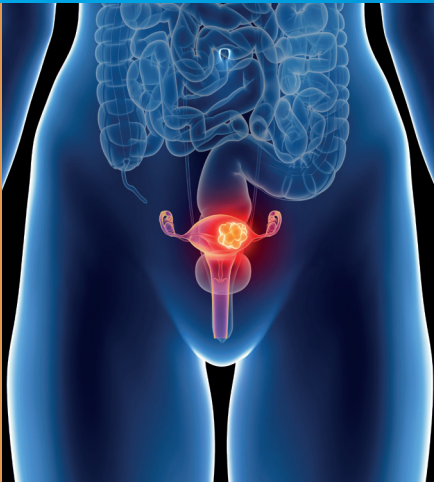


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Malignome des Corpus uteri

4. Auflage 2022

D. Mayr (Hg.)

Editorial Board:

D.-M. Burgmann, I. Himsl, M. Kolben



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Malignome des Corpus uteri

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochentumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Mammakarzinome
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Malignome des Corpus uteri

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Doris Mayr
Pathologisches Institut der
Ludwig-Maximilians-Universität
Thalkirchner Straße 36
D-80337 München

Editorial Board:

Dr. med. D.-M. Burgmann, Dr. med. I. Himsi,
Prof. Dr. med. M. Kolben

4. überarbeitete Auflage 2022

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-392-8

© 2022 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:
© SciePro/Shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Projektgruppen (PG) des Tumorzentrums München (TZM) sind Zusammenschlüsse von engagierten und interessierten Experten aus Klinik und Praxis, deren gemeinsames Ziel es ist, durch einen stetigen interdisziplinären Austausch sowie eine konsequente Beschäftigung mit den neuesten wissenschaftlichen Aspekten aktuelle Standards für alle Bereiche der PatientInnenbetreuung zusammenzutragen.

Anfang 2020 wurde mir die Ehre zuteil, die Leitung der PG Uterus zu übernehmen. Mit großer Begeisterung stürzten wir uns alle in die Arbeit und mit noch größerem Erstaunen darf ich heute feststellen, dass es uns in kurzer Zeit gelungen ist, zu einer großen, aktuell 48 Mitglieder starken, sehr effektiven, äußerst angenehmen und tatkräftigen Gruppe zu wachsen. Die neue Auflage des Manuals Uterus war neben zahlreichen anderen Fortbildungs- und Austauschrunden unser wichtigstes Projekt. Dass wir dies nun trotz der schwierigen Bedingungen der letzten eineinhalb Jahre geschafft haben, macht mich sehr, sehr stolz! Das Manual Uterus 2022 wurde von den Kapitelverantwortlichen und ihren Co-Autoren komplett überarbeitet, ganz überwiegend vollständig neu geschrieben und dem modernen Aufbau anderer Manuale angepasst. Aufgrund der anhaltenden Pandemiesituation musste die Vorstellung des Manuals auf 2022 verschoben werden.

Gelungen ist dies alles nur, da unsere Gruppe mit größtem Engagement, Diskussionswillen, Bereitschaft zu lehren und zu lernen und, ich hoffe auch, Spaß und Freude so ausgezeichnet zusammengearbeitet hat. Dafür möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken!

Mein Dank gilt natürlich auch Herrn Prof. Nüßler und seinem Team, die sowohl in der Organisation der PG-Treffen als auch bei der Manualvorstellung Großartiges geleistet haben. Sie waren für alles und zu jeder Zeit erreichbar und unterstützten uns in allen Belangen.

Ebenfalls herzlichen Dank an Herrn Meidenbauer und Herrn Martin vom Zuckschwerdt Verlag, die uns bei der Fertigstellung perfekt betreut haben. Zum Schluss lassen Sie mich nicht vergessen zu erwähnen, dass natürlich auch die Unterstützung der Industrie unabdingbar für die Produktion des neuen Manuals ist.

Wir alle hoffen, dass es uns gelungen ist, mit diesem neuen Manual ein übersichtliches, handliches Werk zu liefern, das Ihnen allen in Ihrem beruflichen Alltag hilfreich ist, und sich somit auch die Versorgung aller PatientInnen immer noch weiter verbessert!

Prof. Dr. Doris Mayr
Leiterin der Projektgruppe Uterus

Inhalt

Epidemiologie

<i>M. Rottmann, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	1
Epidemiologische Kenngrößen	1
Prognosefaktoren	2
Survival	5
Fazit	12

Früherkennung und prätherapeutische Diagnostik

<i>D.-M. Burgmann, C. Höß</i>	14
Früherkennung des Endometriumkarzinoms	14
Risikofaktoren	15
Protektive Faktoren:	16
Prätherapeutische Diagnostik	16

Bildgebende Diagnostik

<i>V. Koliogiannis, M. Brandlhuber</i>	24
Einführung	24
Bildgebung des Endometriumkarzinoms	24
Magnetresonanztomografie (MRT)	24
Computertomografie (CT)	28
PET/MRT	29
Bildgebung des Uterussarkoms	29
Magnetresonanztomografie	29
Computertomografie	29
Abbildungen	30

Histopathologie

<i>E. Schmoeckel, M. Pölcher, D. Mayr</i>	33
Endometriumkarzinome	33
Allgemeine Richtlinien zur Bearbeitung von Endometriumkarzinomen	33
Vorläuferläsionen	35
Tumortypisierung und Klassifikation der Endometriumkarzinome	36
Praktisches Vorgehen/Einsatz der Tests	44
Mesenchymale uterine Tumoren	44
Allgemeine Richtlinien zur Bearbeitung von uterinen Sarkomen	44
Leiomyomatöse Neoplasien	45
Anhang 1: WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri (2020)	52
Anhang 2: TNM- und FIGO-Klassifikation für Karzinome und Karzinosarkome des Endometriums	53
Anhang 3: TNM- und FIGO-Klassifikation für uterine Sarkome	55

Therapie der Endometriumhyperplasie

<i>I. Himsi, A. Burges, B. Löhns, F. Trillsch, T. Weissenbacher</i>	60
Endometriumhyperplasie ohne Atypien	60
Atypische Endometriumhyperplasie	61

Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms

<i>F. Trillsch, A. Burges, D.-M. Burgmann, B. Löhrrs, C. Scholz, T. Weissenbacher</i>	64
Ausgangssituation	64
Prätherapeutische Diagnostik	65
Konservative Therapieansätze	65
Fazit	67

Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

<i>A. Burges, C. Anthuber, D.-M. Burgmann, D. Dian, I. Himsl, C. Höß, M. Kolben, B. Löhrrs, M. Pölcher, C. Scholz, F. Trillsch, T. Weissenbacher</i>	69
Operationszugang	69
Operatives Vorgehen in besonderen Fällen	70
Lymphonodektomie (LNE)	71
Bedeutung der Sentinel-Lymphknotenentfernung	73

