



FrauenHeilKunde-INFO

Gynäkologische Onkologie

März 2024



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem ersten Rundschreiben des Jahres 2024 blicken wir auf das mittlerweile 15-jährige Bestehen des Universitäts-Krebszentrums Franken. Im Zuge dessen möchten wir Sie über Neuigkeiten aus dem Bereich der Gynäkologischen Onkologie informieren.

Schwerpunktmäßig stellen wir Ihnen aktuelle Forschungsergebnisse zur Therapie von Endometrium-, Zervix-, Vulva- und Ovarialkarzinomen vor. Darüber hinaus möchten wir auf risikoreduzierende Adnex-Operationen bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs eingehen und Sie auf unsere aktuell rekrutierenden Studien aufmerksam machen.

In der Hoffnung, Sie mit diesem Newsletter in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, verbleibe ich mit kollegialem Gruß,

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

15 Jahre Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken

Auf der Tagung der Frauensebsthilfe nach Krebs im Jahr 2006 gab es folgendes Zitat: „Ich habe Gebärmutterkrebs. Ich werde aber nicht – wie eine Brustkrebspatientin – in einem Zentrum mit Spezialisten behandelt. Bin ich eine Patientin zweiter Klasse?“ Diese Bemerkung führte unweigerlich zum Auftrag an die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), einen Katalog zusammenzustellen, um die Zertifizierung von Gynäkologischen Krebszentren zu ermöglichen (ähnlich der der Brustzentren). Trotz der Widerstände aus den eigenen Reihen konnte eine entsprechende Grundlage geschaffen werden. Die ersten Gynäkologischen Krebszentren haben die erste Zertifizierung 2008 durchlaufen. Die ersten zehn Urkunden wurden beim Deutschen Gynäkologenkongress in Hamburg 2008 verliehen. Seitdem hat eine rasante Weiterentwicklung stattgefunden. 2014 wurden zusätzlich die ersten Gynäkologischen Dysplasieeinheiten und Sprechstunden zertifiziert. Damit ist eine lückenlose Versorgungskette, zum Beispiel für das Zervixkarzinom-Screening, etabliert.

2023 finden sich im Qualitätsbericht 182 zertifizierte Zentren, die aktuell mehr als 60 % der Primärfälle in Deutschland versorgen. Das Gynäkologische Universitäts-Krebszentrum Franken (FAG-Z001) war mit seiner Erstzertifizierung am 9. Mai 2008 das erste zertifizierte Zentrum in Deutschland. Mittlerweile sind im Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrum Franken in den letzten 20 Jahren 3955 Primär-, 1518 Rezidiv- oder Metastasenbehandlungen und 16.583 Nachsorge-Langzeitbehandlungen durchgeführt worden. Damit werden aktuell 5 - 7 % aller Patientinnen mit weiblichen Krebserkrankungen in Bayern im Erlanger Zentrum behandelt.

Lange Zeit war es schwierig, den Erweis zu erbringen, dass in zertifizierten Strukturen die Qualität – insbesondere die Ergebnisqualität – besser ist als in nicht zertifizierten Strukturen. Durch die Jahresberichte der Deutschen Krebsgesellschaft, inkl. Darstellung der entsprechenden Qualitätsindikatoren, wird der Nachweis zur kontinuierlichen Aufrechterhaltung der hohen Prozess- und Strukturqualität erbracht. Dies spiegelt sich in der jährlichen Zertifizierung und dem darauffolgenden individualisierten Jahresbericht wider.

Der härteste Parameter, die Ergebnisqualität, konnte nun in einer vergleichenden Auswertung der Daten von Krankenkassen und Tumorzentren (WIZEN-Studie) nachgewiesen werden. Für 11 Entitäten zeigte sich ein Überlebensvorteil, wobei die Entitäten mit der längsten Zertifizierungsdauer auch das beste Überleben hatten. Erfreulicherweise konnte somit der nachdrückliche Beweis des verbesserten Überlebens für Patientinnen mit Zervixkarzinom (HR 0,83), Endometriumkarzinom (HR 0,92) oder Ovarialkarzinom (HR 0,88) eindrücklich erbracht werden.

