

# Das Endometriumkarzinom

## Häufigkeit, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie

Das Endometriumkarzinom ist ein heterogener Tumor: Klinisch, histologisch und pathogenetisch ist das klassische, endometrioides Karzinom (Typ 1) mit guter Prognose vom aggressiven histologischen Typ 2 mit ernster Prognose und früher Metastasierung zu unterscheiden. Die folgende Übersicht beschreibt insbesondere detailliert die diagnostischen und therapeutischen Strategien in den verschiedenen Situationen.

MATHIAS K. FEHR

---

Das Korpusmalignom ist in Mitteleuropa nach den Malignomen von Brust und Kolorektum der dritthäufigste Krebs der Frau, in den USA der vierthäufigste. Mit rund 41 Prozent der weiblichen Genitalmalignome ist es das häufigste gynäkologische Malignom im engeren Sinne. 92 Prozent der Malignome des Corpus uteri machen die Adenokarzinome des Endometriums aus. 6,3 Prozent der Korpusmalignome sind Sarkome.

Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms beträgt in der Schweiz und in Deutschland 24 bis 25/100 000 Frauen pro Jahr, was im internationalen Vergleich hoch ist. In Europa sind die Inzidenzraten in den letzten Jahren stabil bis abnehmend. Obwohl das Endometriumkarzinom das häufigste gynäkologische Malignom ist, ist seine altersstandardisierte Mortalität mit 3,4 pro 100 000 Frauen und Jahr relativ gering.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, und 75 Prozent der Patientinnen sind postmenopausal. Nur 5 Prozent erkranken vor dem 40. Lebensjahr.

---

### Risikofaktoren

Klinisch, histologisch und pathogenetisch muss der klassische (endometrioides, Typ 1) von den östrogenunabhängigen, unüblichen Endometriumkarzinomtypen (Typ 2) unterschieden werden. Zu den unüblichen histologischen Typen zählen das seröse (auch seröspapilläre) und das hellzellige Endometriumkarzinom. Mit einem Anteil von 20 Prozent ist das seröse Endometriumkarzinom bei aus Afrika stammenden Frauen häufiger als bei kaukasischen Frauen (bei diesen nur 6%), was die schlechtere Prognose der Endometriumkarzinome bei schwarzen Frauen erklären kann.

Für den *östrogenabhängigen, klassischen Typ 1* ist das Muster der Risikofaktoren ähnlich wie beim hormonempfindlichen Brustkrebs und neben dem Alter durch endogene oder exogene Östrogenüberexposition gekennzeichnet: Adipositas, späte Menopause,

Nulliparität, Infertilität, chronisch anovulatorische Zyklen, östrogensezernierende Tumoren (= endogene Östrogenüberexposition), alleinige Östrogenersatztherapie sowie Tamoxifen-Behandlung (= exogene Steroidhormonzufuhr) sind Risikofaktoren für das hormonabhängige (klassische) Endometriumkarzinom. Oft liegt deshalb neben dem Karzinom eine Endometriumhyperplasie vor, oder es wurde eine solche vorgängig diagnostiziert.

Eine gesteigerte endogene Östrogenproduktion ist ein gesicherter Risikofaktor für ein Endometriumkarzinom. Bei Patientinnen mit Granulosazelltumor wird in bis zu 27 Prozent der Fälle ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. Frauen mit chronisch anovulatorischen Zyklen, wie zum Beispiel beim polyzystischen Ovarsyndrom (PCO), haben ein dreifach erhöhtes Risiko. Infertilität wird ebenso als Risikofaktor angesehen. Ist die Infertilität durch chronisch anovulatorische Zyklen bedingt, ist das Risiko doppelt so hoch wie bei Infertilität ungeklärter Ursache.

Dass Adipositas ein wesentlicher Risikofaktor für das Endometriumkarzinom darstellt, kann durch die Aromatisierung von Androstendion zu Östron in Fettzellen erklärt werden. In multivariaten Analysen stellten Diabetes und Hypertonie, welche oft mit Adipositas und dem Endometriumkarzinom vergesellschaftet sind, keine unabhängigen Risikofaktoren dar.

Die adjuvante Brustkrebstherapie mit dem partiellen Östrogen-Agonisten Tamoxifen führt zu einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko. Es wird geschätzt, dass bei zehn Jahren Nachkontrollzeit 20 zusätzliche Endometriumkarzinome auf 1000 Langzeit-Tamoxifen-Anwenderinnen auftreten.

Das *hormonunabhängige Endometriumkarzinom (Typ 2)* tritt auch bei jüngeren, schlanken Frauen ohne oben genannte Risikofaktoren auf. Da es seltener auftritt, ist wenig über die Risikofaktoren für diesen Karzinomtyp bekannt.