Uterussarkome

<i>C. Scholz, C. Anthuber, A. Burges, D. Dian, S. Fürst, T. Weissenbacher</i>	75
Tumorbiologie bestimmt Prognose und Therapie	75
Risikofaktoren	75
Low- vs. high-grade endometriales Stromasarkom (ESS)	77
Fazit	78

Radioonkologische Behandlung

<i>S. Corradini, S. Dewes, P. Schaffer, H. Sommer, L. Schüttrumpf</i>	81
Alleinige radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms	81
Indikation	82
Technik	82
Brachytherapie	82
Perkutane Strahlentherapie	85
Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms	86
Randomisierte Studien	86
Indikation	90
Technik	92
Vaginale Brachytherapie	92
Radiotherapie der Uterussarkome	92

Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms und uteriner Sarkome

<i>S. Fürst, V. Aivasova-Fuchs</i>	97
Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms	97
Risikoklassifikation	98
Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms	98
Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms	99
Zusammenfassung	99
Adjuvante medikamentöse Therapie der uterinen Sarkome	100
Karzinom Sarkome des Uterus	100
Uterine Leiomyosarkome	100
Low-grade endometriale Stromasarkome (LG-ESS)	100
High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS) und undifferenzierte uterine Sarkome	101
Uterine Adenosarkome	101
Fazit	102

Therapie in der Rezidiv- und Palliativsituation

<i>C. Höß, V. Aivazova-Fuchs, S. Fürst</i>	104
Adenokarzinom des Uterus	104
Klinisches Bild	105
Diagnostik	105
Therapie	106
Vaginales/zentrales/lokoregionäres Rezidiv	106
Systemische Therapiemöglichkeiten	109
Uterine Karzinosarkome	117
Therapie in der rezidierten/metastasierten Situation	118
Uterine Sarkome	119
Uterus-Leiomyosarkom	120
Systemische Therapieoptionen für die Erstlinientherapie des metastasierten Leiomyosarkoms	121
Alternativen und Folgelinien-Therapieoptionen	123
Endokrine Therapie	126
Niedriggradiges endometriales Stromasarkom (LG-ESS)	126
Hochgradiges endometriales Stromasarkom (HG-ESS) und undifferenziertes Uterussarkom (UUS)	128
Uterustumor, der einem ovariellen Keimstrangtumor ähnelt (UTROSCT)	128
Adenosarkom	128
Fazit	130

Nachsorge

<i>H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs</i>	136
Zwischenanamnese	137
Körperliche Untersuchung	137
Sonografie	137
Weitere Nachsorgemaßnahmen	137
Psychosoziale Situation	138
Rehabilitation	138
Rehabilitationsspezifische Anamnese und Nachsorgediagnostik	139
Festlegung der Rehabilitationsziele	139
Rehabilitationsspezifische Therapie	140
Sozialtherapeutische Betreuung	142
Psychoonkologische Begleitung	142
Edukative Therapieziele	142
Nachsorge nach Strahlentherapie	143
Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender	144

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	146
---	-----

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	149
---	-----

**Zugriff auf alle neuen
Manuale**

**Einfach Suchen, Lesen,
Bearbeiten**

**Video-Aufzeichnung
der letzten Symposien**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Manuale Online

Hier geht es zum [Portalguide](#), der die Funktionen von Manuale Online erklärt. Sie finden ihn auch im Menü unter „Themen“. In der mobilen Version finden Sie das Menü rechts oben, dargestellt durch drei horizontale schwarze Balken.

Datenbank für interdisziplinäre Projektgruppen

Manuale Online ist die Datenbank des Zuckschwerdt Verlags für Hämatologen und Onkologen des Tumorzentrums München. Sie dient der Erstellung, Verwaltung und Publikation der Blauen Manuale.

- Manuale Online ermöglicht den Projektgruppen des TZM
- sich untereinander zu verbinden
 - Online und Offline Nachschlagen, Lesen und Bearbeiten
 - Hohe Aktualität

Mit Manuale Online können Anwender ihre Inhalte gemeinsam erstellen, verwalten, publizieren.

Manuale Online bietet

- einen einheitlichen Zugang auf sämtliche Inhalte aller neuen Manuale
- Suchmöglichkeiten nach Band, Artikel, Verfasser, Schlagwort
- Ausdruck-Funktionen
- Download-Optionen auf den eigenen Rechner



LOGIN
Sie sind als Benutzer Testzugang
eingeloggt.

[Abmelden](#)

► Zugang über die TZM-Website:
[www.tumorzentrum-muenchen.de/
aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)
direkt: www.blaue-manuale.de

Epidemiologie

M. Rottmann, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

Inzidenz • altersspezifische Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Gesamtüberleben • relatives Überleben • Zeit bis Progression • Trendanalyse

Epidemiologische Kenngrößen

Mit einer Inzidenz von 8,7 pro 100 000 pro Jahr ist das Endometriumkarzinom weltweit der sechsthäufigste bösartige Tumor der Frau. Die sogenannten „more developed countries“ sind hierbei deutlich stärker betroffen als die „less developed countries“ [1]. In Deutschland ist das Endometriumkarzinom der fünfthäufigste Tumor der Frau [2]. Tabelle 1 zeigt Daten zu Inzidenz, Mortalität und Survival des Tumorregisters München im Vergleich mit Deutschland und ausgewählten Regionen der Welt [1, 2, 3].

Inzidenz

fünfthäufigster Tumor der Frau

Tabelle 1 Inzidenz, Mortalität und Survival im Vergleich (1–3)

	Inzidenz (pro 100 000)			Mortalität (pro 100 000)			Survival (relativ)	
	roh	ES*	WS*	roh	ES*	WS*	5 Jahre	10 Jahre
Tumorregister München (TRM)	23,1	15,8	11,2	8,0	4,1	2,6	84	80
Deutschland (RKI)	26,6	16,5		6,2	3,0		78	74
Welt			8,7			1,8		
Nordamerika	36,7		21,1	6,9		3,1		
Europa	33,6		16,6	7,7		2,9		
Lateinamerika	10,0		8,2	2,6		2,0		
Asien	7,4		6,0	1,8		1,4		
Afrika	2,1		3,5	0,6		1,0		

* ES: altersstandardisiert nach Europastandard, WS: altersstandardisiert nach Weltstandard. Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlichem Bevölkerungsaufbau der Länder nicht vergleichbar. Daher werden diese in altersstandardisierte Raten umgerechnet und beziehen sich somit auf 100 000 Personen einer zugrundeliegenden Standardbevölkerung.