Die Zertifizierung hat gezeigt, dass es durch die Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität zusätzlich zu einer Verbesserung der Ergebnisqualität kommt. Für gynäkologische Karzinome ist dieses Ergebnis hochsignifikant und unterstreicht, dass eine Behandlung in zertifizierten Zentren in jeder Situation (Primärdiagnose, Rezidiv und Metastasen bzw. auch bei Langzeitbehandlungen im Rahmen des kooperativen Zentrums) stattfinden muss. Die Patientinnen haben das Recht, zu erfahren, dass Sie allein durch eine Behandlung in diesen Strukturen ein besseres Überleben haben. Zukünftig wird dieses noch dadurch verbessert, dass den Erkrankten durch die übergreifend etablierten Strukturen im Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN und die Förderung als Standort des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) der Zugang zu innovativen Diagnostik- und Therapieverfahren im Rahmen von Studien ermöglicht wird. Somit haben Erkrankte in Nordbayern nun wohnortnah die Möglichkeit, von der Innovation zu profitieren.

Aus dem Bereich der gynäkologischen Tumore – Uterus-, frühes Zervix- und Ovarialkarzinom – wurden die neusten Studien, Therapieoptionen und Nebenwirkungen vorgestellt.

Risikoadaptierte Therapie des Endometriumkarzinoms

Für das Endometriumkarzinom wurde die neue molekularpathologische Klassifikation und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Behandlungsalgorithmen aus der neu erschienenen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom präsentiert. Ebenso wurde die durch die molekular pathologischen Untersuchungen mehr in den Fokus rückende humangenetische Beratung und Keimbahnrestung der Patientinnen mit Endometriumkarzinom ausführlich diskutiert.

Die neue Klassifikation nimmt damit vor allem auf Eskalation oder Deeskalation der Lymphonodektomie oder Sentinel-Node-Lymphonodektomie Einfluss. Hier konnten wir auch in einer eigenen Arbeit bei Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom oder Krebsvorstufe zeigen, dass eine Sentinel Lymphknotenentfernung sicher und schnell durchzuführen ist und bei den Endometriumhyperplasien alle Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen waren. Die Sentinel Lymphknotenentfernung wird somit in Zukunft – vor allem bei den frühen Endometriumkarzinomen – ihren Stellenwert behalten. Im Anschluss an die Operation ergeben sich auch Neuerungen für die adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie sowie auch in der Rezidivsituation. Hier wurden zwei neue Studien präsentiert, mit einer Ergänzung von Immuntherapien (Dostarlimab und Pembrolizumab) zur Chemotherapie bei Patientinnen mit hohen FIGO Stadien. Es konnten jeweils Überlebensvorteile gezeigt werden, was in Deutschland bereits zur Zulassung von Dostarlimab in der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel geführt hat.

Operative Therapie des Zervixkarzinoms – SHAPE-Studie

Die SHAPE-Studie ist eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie, die Effektivität und Morbidität der radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie im Vergleich zur einfachen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO Stadium IA2 bis IB1 \leq 2 cm) untersucht [1].

Als Ergebnis zeigte sich eine statistische Nicht-Untergelegenheit der einfachen im Vergleich zur radikalen Hysterektomie die pelvine Rezidivrate nach drei Jahren (2,52 % versus 2,17 %) betreffend, bei besserer sexueller postoperativer Gesundheit durch operative Schonung der im Becken verlaufenden Nervi splanchnici und des Nervus hypogastricus und geringer postoperativer unerwünschter Events innerhalb von 4 Wochen (42,6 % versus 50,6 %). Die Rate an extrapelvinen Rezidiven im Arm der einfachen Hysterektomie war numerisch höher (7 versus 2 Fälle). Stratifiziert wurde nach Tumorstadium, histologischem Subtyp, Grading, Sentinelbiopsie und ECOG-Status.

Kritikpunkt ist primär die fehlende Stratifikation nach präoperativer Konisation und des OP-Zugangsweges. In der Gruppe mit der einfachen Hysterektomie verglichen mit der radikalen Hysterektomie erfolgte in 72,6 % versus 64,6 % eine Konisation präoperativ (die Konisation vor der Hysterektomie scheint das Gesamtüberleben insbesondere bei R0 Situation im Rahmen der Konisation zu verbessern) und in 16,9 % versus 28,8 % die Operation mittels abdominalem Zugangsweg beziehungsweise in 55,6 % versus 44,2 % der laparoskopische Zugangsweg (die prospektiv randomisierte LACC-Studie zeigte bei der offenen im Vergleich zur laparoskopischen Hysterektomie ein signifikant besseres Outcome bei identen Tumorstadien wie in der SHAPE Studie [2]). Weitere Kritikpunkte: Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei pelvinen Rezidivraten geringfügig verändert (vom pelvinen rezidivfreien Überleben zur niedrigen Rezidivrate nach 3 Jahren), es gab eine sehr lange Studiendauer mit über 10 Jahren, trotz negativer Sentinelnodebiopsie erhielten die Patientinnen eine komplette pelvine Lymphonodektomie und wurden bei negativem Sentinellymphknoten, aber positivem Lymphknoten in der Lymphonodektomie aus der Studie ausgeschlossen.