Tabelle 1:

**Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom (nach 1)**

Risikofaktor	Relatives Risiko
Regionale Herkunft: USA, Europa	3–18
Ansteigendes Lebensalter	2–3
Höherer sozioökonomischer Status	2
Adipositas (prä- und postmenopausal)	2–5
Nulliparität/Infertilität	2–3
Späte Menopause (> 52 Jahre versus < 49 Jahre)	2–3
Östrogenproduzierende Tumoren	> 5

Tabelle 2:

**Lymphknotenmetastasen in Bezug auf Myometriuminvasion und Grading (3, 4)**

Myometriuminvasion*	Grading	Pelvine Lymphknoten	Paraaortale Lymphknoten
keine	G 1	0,4 bis 3,4%	0%
	G 2	0,5 bis 3,6%	0,5 bis 1,8%
	G 3	3 bis 19%	2 bis 10,8%
< 50%	G 1	1,2 bis 5,4%	0,2 bis 0,8%
	G 2	3 bis 11%	0,8 bis 2,2%
	G 3	5,5 bis 14,4%	2,4 bis 7%
> 50%	G 1	14,8 bis 15,4%	3,5 bis 5%
	G 2	15,7 bis 16%	4,9 bis 6%
	G 3	23,8 bis 28%	10,2 bis 10,8%

\* M0: Keine Invasion

len Lymphknotenmetastasen. Ein paraaortaler Lymphknotenbefall ohne pelvine Lymphknotenmetastasierung ist möglich und nicht selten: In einer japanischen Studie mit systematischer pelviner und paraaortaler Lymphknotenmetastasierung lag in 3,6 Prozent der 220 Patientinnen mit auf den Uterus beschränktem Tumor eine isolierte paraaortale Metastasierung vor. Zwei Drittel der nodal-positiven Patientinnen hatten jedoch paraaortale Lymphknotenmetastasen (2). Zudem lag bei 5 von 12 Patientinnen (42%) mit singularer Lymphknotenmetastase diese singuläre Metastase paraaortal.

Die zweithäufigste Metastasierungsart ist per continuitatem in die Adnexe (bei zirka 6% aller neu diagnostizierten Endometriumkarzinome). Bemerkenswert ist jedoch, dass die meisten dieser Adnexmetastasen nur mikroskopisch nachweisbar sind. Mit pelvinen peritonealen Tumormetastasen ist in 2 Prozent zu rechnen und mit extrapelvinalen in 3 Prozent, wobei diese dann häufig im Omentum vorliegen. Am häufigsten liegen Fernmetastasen in Vagina und Lunge.

**Screening, Früherkennung**

Es gibt keinen idealen Screeningtest für das Endometriumkarzinom mit einem hohen positiven Voraussagewert; zudem wurde kein möglicher Test prospektiv im Hinblick auf die Endometriumkarzinom-Mortalität untersucht. Aufgrund der relativen Seltenheit des Endometriumkarzinoms bei asymptomatischen Frauen, der geringen Mortalität und der genannten Probleme der Screeningtests wird eine Screeninguntersuchung auf Endometriumkarzinome für die Normalbevölkerung nicht empfohlen.

Umstritten ist die Anwendung der transvaginalen Sonografie als Screeningtest in Hochrisiko-Populationen, wie Familien mit hereditärem Non-Polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC), massiver Adipositas, alleiniger Östrogen-Therapie oder Tamoxifen-Therapie. Auch in diesen Subpopulationen existiert keine prospektive Screeningstudie mit dem Endpunkt Endometriumkarzinom-Mortalität. Da die Blutungsstörung meist ein Frühsymptom darstellt, konnte ein Benefit einer Screeninguntersuchung in diesen Hochrisiko-Populationen bezüglich Überleben nicht nachgewiesen werden.

**Klinische Symptome**

Das wichtigste Symptom des Endometriumkarzinoms ist die meist schmerzlose uterine Blutungsunregelmässigkeit: Es handelt sich hierbei um die postmenopausale Blutung, rezidivierende Menometrorrhagien oder rezidivierende Metrorrhagien. Da die vaginale Blutung ein zuverlässiges Frühsymptom ist, melden sich die Patientinnen selten in einem fortgeschrittenen Stadium beim Arzt. 75 Prozent aller Endometriumkarzinome werden daher im Stadium I diagnostiziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Blutung in der Postmenopause durch ein Karzinom verursacht wird, beträgt 11 Prozent.

**Tumorausbreitung**

Das Korpuskarzinom kann im Gegensatz zum Zervixkarzinom sowohl auf dem Lymphweg als auch auf direktem Weg intrakavitär in die Bauchhöhle metastasieren. Die lymphogene Metastasierung ist die häufigste. Dabei kann diese im oberen Paraaortalebereich durch Lymphbahnen entlang der Ovarialgefässe erfolgen. Bei 10 Prozent aller Patientinnen ist mit pelviner Lymphknotenmetastasierung zu rechnen und bei 6 Prozent mit paraaorta-

**Diagnosestellung, präoperatives Staging**

Bei jeder postmenopausalen Blutung sowie bei prämenopausalen, rezidivierenden Menometrorrhagien oder rezidivierenden Metrorrhagien bei Frauen über 40 Jahren ist ein Endometriumkarzinom auszuschliessen. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Endometriumkarzinoms beträgt bei Frauen mit postmenopausaler Blutung in 19 Studien 11 Prozent (5).

Mittels transvaginaler Sonografie lässt sich der Verdacht weiter durch Messung der Endometriumdicke eingrenzen. Bei einer Endometriumdicke unter 5 mm und postmenopausaler uteriner Blutung beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Endometriumkarzinoms weniger als 2 auf 1000 Fälle. Somit soll bei einer solch geringen Endometriumdicke und postmenopausaler Blutung eine Nachkontrolle drei Monate später erfolgen. Umgekehrt beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Endometriumkarzinoms bei postmenopausaler Blutung und einer Endometriumdicke von 5 mm und mehr etwa 18 Prozent (6). Für prämenopausale Frauen gilt ein Schwellenwert von 5 mm am vierten und sechsten Zy-

klustag oder von 12 mm unabhängig vom Zyklustag (7).