Welt: C54, 2020 (WHO 2020); RKI: C54/55, 2016 (RKI 2019); TRM: C54, 2016; Survival: 2010–2019 (TRM 2021)

Das Tumorregister München (TRM) erfasst bevölkerungsbezogen Diagnosen von Patientinnen und Patienten im Einzugsgebiet von Oberbayern (mit Stadt und

wenig Änderungen im zeitlichen Verlauf

Landkreis Landshut, insgesamt 4,9 Mio. Einwohner) [3]. Die folgenden Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf Patientinnen, die im Zeitraum von 2010 bis 2019 mit einem Endometriumkarzinom diagnostiziert wurden und ihren Wohnsitz im Einzugsgebiet des TRM haben (n=5518). Im zeitlichen Verlauf zeigen sich wenig Änderungen in den Inzidenz- und Mortalitätsraten (siehe Abbildung 1).

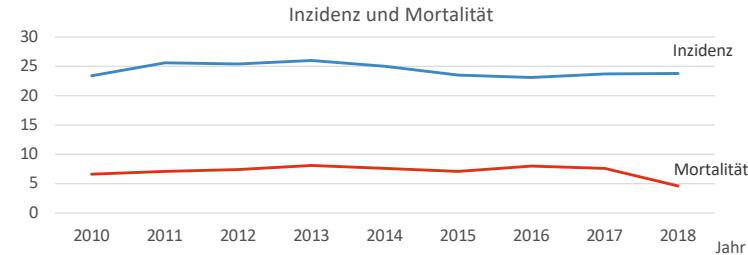


Abbildung 1 Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Prognosefaktoren

altersspezifische Inzidenz

Die rohe Inzidenz von 23,1 pro 100 000 Einwohnern variiert altersspezifisch mit einem starken Anstieg ab dem Alter von 45 Jahren bis zu höchsten Werten von knapp 80 pro 100 000 in der Altersgruppe der 75 bis 79-Jährigen (siehe Abbildung 2). Von der altersspezifischen Inzidenz (rote Linie) ist die ebenfalls dargestellte Altersverteilung der Patientinnen (rote Balken) mit der höchsten Häufigkeit in der Gruppe der 70- bis 74-Jährigen zu unterscheiden. Das mittlere bzw. mediane Alter der Patientinnen mit einem im Zeitraum von 2010 bis 2019 diagnostizierten Endometriumkarzinom beträgt 68,2 bzw. 69,2 Jahre.

Alter

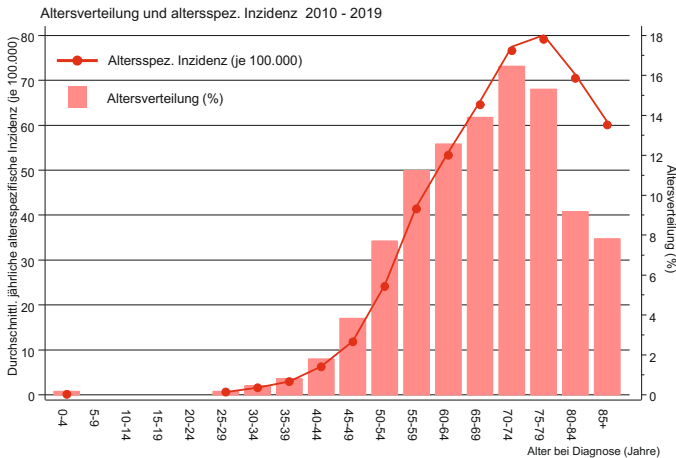


Abbildung 2 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz

Im Vergleich der Diagnosejahre 2010–2014 mit 2015–2019 ist das mittlere Alter von 68,7 auf 67,7 bzw. der Median von 70,0 auf 68,3 gesunken. Dies ist auch erkennbar an

einer Erhöhung des prozentualen Anteils in den Altersgruppen der Patientinnen unter 70 Jahren (siehe Tabelle 2). In der altersspezifischen Inzidenz zeigen sich bei den jüngeren Patientinnen jedoch nur wenige Änderungen über die Jahre (nicht dargestellt).

Tabelle 2 Alter nach Zeitraum der Diagnose (2010–2014, n=2837 und 2015–2019, n=2681)

Alter	2010–2014 %	2015–2019 %
<50	5,9	6,5
50–59	17,6	20,6
60–69	26,5	27,8
70–79	34,2	30,8
80–89	14,4	13,1
>=90	1,5	1,4
	100	100

88,3 % der Patientinnen werden mit einem endometrioiden Typ-I-Karzinom diagnostiziert, 11,7 % mit einem nicht-endometrioiden Typ-II-Karzinom (seröses Karzinom, Klarzellkarzinom, Karzinosarkom) (siehe Tabelle 3). Über 75 % aller Endometriumkarzinome werden in Stadium FIGO I diagnostiziert. Typ II-Karzinome sind sehr viel häufiger als Typ-I-Karzinome bereits bei Diagnosestellung metastasiert (siehe Abbildung 3).

Typ I und Typ II

FIGO

Tabelle 3 FIGO und Typ (n=5518)

FIGO	n	%
IA	2681	50,5
IB	1312	24,7
II	334	6,3
IIIA	138	2,6
IIIB	97	1,8
IIIC1	344	6,5
IIIC2	41	0,8
IVA	29	0,6
IVB	338	6,4
k.A.	204	13,9
Typ	n	%
Typ I	4807	88,3
Typ II	639	11,7
k.A.	72	1,3

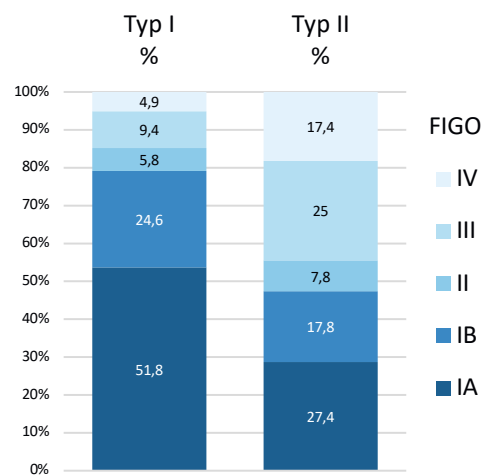


Abbildung 3 FIGO nach Typ I (n=4807) und Typ II (n=639)

Verteilung der
Prognosefaktoren

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Prognosefaktoren Lymphknotenbefall (N+), Fernmetastase bei Diagnose (M1), Grading (G3), Lymphgefäßinvasion (L1) und Tumormorrest (R1) nach pT (operierte Typ-I-Karzinome).