Die Vollpublikation steht derzeit noch aus und die Ergebnisse der SHAPE-Studie sind aktuell noch nicht generell praxisverändernd. Eine einfache Hysterektomie bei frühem Zervixkarzinom kann nach Risikoauflärung im Sinne einer Einzelfallentscheidung mit der Patientin diskutiert werden, wobei bei negativem Sentinellymphknoten und daraufhin nicht durchgeführter Lymphonodektomie vom Studienprotokoll der Shape-Studie abgewichen wird.

[1] Fehm, T., Beckmann MW., et al. Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on Surgical Therapy for Patients with Stage IA2-IB1 Cervical Cancer. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 83(10), 1199–1204. <https://doi.org/10.1055/a-2160-3279>

[2] Ramirez, P. T., et al. (2018). Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England Journal of medicine*, 379(20), 1895–1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>

Neuigkeiten zur medikamentösen Therapie des Zervixkarzinoms

Für die Patientin mit Zervixkarzinom stehen neue medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Bei Frauen mit einem FIGO 2009 IB2-IIIB (nodal positiv) oder III-IVA (nodal-positiv oder negativ) wurde in einer randomisierten doppelverblindeten Phase-III-Studie (Keynote A18) die Hinzunahme von Pembrolizumab vs. Placebo zu einer simultanen Radiochemotherapie untersucht. Pembrolizumab oder Placebo wurde anschließend noch für 15 Zyklen q6w gegeben. Die mit Pembrolizumab behandelten Frauen hatten einen Überlebensvorteil nach 24 Monaten (87,2 % vs. 80,8 %; HR 0,73 (95 % KI: 0,49-1,07)).

In einer weiteren Phase-III Studie (INTERLACE) wurden Frauen mit FIGO IB1 (nodal-positiv), IB2, II, IIIB und IVA randomisiert in den Studienarm (Neoadjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80mg/m² KOF, q7d gefolgt von einer standardisierten simultanen Radiochemotherapie) versus den Kontrollarm (standardisierte simultane Radiochemotherapie) aufgenommen. Das Gesamtüberleben war nach 60 Monaten im Studienarm überlegen (80 % vs. 72 %, HR 0,61 (95 % KI: 0,4-0,91)). Außerdem wurden inzwischen neue Daten zur innovaTV 301 Studie veröffentlicht. Patientinnen mit metastasierten Zervixkarzinom erhielten das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin vs. eine Monochemotherapie (Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabine, Irinotecan oder Pemetrexed). Die Frauen durften maximal zwei Linien Vortherapie erhalten haben. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Nach 12 Monaten lebten im Studienarm 48,7 % der Patientinnen versus 35,3 % im Kontrollarm (HR 0,7, 95% KI: 0,54-0,89).

Vulvakarzinom: Auch Potenzial für Immuntherapien?

Für die medikamentöse Therapie des Vulvakarzinoms existieren bislang keine eindeutigen Empfehlungen. Die bisher gültige S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (AWMF-Registernummer 015/059) befindet sich derzeit in Überarbeitung. Therapieoptionen sind eine Ein- oder zweifachzielgerichtete Immuntherapie oder eine primäre Radiochemotherapie. Der Einsatz zielgerichteter Therapien beim Vulvakarzinom erfolgt aktuell nur in fortgeschrittenen Stadien nach Ausschöpfen leitlinienkonformer operativer und (radio-) chemotherapeutischer Optionen. Als gezielter Checkpointinhibitor kann zum Beispiel der PD-1 Inhibitor Pembrolizumab eingesetzt werden. Dieser wurde für das Vulvakarzinom in den Studien KEYNOTE-028 und KEYNOTE-158 untersucht. Trotz insgesamt schlechter Gesamtprognose des fortgeschrittenen Vulvakarzinoms zeigten beide Studien vielversprechende Ergebnisse bei jedoch geringen Fallzahlen von eingeschlossenen Patientinnen mit Vulvakarzinomen.

Auch in unserer Frauenklinik findet Pembrolizumab in Einzelfällen Verwendung mit einem guten Ansprechen, insbesondere bei einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dem Ziel eines lokal operablen Situs. Weitere Checkpoint-Inhibitoren sind Nivolumab und Durvalumab. Letzterer wurde in einer aktuellen Studie in Kombination mit dem monoklonalen IgG-Antikörper Tremelimumab und einer hypofraktionierten Radiotherapie bei einer Metastasenlokalisierung untersucht. Auch hier zeigten sich vielversprechende Ergebnisse bei jedoch geringer Fallzahl von eingeschlossenen Vulvakarzinomen.