Bei hoch aufgebautem Endometrium ist es sinnvoll, mittels Aspirationskürettage (z.B. Pipelle de Cornier oder Vabra-Aspirationskürettage) zu versuchen, zur Diagnose zu kommen, da diese ohne Anästhesie und während der ersten Konsultation erfolgen kann. Endometriumkarzinome lassen sich fast immer mittels Aspirationskürettage nachweisen, nicht jedoch die anderen Ursachen einer uterinen Blutung wie Polypen oder submuköse Myome. Ist der Zervikalkanal jedoch nicht für die Aspirationskürettage passierbar, muss zum sicheren Ausschluss eines Malignoms die Hysteroskopie mit Kürettage des Endometriums erfolgen. Die zusätzliche Hysteroskopie erhöht die Sensitivität gegenüber der alleinigen Kürettage.

Ein *erhöhter Tumormarker CA-125* weist auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder anderem extrauterinem Befall hin, seine Sensitivität ist jedoch niedrig.

### Histopathologie und Prognosefaktoren

Die Prognose wird vor allem vom *histologischen Typ* bestimmt. Adenokarzinome mit plattenepithelialer Differenzierung haben die gleiche Prognose wie die üblichen Typen der endometrioiden Adenokarzinome. Die unüblichen histologischen Typen wie das seröse und hellzellige Endometriumkarzinom haben eine klar schlechtere Prognose als das klassische endometrioiden Adenokarzinom und seine Varianten. Das seröse Endometriumkarzinom macht 5 bis 10 Prozent und das hellzellige 1 bis 5 Prozent aller Endometriumkarzinome aus.

Alle Stadien zusammengenommen, hat das endometrioiden Endometriumkarzinom ein Fünf-Jahres-Überleben von 74 Prozent, während dasjenige für das seröse Karzinom 27 Prozent und für das hellzellige Karzinom 42 Prozent beträgt. Der unterschiedliche histologische Phänotyp der verschiedenen Endometriumkarzinom-Typen und die verschiedenen Prognosen basieren auf einem unterschiedlichen Gen-Expressionsmuster der zwei Karzinomtypen, was die Wichtigkeit ihrer Unterscheidung unterstreicht. Die schlechte Prognose dieser unübli-

Tabelle 3:

### Charakteristika der verschiedenen histologischen Endometriumkarzinom-Typen

Endometriumkarzinom-Typ	Typ 1	Typ 2
Histologie	endometrioid	serös-papillär hellzellig
Krebsvorstufe	atypische Hyperplasie	scharf begrenztes intraepitheliales Karzinom
Molekularbiologie	PTEN, KRAS-Mutation Mikrosatelliten-Instabilität	p53-Mutation Verlust der Heterozygotie (LOH), p16-Inaktivierung Her2-neu-Überexpression
Hormonrezeptoren	exprimiert	nicht exprimiert
Risikofaktoren	Hyperöstrogenismus Tamoxifen	vorgängige Radiotherapie?

chen Histologien hängt mit dem *Stadium bei Diagnosestellung* zusammen. 79 Prozent der endometrioiden Endometriumkarzinome werden im Stadium I oder II diagnostiziert, jedoch nur 58 Prozent der hellzelligen und 26 Prozent der serösen Endometriumkarzinome. Das hellzellige Endometriumkarzinom ist nicht mit Diethylstilböstrol-Exposition vergesellschaftet, wie dies beim hellzelligen Vaginalkarzinom der Fall ist.

Für das klassische endometrioiden Korpuskarzinom ist das *chirurgische FIGO-Stadium* in multivariaten Studien der stärkste Prognosefaktor. Klassische Endometriumkarzinome im Stadium I haben eine Heilungsrate von 85 bis 95 Prozent. Die histologische Differenzierung ist der zweitwichtigste Prognosefaktor, wobei die histologische Architektur das Grading bestimmt. Als G1 werden Karzinome bezeichnet, deren endometrioiden Drüsenschläuche weniger als 5 Prozent solide Anteile besitzen. Wenn der solide Anteil 6 bis 50 Prozent beträgt, spricht man von G2, wenn mehr als 50 Prozent des Tumors aus soliden Zellverbänden besteht, spricht man von G3.

Die Typ-2-Endometriumkarzinome werden nicht nach ihrer histologischen Architektur eingeteilt, sondern nach dem Atypiegrad der Zellkerne.

Die Relevanz von malignen Zellen in der Abdomen-Spülzytologie zum Zeitpunkt der Primäroperation ist umstritten. Gut belegt ist die Relevanz bei extrauterinem Befall ohne intraabdominale Metastasen. In diesem Fall verschlechtert die positive Spülzytologie die Prognose deutlich. Eine positive Abdomen-Spülzytologie als schlechter Prognosefaktor

wurde wiederholt bei Patientinnen mit chirurgisch komplettem Staging und fehlendem histologischem Nachweis eines extrauterinen Tumors, also im Stadium I, in Frage gestellt.

Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor korreliert in prospektiven Studien signifikant mit dem Gesamtüberleben, ist jedoch unter Berücksichtigung des Gradings und der Invasionstiefe multivariat kein signifikanter Prognosefaktor mehr (8).

Beim Typ-2-Endometriumkarzinom treffen oben genannte Risikofaktoren nicht alle zu. Hier ist das FIGO-Stadium der wichtigste Prognosefaktor.