Tabelle 4 Prognosefaktoren nach pT (n=3913, Typ I, operiert)

pT	n	%	N+ %	M1 %	G3 %	R1 %	L1 %
1a	2062	52,6	0,9	0,1	8,7	1,9	0,1
1b	1182	30,2	8,3	1,6	18,3	15,0	0,8
2	322	8,2	21,0	4,7	26,5	23,3	4,1
3	324	8,3	37,7	24,4	48,8	41,0	20,9
4	23	0,6	56,0	44,0	41,0	44,0	16,0

N+ = Lymphknotenbefall; M1 = primäre Fernmetastase; G3=Grading G3; L1=Lymphgefäßinvasion; R1=Residualtumor

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Therapie nach Risikogruppe (Einteilung nach [4]).

Therapie nach
Risikogruppe

Tabelle 5 Therapie nach Risikogruppe (n=4262*)

Risiko			OP	davon			Sonst.
	n	%		mit RT	mit CT	mit RCT	
low	1839	43,2	100	8,8	0	0	0
low intermediate	727	17,1	100	72,8	0,4	0,3	0
high intermediate	268	6,3	98,5	68,9	0,4	4,2	1,5
high	1120	26,3	95,5	52,4	9,7	17,2	4,5
advanced/M1	308	7,2	71,1	17,4	38,8	15,5	28,9

RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie; RCT: Radiotherapie + Chemotherapie
 * nur nicht-synchrone Ersttumoren, ohne n=155 Patientinnen, bei denen wegen fehlender Angaben keine Einteilung in eine Risikogruppe vorgenommen werden konnte.

Survival

Bei den folgenden Berechnungen zum Survival werden nur nicht-synchrone Ersttumoren, also Endometriumkarzinome, die als erste und alleinige maligne Erkrankung auftreten, berücksichtigt (n=4417). Abbildung 4 zeigt erwartetes, relatives und Gesamtüberleben für alle Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Das relative Überleben (relative survival RS) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben und berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben/overall survival OS) und erwartetem Überleben.

erwartetes Überleben

relatives Überleben

OS und RS

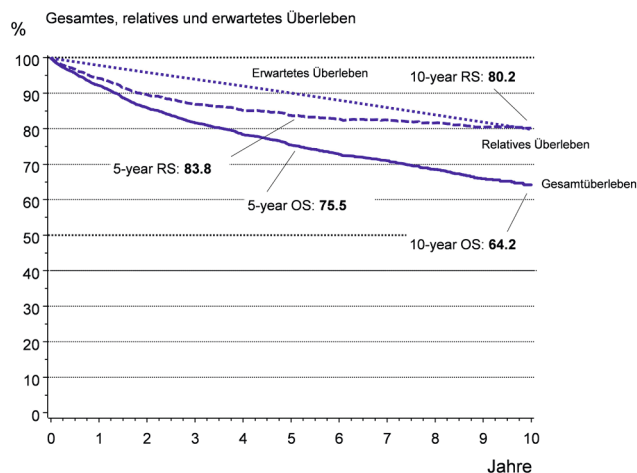


Abbildung 4 Gesamtes, relatives und erwartetes Überleben (n=4417)

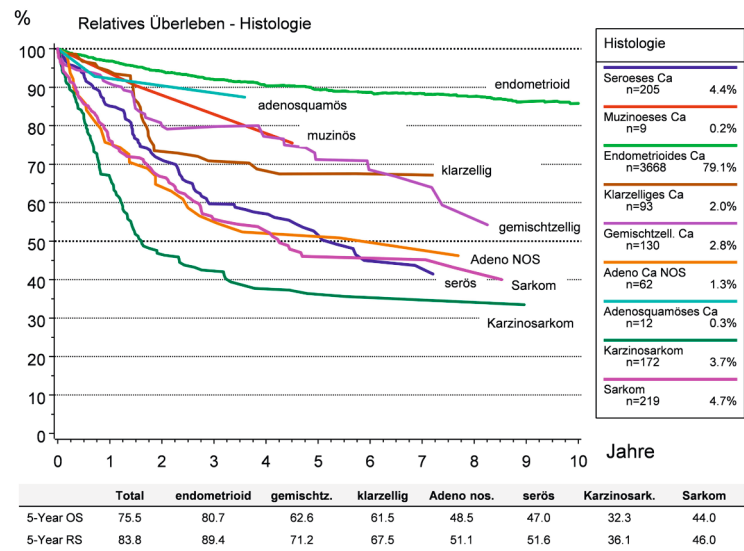


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie (n=4636, mit Sarkomen)

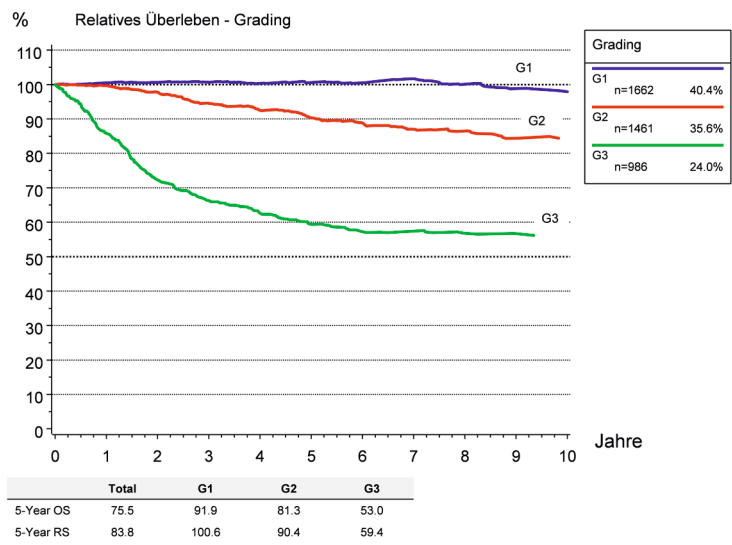


Abbildung 6 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading (operierte Patientinnen, n=4157)

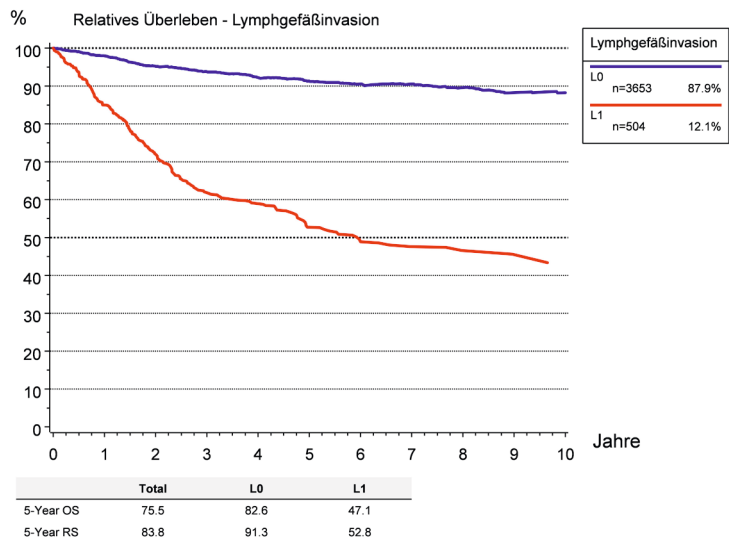


Abbildung 7 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion (operierte Patientinnen, n=4157)

