

**Lehrziel:**

- ▶ Verständnis der Rolle der Hormontherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, Kenntnisse deren Dosierung und Nebenwirkungen sowie die Leitlinien der diversen Fachgesellschaften sollen vermittelt werden.

OÄ Dr. Anouk Gaber-Wagner
 Universitätsklinik für
 Frauenheilkunde
 Innsbruck, Tirol Kliniken
 E: anouk.gaber-wagner@
 tirol-kliniken.at



Rolle der Hormontherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

Rolle der Hormontherapie: Die systemische Therapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom kann eine zytotoxische Chemotherapie oder eine endokrine Therapie sein. Platine, Taxane oder Anthrazykline werden überwiegend als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt. Patientinnen, die zuvor keine Chemotherapie hatten, zeigten unter Hormontherapie eine Ansprechrate von bis zu 20 %. Die Therapie sollte das Alter, BMI, Allgemeinzustand und vorige Bestrahlung der Patientinnen in Betracht ziehen. Sollte eine Palliation oder Lebensverlängerung und nicht eine kurative Situation im Vordergrund stehen, sollte aufgrund einer geringeren Toxizität eher eine endokrine Therapie in Betracht gezogen werden als eine aggressive Chemotherapie. Eine Hormontherapie wird als solche deutlich besser toleriert. Die betroffenen Patientinnen präsentieren häufig die typischen Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus und arterielle Hypertension. Die Hauptquelle für Östrogen bei postmenopausalen Frauen ist die Umwandlung von Androstendion durch Aromatase im peripheren Fettgewebe. Des Weiteren ist Aromatase hoch exprimiert im Stroma des Endometriumkarzinoms. Lokal produziertes Östrogen kann durch parakrine Signalwege das Krebswachstum stimulieren.^{1,2}

Der wichtigste Faktor zum Festlegen eines Therapieplans ist das Tumorstadium des

Endometriumkarzinoms. Endokrine Therapie wird bei fortgeschrittenem oder rezidiertem endometroiden (Typ 1 potenziell auf Hormone ansprechend), Östrogen-abhängigen Endometriumkarzinom angewandt.

Das fortgeschrittene Endometriumkarzinom ist eine heterogene Erkrankung, die verschiedene Metastasierungsmuster aufweisen kann, wie Lungenmetastasen, mikro- oder makroskopische Lymphknoten-Metastasen, intraabdominale Metastasen oder inoperable Metastasen (**Abb. 1**). Somit ist es schwierig, ein optimales Therapieregime zu definieren.

Das Stadium des Endometriumkarzinoms wird im Rahmen der Operation (chirurgisches Staging) festgelegt. Oft wird jedoch bereits vor einer geplanten Operation ein MRT oder CT durchgeführt, um eine Ausbreitung respektive Metastasierung festzustellen.

Stadium IV: Wenn wir von einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom sprechen, dann ist damit eine Erkrankung im Stadium IV der FIGO-Klassifikation gemeint:

- Stadium IV: Tumorausbreitung über das kleine Becken hinaus
- Stadium IVa: Infiltration von Blasen- und/oder Rektummukosa
- Stadium IVb: Fernmetastasen

Therapieoptionen

Zellen und Metastasen des Endometriumkarzinoms können Progesteron- und/oder Östrogen-Rezeptoren aufweisen (oder exprimieren). Diese sind vor allem in hochdifferenzierten Endometriumkarzinomen stark exprimiert. Zudem zeigt sich bei hoher Progesteronrezeptor-Expression ein prädictiv besseres Ansprechen auf Hormontherapie. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation von G-Protein-gebundenen Östrogen-Rezeptoren – hoch exprimiert beim High-Grade-Endometriumkarzinom – mit einer verbesserten Überlebensrate.³

Rita Kelley publizierte 1961 als Erste eine Arbeit zur Progesteron-Therapie beim Endometriumkarzinom. Hier beschreibt sie erstmals den therapeutischen Effekt von Progesteron in einer Dosierung von 150 bis 1.000 mg als antitumorale Therapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. Es folgten mehrere Studien, in welchen man die orale Gabe gegenüber der i. v. Progesteron-Gabe untersuchte.⁴⁻⁸