Beim serösen Endometriumkarzinom korreliert jedoch die Invasionstiefe kaum mit dem extrauterinen Befall. 40 bis 50 Prozent der serösen Karzinome ohne Myometriuminfiltration (Stadium IA) zeigen extrauterine Ableger. Seröse Endometriumkarzinome haben auch nach komplettem chirurgischem Staging in frühen Stadien eine schlechte Prognose. Das Fünf-Jahres-Überleben für das seröse Endometriumkarzinom Stadium I beträgt trotz adjuvanter Therapie nur 44 bis 66 Prozent, im Stadium II 40 Prozent und im Stadium III 15 Prozent. Sogar bei fehlender Invasion (chirurgisches Stadium IA) werden Fünf-Jahres-Überlebensraten von nur 57 Prozent bei serösen Endometriumkarzinomen beschrieben, und die meisten Rezidive dieses histologischen Typs treten extrapelvin auf.

### Stadieneinteilung

Seit 1988 erfolgt die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms chirurgisch-pathologisch (10).

Ein *ausgedehntes chirurgisches Staging* sollte die Basis einer angemessenen postoperativen Therapie bilden und die Gefahr einer Über- oder Untertherapie vermindern. Die Bestimmung des histologischen Gradings, zusammen mit dem chirurgischen Staging, erbringt eine bessere Abschätzung der Prognose als das präoperative klinische Staging nach der FIGO-Stadieneinteilung von 1971.

Das operative Staging erfolgt über eine untere mediane Laparotomie, damit eine extrauterine Metastasierung diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann. Es soll eine Abdomen-Spülzytologie entnommen und die ganze Abdominalhöhle sorgfältig inspiziert und palpirt werden. Suspekte peritoneale Veränderungen müssen biopsiert werden. Liegen extrauterine, peritoneale Metastasen vor, soll eine Omentumbiopsie erfolgen. Neben der Entfernung des Uterus sollen auch beide Adnexe entfernt werden, da die Adnexe nach den Lymphknoten die zweithäufigsten Metastasierungsstelle sind.

Eine *zusätzliche Lymphonodektomie* erbringt nicht nur eine genauere Prognoseabschätzung, sondern verhindert auch retroperitoneale Rezidive. Ob damit auch das Überleben verbessert wird, ist nicht schlüssig bewiesen. Einige retrospektive Studien deuten darauf hin (11). Somit beruht die Stadieneinteilung auf der Vollständigkeit der operativen Therapie.

Mehrere Studien zeigten, dass die laparoskopische Stagingoperation von frühen Endometriumkarzinomen inklusive Lymphonodektomie machbar ist. Ob mittels Laparoskopie ein gleich sorgfältiges Staging möglich ist, ist umstritten. Die verlängerte Operationszeit wird mit einer niedrigeren Komplikationsrate von Wunddehiszenzen und einer kürzeren Hospitalisationszeit teilweise kompensiert. Auch eine paraaortale Lymphonodektomie mit adäquaten Lymphknotenzahlen kann in spezialisierten Zentren erreicht werden. Bisher konnte jedoch noch nicht bewiesen werden, dass die Heilungsraten der laparoskopischen Therapie derjenigen der Laparotomie entsprechen. Fraglich ist auch, ob durch das CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum nicht auch eine Disseminierung der Tumorzellen im Abdomen und in den Trakarstichkanälen

gefördert wird. Eine laufende, randomisierte Studie der Gynecologic Oncology Group wird diesbezüglich Klärung bringen. Bis dann muss die laparoskopische Therapie innerhalb von Studien erfolgen oder auf Patientinnen beschränkt werden, die eine sehr gute Prognose haben und deutlich von einer laparoskopischen Operation profitieren.

### **Operative Therapie**

Bis jetzt existiert keine randomisierte Studie zur chirurgischen Therapie des Endometriumkarzinoms. Klinisch-pathologische Risikofaktoren müssen die individualisierten chirurgischen Therapieentscheidungen leiten.

Seit 1988 wird eine operative Stadieneinteilung verlangt. Die Operation ist somit gleichzeitig *Staging und Therapie*. Aufgrund der histologischen und zytologischen Befunde muss festgelegt werden, ob eine *adjuvante Chemo- oder Radiotherapie nötig ist*.

Bei den korrekt ins Stadium I eingeteilten Endometriumkarzinomen beträgt die Heilungsrate mit alleiniger Operation 85 bis 95 Prozent. Somit sollten die meisten Frühstadien durch die Primäroperation geheilt werden können. Die Bauchdecke soll durch einen Längsschnitt eröffnet werden, um die gesamte Abdominalhöhle inspizieren zu können. Das Vorhandensein von extrapelviner Tumormanifestation bedeutet eine massive Prognoseverschlechterung. Zwei retrospektive Studien konnten zeigen, dass Patientinnen mit Tumorausdehnung in die Abdominalhöhle (Stadium III und IV) von einer möglichst vollständigen Entfernung der Tumormanifestationen profitieren. Somit soll mittels Längslaparotomie sichergestellt werden, dass erstens solche extrapelvinen Tumormanifestationen diagnostiziert und zweitens auch chirurgisch entfernt werden können.

Unmittelbar nach Eröffnung der Bauchdecke hat die Entnahme einer Spülzytologie des Abdomens zu erfolgen. Bei palpatorisch unauffälligen Parametrien und Zervix uteri erfolgt die extrafasziale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie.