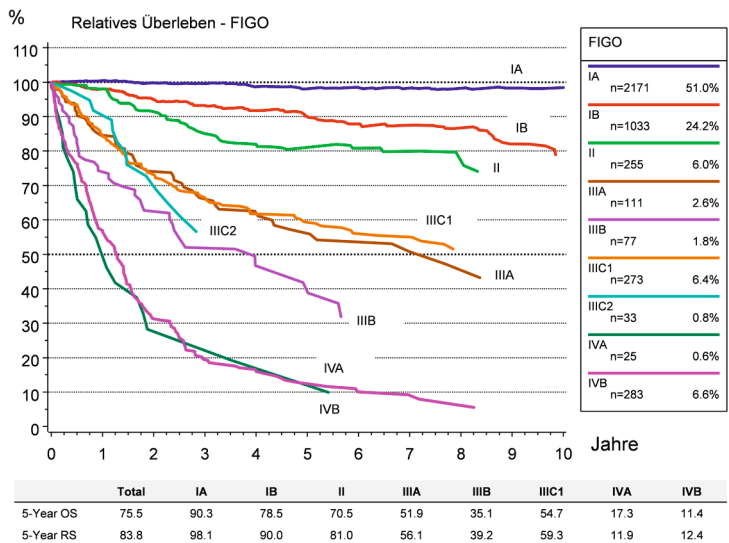


Abbildung 8 Relatives Überleben in Abhängigkeit von FIGO (n=4417)

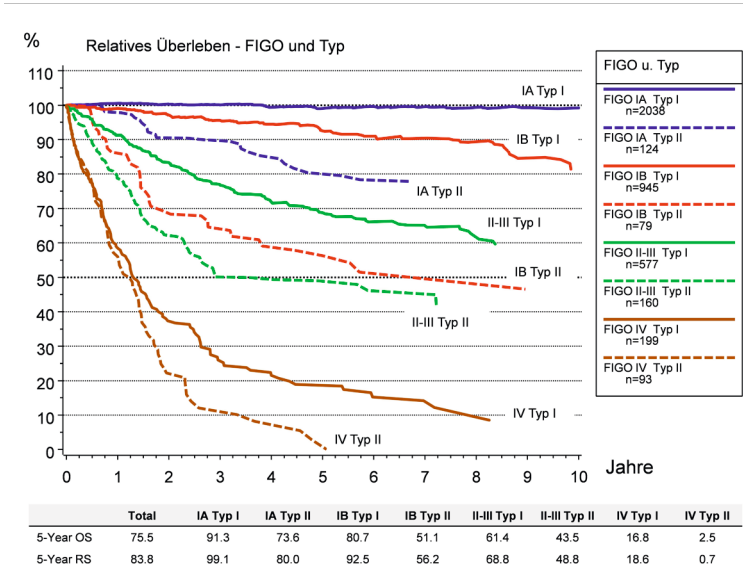


Abbildung 9 Relatives Überleben in Abhängigkeit von FIGO und Typ (n=4417)

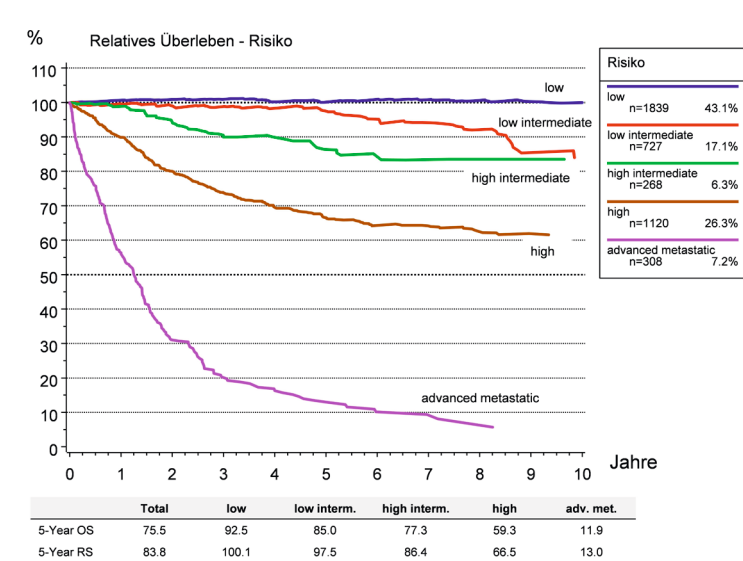


Abbildung 10 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Risiko (n=4417)

Überleben nach
Risikogruppe

Abbildung 10 zeigt das relative Überleben nach Risikogruppe. Das relative 5-Jahres-Überleben für Patientinnen in der Low-risk-Gruppe beträgt 100,1. Dies bedeutet, dass diese Patientinnen ein 5-Jahres-Überleben besitzen, das dem erwarteten Überleben einer (dem Alter und Geschlecht identischen) Bevölkerungsgruppe ohne Endometriumkarzinom entspricht.

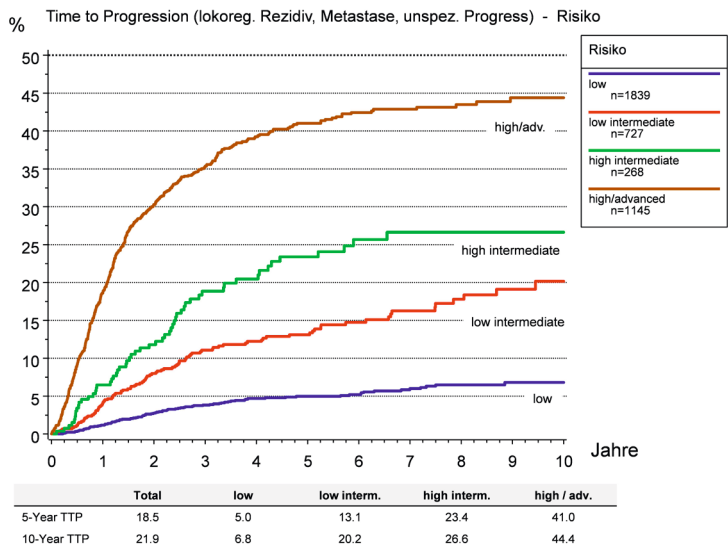


Abbildung 11 Zeit bis Progression (TTP, cumulative incidence) in Abhängigkeit vom Risiko (M0, n=3979)