Rezenterer Arbeiten zeigen ein Ansprechen in 20–25 %.⁹⁻¹¹

Die GOG-81-Studie von Thigpen et al. verglich die Medroxyprogesteronacetat-(MPA)-Dosis 1.000 mg täglich versus 200 mg täglich. 145 Patientinnen, welche die niedrigere Dosis erhielten, zeigten eine bessere Ansprechrate von 25 % gegenüber 15 %, ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,2 Monaten gegenüber 2,5 Monaten und

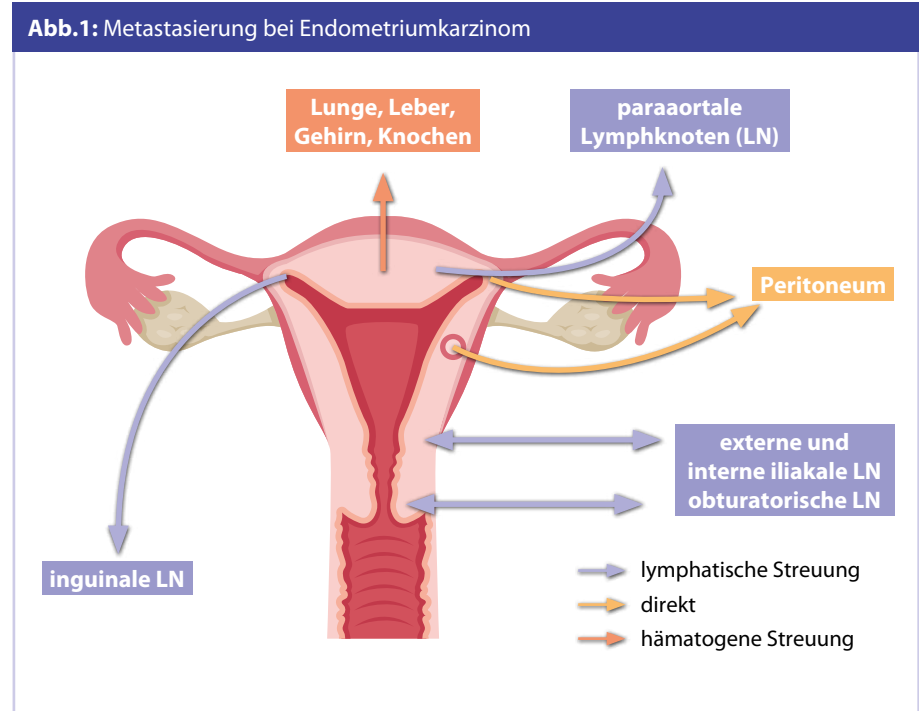
ein Gesamtüberleben (OS) von 11,1 Monaten gegenüber 7 Monaten. Da in dieser Studie eindrucksvoll gezeigt wurde, dass eine Dosis von 1.000 mg MPA täglich jener von 200 mg MPA täglich nicht überlegen ist, darf spekuliert werden, dass in der hormonellen Therapie des Endometriumkarzinoms hohe Dosen nicht unbedingt das bessere Outcome zeigen.

Die GOG-119-Studie von Whitney untersuchte 68 Patientinnen. Es zeigte sich eine recht hohe Ansprechrate von 33 % und ein OS von 13 Monaten, wenn eine Kombination resp. alternierende Gabe zwischen MPA 2 x 100 mg tgl. und Tamoxifen 1 x 20 mg tgl. verabreicht wurde.¹²

Die beste Wirksamkeit bezogen auf das OS konnte in der Phase-II-Studie GOG-153 gezeigt werden. Hier wurden unterschiedliche Dosen und Einnahme-Modelle bei 56 eingeschlossenen Patientinnen untersucht. Die Patientinnen erhielten 2 x 80 mg Megestrolacetat (MA) tgl. für 3 Wochen alternierend mit Tamoxifen 2 x 20 mg tgl. für 3 Wochen. Es zeigten sich eine Ansprechrate von 27 %, ein PFS von 2,7 Monaten und ein OS von 14 Monaten.¹³

Die GOG-81F konnte sogar beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom positive Effekte für eine Monotherapie mit Tamoxifen zeigen. Die 68 eingeschlossenen Patientinnen erhielten nur 20 mg Tamoxifen pro Tag und zeigten eine Ansprechrate von 10 %. Es sprachen eher die Low-Grade-Endometriumkarzinome auf eine Monotherapie mit Tamoxifen an.¹⁴

Beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom sowie beim Rezidiv ist eine Hormontherapie indiziert. Sie ist jedoch nur beim endometroiden Typ empfohlen. Hormonrezeptor-positive Tumoren mit Grad 1 oder



2 ohne schnell fortschreitende Erkrankung profitieren von dieser systemischen Therapie am meisten. Grad-3-Tumoren exprimieren selten Hormonrezeptoren und zeigen ein eher schwaches Ansprechen auf eine Hormontherapie. Grundsätzlich wird Progesteron als Medroxyprogesteroneacetat-Monotherapie in einer Dosis von 200 mg tgl. empfohlen. Wie bereits vorher erwähnt, zeigten sich keine besseren Ansprechraten bei höher dosiertem Schema als bei 200 mg. Als Anti-Östrogen-Therapie können auch Tamoxifen, Fulvestrant und Aromataseinhibitoren zur Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bevor man eine Hormontherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom resp. Rezidiv startet, sollte der Rezeptorstatus bekannt sein. Es wurde in vielen Studien gezeigt, dass Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus für Progesteron und Östrogen ein deutlich besseres Ansprechen zeigen. Eine hohe Expression an Östrogen- und vor allem Progesteron-Rezeptoren in der Krebszelle können als prädiktiver Faktor

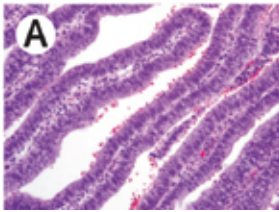
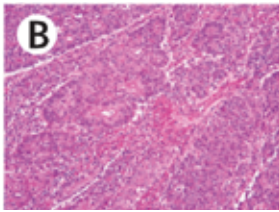
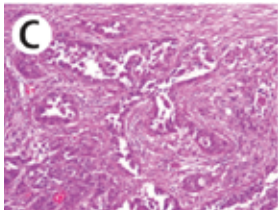
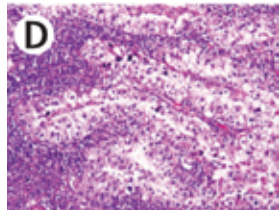
für besseres Ansprechen angesehen werden.¹⁵

Die besten Ergebnisse wurden bei endometroiden Grad-1- oder Grad-2-Endometriumkarzinomen erzielt. Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren sprachen am besten an, ebenso Patientinnen mit langem rezidiv- und auch therapiefreien Intervall oder Patientinnen mit Lungen- und Knochenmetastasen.¹⁶

Rezidivsituation

In der Rezidivsituation sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um den Rezeptorstatus im Gewebe zu bestimmen. Hier kann man einen möglichen potenziellen Shift zwischen dem ursprünglichen Rezeptorstatus und dem im Rezidiv feststellen. Daraus resultierend sollte die Therapieentscheidung auf dem histologischen Typ des Endometriumkarzinoms basieren. Eine ER/PR-Expression wird in 90 % gefunden. Des Weiteren zeigt sich anhand der rezenten Studien eine hohe Ansprechrate von über

Abb.2: Klinisch-pathologische und molekulare Charakteristika des Endometriumkarzinoms

				
Histologischer Typ	endometroid	endometroid	serös	klarzellig
Histologischer Grad	Low Grade	High Grade	High Grade	High Grade
Metastasen	selten	LN, ferne Organe	LN, Peritoneum, ferne Organe	LN, Peritoneum (+/-)
Prognose	günstig	schlecht	schlecht	schlecht
Molekulare Marker:				
ER/PR-Expression	+	+/-	-/+	-
PTEN-Expression	-/+	-/+	+	+
DNA-MMR-Verlust	-/+	-/+	-	-/+
irreguläres p53	-	-/+	+	-/+
Ki-67/MIB-1	Low	High	High	Low or High

Nach: Murali et al., Lancet Oncol 2014³

60 % bei ER⁺/PR⁺-Tumoren. Wird die Therapieentscheidung nur auf der Basis des Malignitätsgrades getroffen, so sprechen G1- und G2-Tumoren in ca. 25 % der Fälle an, das PFS betrug 3 Monate und das OS lag bei 11 Monaten.¹⁷

In all diesen Studien zeigt sich, dass die Wirksamkeit abhängig vom Rezeptorstatus und vom Tumorgrad ist. Besonders im Progress hat sich ein deutlicher Verlust der Rezeptoren (vor allem des Progesteronrezeptors) gezeigt.