Wenn präoperativ oder intraoperativ ein klinisch feststellbarer Befall der Zervix uteri vorliegt, soll die radikale Hysterektomie, das heisst die Mitentfernung der

Parametrien, erfolgen. Zwei retrospektive Studien konnten einen Vorteil der radikalen Hysterektomie gegenüber der einfachen Hysterektomie bei klinisch aufgetriebener Zervix nachweisen. Falls nur ein mikroskopischer Befall des Zervikalkanals vorliegt, ist eine radikale Hysterektomie mit Entfernung der Parametrien nicht indiziert.

Der *intraoperative Entscheid zur pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie* richtet sich nach der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen und der Komorbidität der Patientin. Ob die chirurgische Entfernung von kleinen Mikrometastasen zu einer Prognoseverbesserung führt, ist nicht hart belegt und schwierig nachzuweisen, da auch Patientinnen im Stadium I, welche nicht lymphonodektomiert, jedoch aufgrund der vorliegenden Risikofaktoren nachbestrahlt wurden, eine gute Prognose hatten. Andererseits sind die Adenokarzinome des Korpus uteri weniger strahlensensibel als beispielsweise Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri, was für die chirurgische Entfernung von Lymphknotenmetastasen spricht. Schliesslich ist es ein wesentlicher Nutzen der Lymphonodektomie, dass Patientinnen identifiziert werden können, welche aufgrund der Risikofaktoren des Primärtumors einer pelvinen Radiotherapie zugeführt werden müssten, bei negativem Nodalstatus nicht pelvin bestrahlt werden müssen.

Ob die Lymphonodektomie die Prognose verbessert, ist bis heute nicht bewiesen. Retrospektive Studien zeigten einen Überlebensvorteil der Patientinnen, welche lymphonodektomiert wurden. Die Patientinnen mit Lymphonodektomie waren jedoch jünger als die Kontrollgruppe (jüngeres Alter verbessert in multivariaten Analysen die Prognose). Der Entscheid, ob eine Lymphonodektomie durchgeführt werden soll, richtet sich nach den vorliegenden Informationen (Tumorgrading), intraoperativer Beurteilung der Invasionsstiefe und Tumorausdehnung nach Aufschneiden der Gebärmutter oder Schnellschnittuntersuchung.

Bei klassischen Endometriumkarzinomen muss im Stadium IA, G1 und G2, bei welchem die Lymphknotenbeteiligung selten ist (< 4%), die Lymphonodektomie nicht durchgeführt werden. Bei Myome-

triuminvasion unter 50 Prozent der Myometriumdicke (Stadium IB G1) ist in 1,2 bis 5,4 Prozent mit pelvinen und paraortalen Lymphknotenmetastasen zu rechnen, sodass auch auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden kann (siehe *Tabelle 2*).

Ein erhöhtes Risiko für eine extrauterine Ausbreitung der Erkrankung besteht bei Patientinnen mit Typ 2-Endometriumkarzinom, bei welchen ein ausgedehntes intraabdominales Staging inklusive pelviner und paraortalen Lymphonodektomie erfolgen sollte.

### Adjuvante Radiotherapie

Die Indikation einer adjuvanten Radiotherapie, entweder perkutan zur Senkung der Beckenwandrezidive oder als intravaginale Brachytherapie zur Vermeidung von Scheidenstumpfrezidiven, richtet sich nach dem geschätzten Risiko für ein solches Ereignis, wiederum abhängig von der Vollständigkeit der chirurgischen Exploration. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug bei 396 Patientinnen mit Endometriumkarzinom exklusive seröser und hellzelliger Histologie nach extensivem chirurgischem Staging inklusive pelviner und paraortalen Lymphonodektomie im Stadium IA G1 nach alleiniger Chirurgie 100 Prozent. Somit erübrigt sich in dieser Situation eine adjuvante Therapie.

Da die Mehrzahl der Patientinnen mit frühen Endometriumkarzinom-Stadien durch Chirurgie geheilt werden kann, braucht es grosse Studien, um einen zusätzlichen Benefit einer adjuvanten Radiotherapie nachzuweisen. Bis jetzt gibt es lediglich drei randomisierte Studien hierzu.

Die erste Studie an 540 Patientinnen im klinischen Stadium I, das heisst ohne chirurgisches Staging mit Lymphonodektomie, randomisierte nach vaginaler Brachytherapie in einen Arm mit zusätzlicher perkutaner, pelviner Radiotherapie und in einen Beobachtungsarm. Mittels zusätzlicher pelviner Radiotherapie wurden die Vaginal- und Beckenwandrezidive von 6,9 Prozent auf 1,9 Prozent gesenkt, das Fünf-Jahres-Überleben wurde aber nicht verbessert (89 versus 91%). Nur die Subgruppe mit Grad-3-Tumoren und Myometriuminvasion über 50 Prozent zeigte mit pelviner Radiotherapie sowohl eine verbesserte lokale Kontrolle