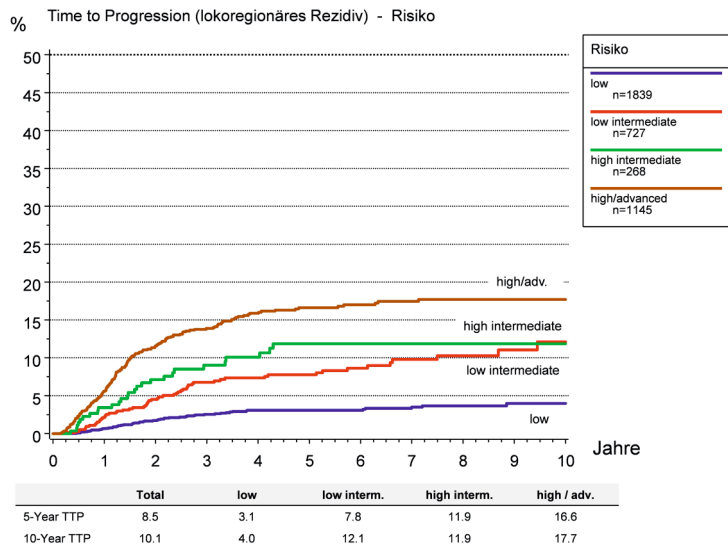


Abbildung 12 Zeit bis lokoregionäres Rezidiv (TTP, cumulative incidence) in Abhängigkeit vom Risiko (M0, n=3979)

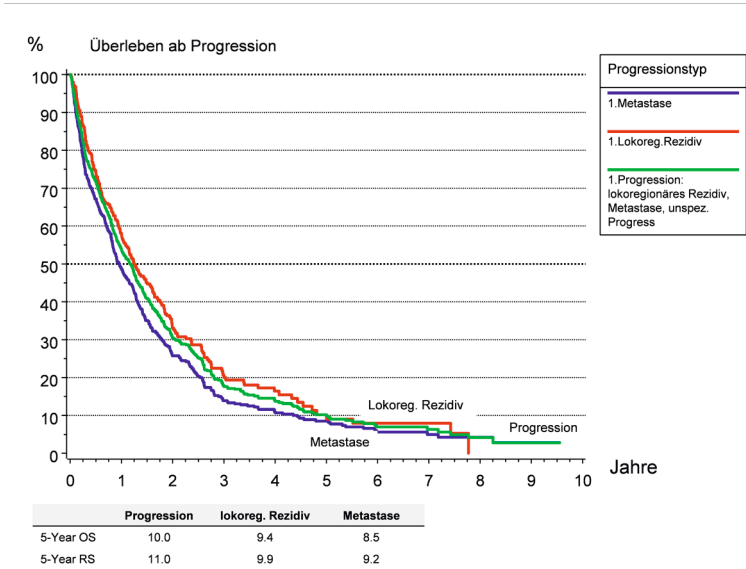


Abbildung 13 Überleben ab Progression in Abhängigkeit von der Art der Progression

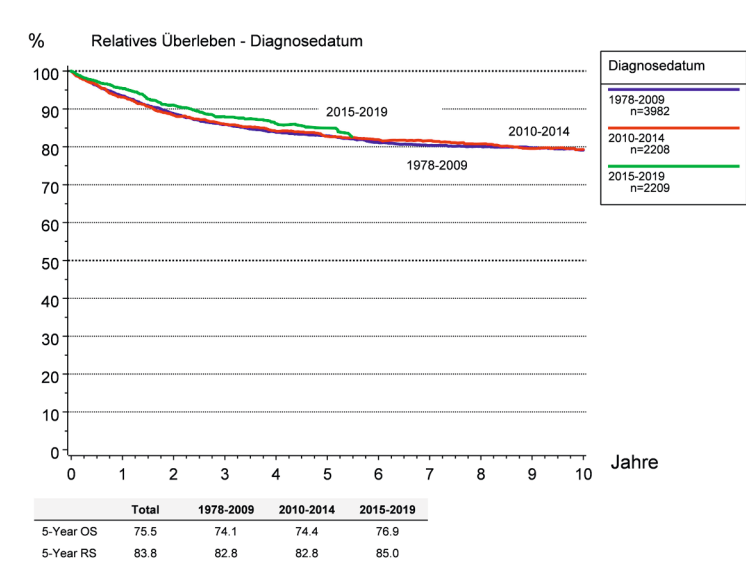


Abbildung 14 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Diagnosedatum (n=8399)

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089 4400–74756 oder 089 4400–77750
Fax.: 089 4400–74753
E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
Bayerische Landesärztekammer
Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Praxis-Impressum).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Fazit

- Das Endometriumkarzinom ist weltweit der sechsthäufigste bösartige Tumor der Frau, Inzidenz und Mortalität sind in den „more-developed countries“ deutlich höher als in den „less-developed countries“.
- Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München zeigen sich bei Inzidenz (23,1/100 000) und Mortalität (8,0/100 000) nur geringfügige Änderungen über die Jahre.
- Über 75 % aller Endometriumkarzinome werden im Stadium FIGO I diagnostiziert.
- Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 75,5 und einem relativen 5-Jahres-Überleben (RS) von 83,8 ist die Prognose im Vergleich zu anderen gynäkologischen Krebserkrankungen sehr gut.
- Patientinnen mit einem Low-risk-Karzinom erreichen relative Überlebensraten von 100 %.
- Im zeitlichen Verlauf zeigen sich in den Überlebensraten nur geringfügige Änderungen über die Jahre.

Literatur

- [1] World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (2020) Cancer Today - Cancer Incidence and Mortality. <https://gco.iarc.fr/today/home> (abgerufen am 30.06.2021)
- [2] Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hrsg.) (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016. Häufigkeiten und Trends. 12. Auflage, Berlin
- [3] Tumorregister München (TRM) (2021) [https://www.tumorregister-muenchen.de/bzw. https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php](https://www.tumorregister-muenchen.de/bzw.https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php) (abgerufen am 30.06.2021)
- [4] Colombo N et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 26(1): 2–30. In: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Leitlinienreport 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL

Früherkennung und prätherapeutische Diagnostik

D.-M. Burgmann, C. Höß

Schlagwörter

Früherkennung • Adipositas • Endometriumkarzinom • Endometriums-
dicke • (fraktionierte) Abrasio • Hysteroskopie • Myometriuminfiltration •
Östrogen • prätherapeutische Diagnostik • protektive Faktoren • Risiko-
faktoren

