgt von Trabectedin beim metastasierten/nicht-resektablen Leiomyosarkom der aktuellen Empfehlung einer alleinigen Therapie mit Doxorubicin in der ersten Therapielinie im OFS signifikant überlegen ist (Pautier, P. et al. Lancet Oncol. 2022; 8) 1044-1054). Eine offizielle Empfehlung bezüglich der Anwendung bei uterinen Sarkomen ist noch ausstehend.

Pressemitteilung des G-BA (17.10.2022):

Innovationsfonds-Projekt zeigt: Zertifizierte onkologische Zentren behandeln besser – Erkenntnisse sollen in die Versorgung einfließen

Der Gemeinsamen Bundesausschusses publiziert das Versorgungsforschungsprojekt „WiZen – Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“. Durch die Behandlung in zertifizierten onkologischen Zentren besteht ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Überlebenschancen bei vielen Tumorerkrankungen.

Durch verschiedene Institutionen des Gesundheitswesens soll nun geprüft werden, inwiefern diese Erkenntnisse für die Qualitätssicherung, bei der Definition von Prüfkriterien für Zertifikate und Prüfsiegel oder für PatientInnen-Informationen genutzt werden können.

Zum vollständigen Text der Pressemitteilung und den weiterführenden Informationen gelangen Sie [hier](#).

Personalia

Neue Kolleginnen

Parvin Ismayilova, Assistenzärztin
 Katharina Keller, Assistenzärztin
 Nadezda Sipulina, Assistenzärztin

Veranstaltungen

24. Erlanger Kolposkopie-Kurs (als Basiskurs von der AG CPC zertifiziert)
 28. bis 29. April 2023, www.uker.de/fk-kolposkopie-2023

Aktuell rekrutierende Studien der Frauenklinik

Brustkrebstudien (Stand 03/23)

Studie	Indikation	Kollektiv	Phase	Medikament/Intervention
NeoOn	Metastasen	HER2, locally	IV	Docetaxel + Tamoxifen + Fulvestrant
SASCA	Metastasen	HER2, ER+, progesteron, locally	III	Trastuzumab, Goserelin vs. Trastuzumab
DESTINY-305	Metastasen	HER2, progesteron, locally	III	Trastuzumab, Goserelin vs. Trastuzumab, Goserelin
HERA/STRIZO45	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab vs. Trastuzumab
ZEST	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab vs. Trastuzumab
KEYNOTE-549	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab + Pembrolizumab/Placebo
EMBR-3	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab vs. Pembrolizumab vs. Fulvestrant vs. Fulvestrant + Pembrolizumab
SERENA-6	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab + Pembrolizumab vs. Trastuzumab + Placebo
COMPENDIO	Metastasen	HER2, ER+, locally	IV	Trastuzumab + Pembrolizumab vs. Trastuzumab + Placebo
CAPTOR	Metastasen	HER2, ER+, locally	IV	Trastuzumab + Pembrolizumab vs. Trastuzumab + Placebo
HINERVA	Metastasen	HER2, ER+, locally	IV	Trastuzumab + Pembrolizumab vs. Trastuzumab + Placebo
DESTINY-307	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab, Goserelin + Pembrolizumab/Placebo
DESTINY-312	Metastasen	HER2, ER+, locally	III/IV	Trastuzumab, Goserelin
DESTINY-309	Metastasen	HER2, ER+, locally	III	Trastuzumab, Goserelin vs. Trastuzumab, Goserelin + Pembrolizumab vs. Trastuzumab + Pembrolizumab + Tamoxifen
PARSONANT	Metastasen	HER2, locally	III/IV	Trastuzumab

Gynäkoonkologische Studien (Stand 03/23)

Studie	Indikation	Kollektiv	Phase	Medikament/Intervention
KEYNOTE-856	Chorionkarzinom	HER2, metastasierend, locally	III	Tamoxifen + Pembrolizumab/Placebo + Pembrolizumab
IMM401-101	Chorionkarzinom	HER2, metastasierend, locally	III	Tamoxifen + Pembrolizumab/Placebo + Pembrolizumab
BNT211	Chorionkarzinom	HER2, metastasierend, locally	III	Trastuzumab, Goserelin + Pembrolizumab

Geburtsheilkundliche Studien (Stand 03/23)

Studie	Indikation	Kollektiv	Phase	Medikament/Intervention
SMART-Start	Schwangerschaft	Schwangerschaft (10-13 bis 24-28 Wochen für Gebärdentherapie)	III/IV	Uterinrelaxantien

Impressum

Herausgeber:
 Uniklinikum Erlangen
 Frauenklinik
 Universitätsstr. 21/23
 91054 Erlangen
 Tel.: 09131 85-33553
 Fax: 09131 85-33456

V.i.S.d.P.:
 Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
 Gesamtherstellung:
 Uniklinikum Erlangen
 Kommunikation
 91012 Erlangen

Falls Sie Ihre Abonnements wechseln oder abbestellen möchten, klicken Sie [HIER](#).

fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de