wie auch ein verbessertes Überleben. Hieraus lässt sich ableiten, dass Patientinnen mit diesen Risikofaktoren, bei welchen keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, von der kombinierten, adjuvanten Radiotherapie profitieren (11). Die zweite randomisierte Studie verglich bei 714 Patientinnen mit mittlerem Risiko, das heisst Grad 1 mit Invasion von mehr als der Hälfte der Myometriumdicke, Grad 2 mit jeglicher Myometriuminvasion und Grad-3-Tumoren mit Myometriuminvasion von weniger als 50 Prozent, die postoperative pelvine Radiotherapie mit exspektativem Vorgehen (8). Eine Lymphonodektomie wurde nicht durchgeführt. Es konnte hier wiederum kein Vorteil einer postoperativen Radiotherapie bezüglich Überleben gezeigt werden (91% Fünf-Jahres-Überleben bei Radiotherapie versus 94% ohne Radiotherapie). Allerdings konnte in der Radiotherapiegruppe die Anzahl der Lokalrezidive gesenkt werden. Das rezidivfreie Überleben betrug für die postoperative Radiotherapie 96 versus 86 Prozent für die exspektative Gruppe. Durch die perkutane Radiotherapie wurden die Fünf-Jahres-Scheidenstumpfrezidivrate von 6,4 auf 1,6 Prozent gesenkt und die Beckenwandrezidivrate von 3,4 auf 2 Prozent. Viele der initial nicht bestrahlten Patientinnen, welche ein lokoregionäres Rezidiv erlitten, konnten durch die nach der Rezidivdiagnose erfolgte Radiotherapie geheilt werden. Die Behandlung verursachte in 2 Prozent schwere Nebenwirkungen, welche meist den Gastrointestinaltrakt betrafen.

Dass sich die Reduktion der lokoregionären Rezidive nicht in einem Überlebensvorteil äussert, veranlasst viele Zentren, beim Stadium I (ausser IC, G3) auf eine adjuvante Radiotherapie zu verzichten, insbesondere, da viele Patientinnen, welche lokoregionär rezidivieren, noch geheilt werden können. Nach Scheidenstumpfrezidiv betrug das Drei-Jahres-Überleben 69 Prozent, nach Beckenwandrezidiv oder Fernmetastasen 13 Prozent, wobei die Überlebensrate bei Patientinnen, welche noch keine Radiotherapie erhalten hatten, besser war als bei bereits bestrahlten Patientinnen.

Die dritte randomisierte Studie zum Stellenwert der postoperativen Radiotherapie prüfte, ob bei Patientinnen, welche

ein volles chirurgisches Staging mit Lymphonodektomie hatten, die adjuvante externe Bestrahlung des kleinen Beckens bei den Stadien IB, IC, IIA und IIB (okkult) eine weitere Verbesserung der an sich guten Prognose dieser Krankheitsstadien bringt (13). Bei diesen 392 Frauen mit Lymphonodektomie zeigte sich eine Reduktion der pelvinen Rezidive in einer Subgruppe mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie Lymphangiosis carcinomatosa, schlechtem Differenzierungsgrad (G2 oder G3) und Infiltration des äusseren Myometriumdrittels. Es konnte eine High-Intermediate-Risk-Gruppe definiert werden, in welcher die adjuvante Radiotherapie die Lokalrezidivrate um 19 Prozent senkt. Hierzu gehören Patientinnen mit allen drei oben genannten Risikofaktoren, Patientinnen über 49 Jahre mit zwei und über 69-jährige Patientinnen mit einem der Risikofaktoren. Bei Patientinnen, die nicht zu diesen Risikoklassen gehören, senkte die adjuvante Radiotherapie die Lokalrezidivrate nur um 4 Prozent, was nicht signifikant war. Das Vier-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich nicht.

Offen bleibt, ob nicht die alleinige vaginale Brachytherapie zu einer ähnlichen Reduktion der Lokalrezidivrate wie die pelvine Radiotherapie geführt hätte, da 13 der 18 beobachteten Lokalrezidive auf den Vaginalstumpf beschränkt waren.

Die *postoperative vaginale Brachytherapie* kann die Lokalrezidivrate im Scheidenstumpf reduzieren und ist eine nebenwirkungsarme Therapieform, welche im deutschsprachigen Raum grosszügig indiziert wird. Die Komplikationsrate der alleinigen vaginalen Brachytherapie wird mit 1,4 Prozent angegeben und besteht meist aus chronischer Diarrhö. Bei Patientinnen im Stadium IA konnte die vaginale Rezidivrate von 3,4 auf 0 Prozent gesenkt werden und beim Stadium IB von 8,3 auf 4,3 Prozent. Es stellt sich jedoch die Frage, welche Patientinnengruppe diese adjuvante Therapie nicht benötigt. Aufgrund der vorliegenden Daten profitieren solche mit Stadium-IA- und -G1-Endometriumkarzinomen nicht von einer adjuvanten Brachytherapie, solche mit -G3-Karzinomen jedoch deutlich. Bei positiven pelvinen Lymphknoten resultierte die *perkutanen Radiotherapie* in einem Fünf-Jahres-Überleben von 68 Pro-

Tabelle 4:

**Therapieempfehlungen zur adjuvanten Radiotherapie beim auf den Uterus beschränkten klassischen Endometriumkarzinom**

Stadium	Grading	Lymphonodektomie empfohlen*	geschätztes 5-Jahres-Überleben	geschätzte lokoregionäre 5-Jahres-Rezidivrate	adjuvante Radiotherapie
IA	G1	nein	94–100%	0%	nein
	G2	nein	89–100%	0%	nein
	G3	pelvin	83–100%	7%–25%**	NO/NX: vRT
IB	G1	nein	92%	2,5%	nein
	G2	pelvin	87%	5%	NO/NX: vRT
	G3	pelvin + paraaortal	74–76%	10–18%	NO: vRT NX: pRT+vRT
IC	G1	pelvin + paraaortal	87–91%	7–10%	NO: vRT*** NX: pRT+vRT
	G2	pelvin + paraaortal	81–84%	11–13%	NO: vRT*** NX: pRT+vRT
	G3	pelvin + paraaortal	58–68%	14–33%	NO: vRT NX: pRT+vRT