Früherkennung des Endometriumkarzinoms

In einem Screening- oder Vorsorgeverfahren sollen innerhalb einer bestimmten Bevölkerungsgruppe vorgegebene Untersuchungsmethoden angewendet werden, die der Erkennung und Vermeidung einer bösartigen Erkrankung dienen. Sinnvoll ist dies nach heutiger Datenlage bei Entitäten wie z. B. dem Zervix- oder Kolonkarzinom, wobei mittels HPV-Diagnostik/zytologischem Abstrich bzw. Koloskopie in der Bevölkerung akzeptierte Programme zur Früherkennung etabliert sind, die nachweislich zu einer Reduktion der Erkrankungshäufigkeit und Mortalität der entsprechenden Tumorentität beitragen.

bisher kein Früherken-
nungsprogramm

Für das Endometriumkarzinom konnte bisher keine praktikable, nicht-invasive Untersuchungsmethode etabliert werden, die den sicheren Nachweis oder Ausschluss eines Endometriumkarzinoms und/oder seiner Vorstufen gewährleistet, um als Früherkennungs- oder Vorsorgeprogramm zu dienen und damit die karzinomspezifische Mortalität zu reduzieren [1, 2].

Auch für die viel diskutierte und von Patientinnen oft geforderte vaginale Sonografie konnte bisher kein Benefit bezüglich der endometriumkarzinomspezifischen Mortalität gezeigt werden. So ist bei einer asymptomatischen Patientin, die keine weiteren Risikofaktoren hat, keine vaginale Sonografie zur Früherkennung empfohlen [3]. Dies gilt auch für Frauen unter Tamoxifentherapie sowie für Patientinnen, die Risikofaktoren haben wie etwa Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie oder PCO-Syndrom [3]. Überdiagnostik, Beunruhigung der Patientinnen und operative Eingriffe mit all ihren Risiken sollen so vermieden werden.

Ebenfalls konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine Früherkennungsuntersuchung mittels histologischer Sicherung (Pipelle, Abrasio, Tao Brush etc.) bei asymptomatischen Frauen mit Risikofaktoren einen Vorteil bieten [3].

So kann lediglich durch die Vermeidung von Risikofaktoren oder Einführung protektiver Verhaltensweisen in den Lebensstil das Risiko für ein Endometriumkarzinom reduziert werden. Diese sind im Folgenden und in Tabelle 1 aufgeführt.

Risikofaktoren

Das relative Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms kann Tabelle 1 entnommen werden.

Risikofaktoren

- Frühe Menarche, späte Menopause können durch die verlängerte Östrogenexposition zu einem erhöhten Risiko für das Endometriumkarzinom führen [4, 5].
- Östrogenproduzierende Tumore: Der Granulosazelltumor des Ovars ist häufig mit einer Endometriumshyperplasie (25–50 %) oder einem Endometriumkarzinom (5–10 %) assoziiert [6, 7].
- Adipositas/Übergewicht bzw. Diabetes mellitus und PCO im Rahmen eines metabolischen Syndroms führen durch einen erhöhten Östrogenspiegel ohne adäquaten Schutz durch ein Gestagen wohl über den Insulin-like-growth-factor zu einem erhöhten Risiko [8].
- Östrogen systemisch zugeführtes Östrogen (oral, transdermal, vaginal) ohne zussätzliches Gestagen bei Frauen, die nicht hysterektomiert sind [3]. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig [3]. Östrial dagegen wirkt generell schwach und vaginal angewendet zu einem so geringen Teil systemisch, dass hier mit keinem höheren Risiko zu rechnen ist [9].
- Hormonersatztherapie (HRT): mit kombinierten Präparaten kann die HRT das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei durchschnittlicher Anwendung über 5,6 Jahre reduzieren [10], bei Langzeiteinnahme > 10 Jahre kann das Risiko je nach Art, Dosierung und Dauer des Gestagens erhöht sein [11].
- Tamoxifen hat als selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) antagonistische und agonistische Effekte in Abhängigkeit von dem systemisch verfügbaren Östrogen, es kann so zur Proliferation des Endometriums führen und damit das Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöhen [3, 12, 13].
- Tibolon, das kaum noch bei klimakterischen Beschwerden eingesetzt wird, ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert [14].
- Endometriose: Immer mehr setzt sich die Erkenntnis durch, dass Endometriose ebenfalls einen Risikofaktor für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms darstellt. Dieses Risiko steigt mit der Zeit seit Erstdiagnose und wird ab 10 Jahren nach Diagnosestellung statistisch signifikant (SIR 1,51, 95 % KI 1,15–1,95) [15, 16].
- Hereditäre Faktoren: Ein Lynch-Syndrom oder hereditäres nonpolypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) geht mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinom einher und wird autosomal-dominant vererbt. Anlageträgerinnen erkranken im Durchschnitt 10 Jahre früher als Patientinnen mit sporadischem Endometriumkarzinom [3]. Das Vorkommen eines Lynch-Syndroms wird in der Allgemeinbevölkerung mit 1:300–500 und sein Anteil bei Endometriumkarzinomen mit 2–4 % angegeben [3]. Das deutlich seltenere Cowden-Syndrom betrifft die Allgemeinbevölkerung in 1:200 000, und sein Anteil an Endometriumkarzinomen beträgt knapp 0,5 % [3].
- Radiatio im kleinen Becken: Es gibt seltene Fälle, bei denen ein Endometriumkarzinom Jahre nach einer Radio(chemo)-Therapie z. B. aufgrund eines Zervixkarzinoms auftritt [17–19]. Die Datenlage ist dünn, allerdings werden hier vorwiegend Typ-II-Karzinome beschrieben, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen [18]. Bei häufiger Zervixstenose nach Bestrahlung im kleinen Becken kann das Frühsymptom der postmenopausalen Blutung cachiert werden

*erhöhtes Risiko durch
Übergewicht bzw.
Diabetes mellitus*

Lynch-Syndrom

und imponiert in der Bildgebung als Hämatometra, was zusätzlich die Diagnosestellung verzögert [20, 21].

protektive Faktoren

Protektive Faktoren:

- Späte Menarche und spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes scheinen protektive Faktoren zu sein [3, 22].
- Die Einnahme von Ovulationshemmern in Form kombinierter Präparate kann das Risiko für ein Endometriumkarzinom, insbesondere für endometrioiden Subtypen, reduzieren [3, 23, 24]. Bei alleinigen systemisch oder intrauterin angewandten Gestagenpräparaten ist der Effekt noch höher [25, 26]. Dieser lässt sich auf die antiproliferative Komponente des Progesterons zurückführen.
- Hohe Zahl an Graviditäten
- Eine Metaanalyse zeigte bei Frauen, die geboren hatten, durch (jemals) Stillen eine Risikoreduktion für Endometriumkarzinome von 11 % (gepoolte OR 0,89, 95 % KI 0,81–0,98) [27]. Dies wird auf die GnRH-Suppression und in der Folge einer Reduktion der ovariellen Östrogene zurückgeführt.
- Rauchen ist mit einem verringerten Risiko bei postmenopausalen, aber nicht bei prämenopausalen Patientinnen assoziiert [28].
- Körperliche Aktivität und Diät können zu einem niedrigeren Risiko für ein Endometriumkarzinom beitragen: Bei Frauen mit Adipositas führte 5 % Gewichtsverlust zu einer HR von 0,75, während eine Gewichtszunahme von 4,5 kg ein signifikant erhöhtes Risiko zur Folge hatte [29, 30]. Eine norwegische Studie zeigte, dass eine Erhöhung physischer Aktivität 21,9 % aller Endometriumkarzinome verhindern könnte [31].