Toxizitätsprofil der Hormontherapie

Hormontherapie hat ein günstiges Toxizitätsprofil und zeigt wenige schwere Nebenwirkungen. Arterielle Hypertonie, Wasseereinlagerung, Schlaflosigkeit, Tremor, Thrombosen, erhöhter Blutzucker, depressive Verstimmung und Pulmonalembolien werden als Nebenwirkungen beschrieben.

Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen werden in weniger als 5 % der Fälle dokumentiert. Patientinnen unter Hormontherapie klagen oft über Gewichtszunahme. Progesteron stimuliert den Appetit. Hochdosis-Therapieschemata können Hyperglykämien fördern, daher sollten Patientinnen mit Leberinsuffizienz diese nicht erhalten. Das Behandlungsziel ist eher eine Palliation und Überlebensverlängerung. Die Hormontherapie ist eindeutig besser verträglich als eine Chemotherapie.^{18,19}

Leitlinien und Empfehlungen verschiedener Gesellschaften

1. **Das NCCN (National Comprehensive Cancer Network)** empfiehlt folgende Hormontherapien in seiner aktuellen Leitlinie (2.2015): Progesteron, Tamoxifen, Aromataseinhibitoren, Megestrol/Tamoxifen (alternierend). Diese Therapien sind nur für endometroide Karzinome

einsetzbar (nicht für seröse Adenokarzinome, klarzellige Adenokarzinome oder Sarkome) (Level 2A).

Die GOG (Gynecologic Oncology Group) untersuchte in ihren Studien die Dosierung von Progesteron und die Wirksamkeit im fortgeschrittenen Endometriumkarzinom und in der Rezidivsituation. Sie zeigten, dass man keine bessere Wirksamkeit mit höheren Dosen an oralem Medroxyprogesteronacetat erlangt. Die prognostisch günstigsten Faktoren für ein gutes Ansprechen sind gut differenzierte Karzinome mit hoher Progesteronrezeptor-Expression (GOG-81, GOG-48, GOG-121). Des Weiteren konnten sie eine hohe Ansprechrate bei Kombination oder alternierender Megestrol- und Tamoxifen-Einnahme zeigen (GOG-119, GOG-153).

Die SGO (Society of Gynecologic Oncology) gab im April 2015 eine neue Leitlinie zum Management des Endometriumkarzinoms

heraus. Es wurden mehrere Studien und Literatur analysiert und eine evidenzbasierende Empfehlung zur Behandlung festgelegt. Zusammenfassend kann eine Hormontherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom angewendet werden, denen man keine Chemotherapie geben kann oder die eine solche ablehnen, unabhängig von Tumor, Grad oder Rezeptorstatus.^{20, 21}

ESMO/ESGO/ESTRO-Leitlinien zum Management des Endometriumkarzinoms: Die European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) haben im Dezember 2015 eine Konsensuskonferenz zur Ausarbeitung neuer Leitlinien für das Management des Endometriumkarzinoms einberufen. Diese wurden in den „Annals of Oncology“/IGCS

(International Gynecologic Cancer Society) (01/2016) publiziert.²²

Die Empfehlungen zur Hormontherapie sind folgende:

1. Eine Hormontherapie ist indiziert bei fortgeschrittenem oder rezidiviertem endometroiden Endometriumkarzinom. (2A)
1. Auf eine Hormontherapie sprechen am ehesten Grad-1- oder Grad-2-Tumoren an. (4B)
1. Der Hormonrezeptorstatus sollte vor dem Beginn einer Hormontherapie analysiert werden, da das Ansprechen bei positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status deutlich besser ist. (3B)
1. Eine Biopsie sollte in der Rezidivsituation in Erwägung gezogen werden, da der Rezeptorstatus im primären Tumorgewebe unterschiedlich zum metastasierten Rezidiv sein kann. (3C)

1. Eine Hormontherapie ist die bevorzugte Erstlinien-Therapie für Patientinnen mit rezeptorpositiven Grad-1- oder Grad-2-Tumoren ohne rasch fortschreitende Erkrankung. (5A)

1. Progesteron (z. B. MPA 200 mg oder MA 160 mg) wird allgemein empfohlen. (3A)

1. Andere Hormontherapien mit Tamoxifen, Fulvestrant und Aromataseinhibitoren kann man auch in Betracht ziehen. (3C)

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klin. Abt. f. Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz

Lecture Board:

ao. Univ.-Prof. Dr. Alain G. Zeimet
Ass.-Prof. PD Dr. Daniel Reimer

¹ Krasner C.: Aromatase inhibitors in gynecologic cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106: 76–80
² Garret A., Quinn M.A.: Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 407–421
³ Murali R. et al.: Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (7): e268–e278
⁴ SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. W.M. Burke et al.: Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014; 134 (2): 393–402
⁵ Kitchener H. et al., Endometrial Cancer State of the Science Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 134–140
⁶ Kelley R.M., Baker W.H.: Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Eng J Med* 1961; 264: 216–8
⁷ Kelley R.M., Baker W.H.: The role of progesterone in human endometrial cancer. *Cancer Res* 1965; 25: 1190–2
⁸ Taylor R.W.: Treatment of disseminated, recurrent endometrial cancer with progestational agents. In: *Endometrial Cancer – International Symposium Marburg 1986* – Schulz K.-D., King R.J.B., Pollow K., Taylor R.W. (Edi-

tors). W. Zuckschardt Verlag, München, 1987; pp. 155–6
⁹ Reifstein E.C.: The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 377–414
¹⁰ Thigpen J.T. et al.: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736–44
¹¹ Thigpen T. et al.: Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 364–7
¹² Whitney C.W. et al.: Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92 (1): 4–9
¹³ Fiorica J.V. et al.: Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92 (1): 10–14
¹⁴ Thigpen T. et al.: Tamoxifen in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 2001; 19 (2): 364–367
¹⁵ Decruze S.B. et al., *Int J Gynecol* 2007; 17 (5): 964–978

¹⁶ Markman M.: Hormonal therapy of endometrial. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 673–675
¹⁷ Muggia F, Blank S.V.: Treatment of Advanced and Recurrent Carcinoma. In: Oliva E., Muggia F (Editors): *Uterine Cancer. Current Clinical Oncology*. 2009. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-044-1_11
¹⁸ Sjoquist K.M.: The role of hormonal therapy in gynecological cancers – current status and future directions. *Int J Gynecol Can* 2011; 21 (7): 1328–33
¹⁹ Lentz S.S. et al.: High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 357–361
²⁰ Burke W. et al.: Endometrial Cancer: A review and current management strategies: Part I SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, *Gynecologic Oncology* 2014; 134: 385–392
²¹ Burke W. et al.: Endometrial Cancer: A review and current management strategies: Part II SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, *Gynecologic Oncology* 2014; 134: 393–402
²² Colombo N. et al.: ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. *Ann Oncol* 2016; 27 (1): 16–41

die FRAGEN

Hormontherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Jänner 2021

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen.
Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

■ **Online:** www.diepunkteon.at/gynonko
oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.

■ **Post:** Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice
Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien

■ **Fax:** +43/1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Geburtsdatum

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

1. Welche MPA-Dosierung wird in den Guidelines empfohlen?

(1 richtige Antwort)

- a) 100 mg
- b) 200 mg
- c) mehr als 1.000 mg

2. Welcher histologische Typ spricht gut auf eine Hormontherapie an?

(1 richtige Antwort)

- a) klarzellig
- b) endometroid
- c) serös

3. Welche Hormonrezeptoren mit hoher Expression sind prognostisch am günstigsten? (1 richtige Antwort)

- a) Östrogen und Progesteron
- b) Testosteron
- c) Progesteron

4. Eine Therapieempfehlung der ESMO/ESGO/ESTRO ist ...

(1 richtige Antwort)

- a) Hormontherapie ist indiziert bei fortgeschrittenem endometroiden Karzinom Grad 1 und Grad 2
- b) Hormontherapie bei rezeptornegativem Tumor
- c) systemische Chemotherapie bei rezeptorpositivem Tumor

5. Bei welchem Grading würden Sie eine Hormontherapie am ehesten favorisieren? (1 richtige Antwort)

- a) Grad 3
- b) Grad 1 und Grad 2
- c) Grad 2 und Grad 3

6. Welches sind typische Nebenwirkungen der Hormontherapie?

(1 richtige Antwort)

- a) Haarausfall und Emesis
- b) Anämie, Panzytopenie
- c) Gewichtszunahme, Hypertension und Thrombosen