**Erklärungen:**

pRT = pelvine Radiotherapie, vRT = vaginale Brachytherapie, NX = Nodalstatus unbekannt  
 \* Viele Zentren lehnen bei nicht erwiesenem Überlebensvorteil die Lymphonodektomie im Stadium I (ausser bei IC, G3) ab.  
 \*\* Zu wenige Fälle ohne adjuvante Therapie für klare Aussage.  
 \*\*\* Indikation der vaginalen Brachytherapie bei Stadium I, G1 und G2 umstritten.

zent, jedoch von nur 26 bis 47 Prozent bei positiven paraaortalen Lymphknoten. Somit empfehlen die meisten Autoren eine adjuvante perkutane Radiotherapie bei metastatisch befallenen Lymphknoten.

**Hormontherapie in fortgeschrittenen oder rezidivierenden Stadien**

Das klassische Endometriumkarzinom (Typ 1) gilt als hormonsensitiver Tumor. Unglücklicherweise sind es jedoch gerade die wenig differenzierten und somit Hormonrezeptor-negativen Endometriumkarzinome, welche rezidivieren, sodass in dieser Situation von der Hormontherapie wenig Nutzen erwartet werden kann. Das Vorhandensein des Progesteronrezeptors korreliert mit dem klinischen Ansprechen auf eine Gestagentherapie. 71 Prozent der Progesteronrezeptor-positiven Tumoren sprechen auf die Gestagentherapie an, jedoch nur 10 Prozent der Progesteronrezeptor-negativen. Tamoxifen in einer täglichen Dosierung von 40 mg zeigte in prospektiven Studien eine niedrigere Ansprechrates (10%).

Praktisch verwendet werden Medroxyprogesteron-Azetat (MPA) in einer Dosierung von 200 mg/Tag per os (oder 1000 mg/Woche i.m.), Megestrol-Azetat (160 mg/Tag) oder Hydroxyprogesteron-

Caproat (1000 bis 3000 mg/Woche i.m.). Die orale Applikationsform scheint genauso effizient zu sein wie die parenterale und ist daher zu bevorzugen.

**Adjuvante Hormontherapie**

Die adjuvante Hormontherapie erbrachte enttäuschende Resultate beim frühen Endometriumkarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Vier randomisierte Studien mit 2798 Patientinnen konnten keinen Überlebensvorteil der adjuvanten Gestagentherapie zeigen. Interessanterweise war die Todesrate aufgrund interkurrenter Krankheit in der mit Gestagen therapierten Gruppe höher, was auf die Bedeutung thromboembolischer Nebenwirkungen der Gestagentherapie hinweist.

**Chemotherapie in fortgeschrittenen oder rezidivierenden Stadien**

Bisher wurden über 28 Zytostatika als Monotherapeutika beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom evaluiert, wobei sich Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Vincristin und 5-Fluorouracil in klinischen Studien als die wirksamsten herausstellten. Von diesen sind die Anthrazykline und Platinsalze die am besten untersuchten. *Doxorubicin* wurde in einer Dosierung von 5 bis 60 mg/m<sup>2</sup> an 300 Chemo-

therapie-naiven Patientinnen untersucht und zeigte eine Ansprechrates von durchschnittlich 26 Prozent.

50 bis 60 mg/m<sup>2</sup> *Cisplatin* alle drei Wochen konnte ein Ansprechen in 23 Prozent von 74 Chemotherapie-naiven Patientinnen bewirken.

Monotherapeutika, welche nach vorangegangener Chemotherapie noch Ansprechrates zwischen 15 und 37 Prozent zeigen, sind *Ifosfamid* und *Paclitaxel*. *Paclitaxel* ist die einzige Substanz, welche bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen in mehreren Studien eine erneute Ansprechrates von über 20 Prozent zeigen konnte. Es scheint, dass auch beim Endometriumkarzinom keine klinische Kreuzresistenz zwischen *Paclitaxel* und *Cisplatin* vorliegt, was diese Substanz für die First-line-Kombinationstherapie besonders interessant macht.

Zwei randomisierte Studien konnten zeigen, dass die Kombination von *Cisplatin* mit *Doxorubicin* einen Vorteil bezüglich der Ansprechrates (43 bis 46,1% versus 17 bis 27%) und dem progressionsfreien Überleben (5,4 versus 3,9 Monate), jedoch nicht bezüglich dem Gesamtüberleben (8,8 versus 9,2 Monate) bringt. Somit lag es nahe, die Kombination der drei wirksamsten Substanzen zu prüfen. Die Dreierkombination *Doxorubicin*, *Cisplatin* plus *Paclitaxel* wurde mit der Zwei-

erkombination Doxorubicin plus Cisplatin an 263 Patientinnen randomisiert verglichen, wobei die Dreierkombination mit Granulozyten-stimulierenden Faktoren verabreicht wurde. Die Dreierkombination zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate (57 versus 34%), ein längeres progressionsfreies Überleben (8,3 versus 5,3 Monate) und ein signifikant längeres Gesamtüberleben (15,3 versus 12,3 Monate). Dies ist die erste Studie, die einen Überlebensvorteil einer Kombinations-Chemotherapie aufzeigen konnte. Ob der gleiche Überlebensvorteil mit der sequenziellen Gabe dieser drei aktivsten Substanzen erreicht werden könnte, ist unklar.