Insgesamt werden größere Studien zum Einsatz zielgerichteter Immuntherapie benötigt. Case Reports und kleine Fallstudien zeigen teilweise vielversprechende Ergebnisse. Wie auch beim Mammakarzinom wird die Therapie des Vulvakarzinoms zunehmend individueller gestaltet.

Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum (FBREK): Risikoreduzierende Adnex-Operationen

Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditären Ovarialkarzinom. Patientinnen mit pathogener Mutation im BRCA1/2, BRIP1, PALB2, RAD51C/D wird die risikoreduzierende Operation empfohlen. Nach vorbeugender Entfernung der Eierstöcke und Eileiter kann das Erkrankungsrisiko auf 2 % reduziert werden und nähert sich dem der Allgemeinbevölkerung (1 % Risiko) an.

Eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie bei Patientinnen mit pathogener BRCA2-Mutation kann ab einem Alter von 61 Jahren individuell mit der Patientin, insbesondere unter Einbezug der Familienanamnese, diskutiert werden. Finch et al. konnten keine signifikante Risikoreduktion ab diesem Alter feststellen (3).

Eine prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie sollte zudem nach dem SEE-FIM-Protokoll histologisch aufgearbeitet werden (Sectioning und Extensiv) Examining the FIMBriated End of Fallopian Tube → standardisierte Komplettentfernung von Tube und Ovar). In 1 - 5 % der Fälle kann dabei ein seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC), der häufigste diagnostizierte maligne Tumor bei Frauen mit prophylaktischer Salpingo-Oophorektomie, nachgewiesen werden. Patientinnen sollten über das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses informiert werden. Mit der Patientin ist ebenfalls die Möglichkeit einer Staging-Laparotomie zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion zu diskutieren.

[3] Finch, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15, 1547-1553

Neuigkeiten in der Lokal- und Systemtherapie des Ovarialkarzinoms

In der Lokaltherapie des Ovarialkarzinoms gibt es erstmals eindeutig positive Studienergebnisse für die Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). So wurden in der OVHIPEC-1-Studie Patientinnen mit neu diagnostiziertem epitheliales Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel im Rahmen der Studie randomisiert, wenn sie auf die Chemotherapie angesprochen hatten. Die Hinzunahme der HIPEC zur zytoreduktiven Operation konnte in den aktuell ausgewerteten Zehn-Jahres-Daten einen deutlichen Gesamtüberlebensvorteil nachweisen. Auch in der Rezidivsituation konnte im Rahmen der CHIPOR-Studie für Patientinnen mit einem ersten Rezidiv eines Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Zweitlinienchemotherapie ein verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben durch die Hinzunahme der HIPEC zur zytoreduktiven Operation erzielt werden.

Aber auch in der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms gibt es neue Daten. So konnte beim neudiagnostizierten Ovarialkarzinom in der DUO-O-Studie durch den Einsatz des PD-L1-Inhibitors Durvalumab simultan zur Chemotherapie einschließlich Bevacizumab und durch die Kombination von Durvalumab, Olaparib und Bevacizumab in der Erhaltungstherapie ein verbessertes progressionsfreies Überleben in BRCA-negativen Studienkollektiv beobachtet werden. Für das platinresistente Ovarialkarzinomrezidiv mit Nachweis einer Folat-Rezeptor-Alpha-(FRQ)-Expression ergibt sich durch die Daten der MIRASOL-Studie eine mögliche neue Behandlungsalternative. In der MIRASOL-Studie wurde durch das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Mirvetuximab Soravetansin im Vergleich zur Standardchemotherapie ein verlängertes progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben gesehen.

Hier finden Sie die Telefonnummern für [Terminvereinbarungen in der Frauenklinik](#)

Personalia

Neue Kolleginnen und Kollegen:

- Theresa Bozzetti
- Laura Brockschmidt
- Muna Elhutmani

- Julia Gocke

- Viktoria Kastner
- Mabula Kazabala

- Meike Schmitt

fk-direktion@uk-erlangen.de

www.frauenklinik.uk-erlangen.de

Veranstaltung

25. Erlanger Kolposkopie-Kurs

3. – 4. Mai 2024, www.uker.de/fk-kolpokurs-2024

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 verwalten oder abbestellen möchten, klicken Sie [HIER](#).