Sowohl Doxorubicin/Cisplatin wie auch Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel sind relativ aggressive Chemotherapieschemata, die oft von älteren Patientinnen, welche die Mehrheit der Endometriumkarzinom-Patientinnen ausmachen, schlecht vertragen werden. Mehrere Phase-II-Studien zeigten eine hohe Ansprechrate von 60 bis 70 Prozent der Kombinationschemotherapie Paclitaxel/Carboplatin, wobei die Verträglichkeit höher zu sein scheint als bei genannten anthrazyklinhaltigen Schemata. Deshalb wird in vielen Zentren bei Bedenken bezüglich Verträglichkeit Paclitaxel/Carboplatin eingesetzt, obwohl die Studie, welche Paclitaxel/Carboplatin mit Paclitaxel/Cisplatin/Doxorubicin direkt vergleicht, noch läuft.

### Adjuvante Chemotherapie

Dass eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom mit hohem Rezidivrisiko eine Verlängerung des Überlebens herbeiführen kann, wurde erstmals mit der Kombinationschemotherapie Cisplatin plus Doxorubicin gezeigt. In der randomisierten, zehn Jahre dauernden GOG-Studie #122, welche 422 Patientinnen im Stadium III und IV mit Resttumor nach Operation unter 2 cm einschloss, erhielten 190 Patientinnen Cisplatin/Doxorubicin und 198 Patientinnen die postoperative Ganzabdomenbestrahlung mit zusätzlichem Boost auf das Becken oder paraaortal, falls die Lymphknoten befallen waren. Es zeigte sich sowohl im Stadium III wie auch IV ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Chemotherapiearm. Auch das Gesamtüberleben war nach einer

medianen Nachkontrollzeit von fünf Jahren im Chemotherapiearm signifikant länger. Die Chemotherapie vermochte vor allem Rezidive ausserhalb des Beckens zu verhindern. Somit ist nachgewiesen, dass diese adjuvante Chemotherapie bei Endometriumkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko einen Nutzen bringt. Die Frage bleibt jedoch, wie genau ein hohes Risiko für ein extrapelvines Rezidiv identifiziert werden kann, damit die Patientin von einer solchen aggressiven Chemotherapie profitiert. Eine Patientinnen-gruppe mit einem hohen Risiko eines extrapelvines Rezidivs ist sicherlich jene mit serösen Endometriumkarzinomen. Dieses scheint sich biologisch wie ein Ovarialkarzinom zu verhalten; die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen im Stadium I zwischen 44 und 66 Prozent. Sogar bei fehlender Invasion (chirurgisches Stadium IA) werden Fünf-Jahres-Überlebensraten von nur 57 Prozent bei serösen Endometriumkarzinomen beschrieben. Da die meisten Rezidive dieses histologischen Typs extrapelvin auftreten, sind Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen sicherlich eine Hochrisikogruppe, welche von einer adjuvanten Kombinationschemotherapie profitieren könnte. ▲

PD Dr. med. Mathias K. Fehr  
Leitender Arzt  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital  
8091 Zürich

Quellen:

1. Obermair A, Jirecek S, Leotolder S. Epidemiologische Hinweise auf die Bedeutung von Hormonen in der Karzinogenese. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1998; 38: 73–79.
2. Shimizu Y, Umezawa S, Sakurai S, Utsugi K, Kato T, Kobayashi Y, Katase K, Hasumi K. Abstract #1879, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 468.
3. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shepherd J, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1998; 3: 35–61.
4. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *Int J Gynecology Obstet* 2003; 83 S1: 79–118.
5. Bronz L, Dreher E, Almendral A, Studer A, Haller U. Guideline for the diagnosis of postmenopausal bleeding. PMPB Working Group of the SGGG. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*. 2000; 40: 71–79.
6. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasono-

graphy of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter Study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488–1494.

7. Dreher E, Bronz L, Eggimann T, Maurer F, Munz E, Haller U. Guideline: Abklärung von perimenopausalen Blutungsstörungen. *Schweiz Ärztezeitung* 2004; 85(4): 169–181.
8. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
9. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamini HK, Figge DC, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 264–268.
10. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecology and Obstetrics* 2000; 70: 209–262.
11. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29–33.
12. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419–427.
13. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. 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: 744–751.
14. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2159–2166.

### Die Behandlungsoptionen im Resümee

Die operative Therapie mit pathologischem Staging ist Therapie der Wahl. Bei prä- und intraoperativ fehlenden extraterinen Metastasen und niedrigem Risiko einer nodalen Metastasierung kann auf die Lymphonodektomie verzichtet werden. Bei bestehendem Risiko für eine nodale Metastasierung soll die pelvine und gegebenenfalls paraaortale Lymphonodektomie erfolgen, um bei fehlender nodaler Metastasierung auf die pelvine Radiotherapie verzichten zu können. In den letzten Jahren konnte einerseits gezeigt werden, dass eine intensive Chemotherapie in der metastasierten Situation das Überleben verlängern kann, andererseits, dass eine adjuvant durchgeführte Chemotherapie ein hohes Rezidivrisiko zu senken vermag.