Erhöhung physischer Aktivität

Prätherapeutische Diagnostik

Die am häufigsten postmenopausal auftretenden Endometriumkarzinome werden früh durch das Kardinalsymptom der uterinen Blutung auffällig und führen bei aufgeklärten Patientinnen zu einer raschen Diagnosestellung in niedrigen Tumorstadien. Gelegentlich führen auch sonografische Zufallsbefunde eines suspekten Endometriums oder selten abnorme Zytologiebefunde im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings [32] zu weiteren diagnostischen Schritten.

Eine abnorme uterine Blutung findet sich bei Endometriumkarzinomen bei 75–90 % der Fälle. In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien wird stadienunabhängig die gepoolte Prävalenz postmenopausal mit sogar 91 % (95 % CI 87–93) angegeben [1, 33].

Bei Frauen mit postmenopausaler Blutung wird die Häufigkeit eines Endometriumkarzinoms mit ca. 9 % (7–12 % je nach Hormontherapie und Schutz durch Gestagene sowie 5–13 % je nach geografischer Region beim Vergleich von Nordamerika mit West-Europa) angegeben [33].

Die Mehrzahl der Endometriumkarzinome tritt nach dem 55. Lebensjahr auf, wobei aber in 17 % der Karzinome Frauen im Alter von 45–54 Jahren und in 5 % sogar im Alter von 35–44 Jahren betroffen sind [34]. Sogar bei 13–18-jährigen Adolescentinnen kann es mit 0,05 % der Endometriumkarzinome zwar selten, aber im Zusammenwirken von Adipositas/Anovulation/PCO durchaus vorkommen [35].

So muss jede postmenopausale Blutung sowie jede therapieresistente prämenopausale Blutungsstörung weiter gynäkologisch abgeklärt werden.

Auch im Rahmen des regelmäßigen Zervixkarzinom-Screenings können gelegentlich Endometriumkarzinome auffallen. So sollten pathologische Zytologiebefunde, in denen Endometriumszellen zu sehen sind, sowie alle weiteren unklaren Abstriche dahingehend weiter abgeklärt werden. Die Sensitivität für Malignome des Corpus uteri beträgt 40–55 %, bei Flüssigkeitszytologie 60–65 % [32].

Der strukturierten Untersuchung geht eine ausführliche Anamnese voraus. Diese sollte die genaue Blutungsabfolge, -Quantität und eventuelle Beschwerdesymptomatik sowie die Abfrage von Risikofaktoren (BMI, chronische Anovulation, Diabetes, Vorerkrankungen und Therapien, ggf. auch Umgang mit karzinogenen Stoffen), (onkologische) Familienanamnese, Medikation, spezielle Hormontherapien und Fragen nach B-Symptomatik enthalten. Auch sollten Hinweise auf latente, möglicherweise fehlinterpretierte Beobachtungen (Schmierblutungen, Zusammenhänge mit mechanischen Faktoren) bedacht werden.

ausführliche Anamnese

Sofern andere Blutungsquellen (sowie eine Schwangerschaft bei prämenopausalen Patientinnen) ausgeschlossen sind, wird eine sorgfältige gynäkologische Untersuchung mit SpekulumEinstellung durchgeführt. Trotz eines unauffälligen inspektorischen Befunds der Zervix ist eine Zytologie sinnvoll, um differenzialdiagnostisch ein Zervixkarzinom auszuschließen und eventuell endometrioiden oder atypischen Adeno- oder Karzinomzellen im Präparat aufzuzeigen.

Bei der bimanuellen rektovaginalen Untersuchung ist auf Größe, Konsistenz und Mobilität des Uterus, pathologische Befunde in den Adnexegebieten und im Douglas sowie Schmerzsymptomatik zu achten. Ausgedehnte Endometriumkarzinome können palpatorisch durch einen meist schmerzlos vergrößerten, glatten, eher weichen, teilweise unregelmäßig indurierten oder auch fixierten Uterus auffallen. In frühen Stadien ist der Tastbefund meist unauffällig.

Zudem sollte bei Verdacht auf ein Malignom obligat eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.

allgemeine körperliche Untersuchung

Im transvaginalen Ultraschall können Auffälligkeiten des Uterus im Bereich des Myo- und Endometriums, z. B. (klein-)zystische Veränderungen oder solide Raumforderungen, festgestellt und auch ein Eindruck über die vermutliche Tiefe einer Myometrium-infiltration oder Zervixbeteiligung gewonnen werden. Zu beachten ist hierbei, dass prämenopausal zwar gut strukturelle Abnormalitäten (Myome, Polypen, Sektionarben) als Ursache irregulärer Blutungen erkannt werden können, jedoch die zyklussynchron große Variation der Endometriumsdicke oft schwer zu interpretieren ist. Bei der Abklärung postmenopausaler Blutungen hingegen liefert die Vaginalsonografie unter Berücksichtigung einer eventuellen Hormonsubstitution sehr valide Ergebnisse. So kann ein homogenes, glatt berandetes Endometrium mit weniger als 3 mm Dicke für 3 Monate kontrolliert werden, ab einer Endometriumsdicke von 3 mm sollte jedoch eine histologische Abklärung erfolgen. Diese kann ggf. mit Tao Brush oder Pipelle, ab 5 mm Dicke oder sonografischen Auffälligkeiten jedoch mittels Hysteroskopie und fraktionierter Abrasio erfolgen (siehe hierfür auch Abbildung 2).

Die Sonohysterografie kann differenzierter als die alleinige Sonografie Auffälligkeiten und ihre Lage morphologisch beschreiben und bei Asymmetrie oder fokaler Endometriumsverdickung sich dem Verdacht auf eine Hyperplasie bei prämenopausalen Frauen nähern [36], sie ist aber beim Ausschluss eines Malignoms nicht sicher. Somit spielt diese Methode im Bereich der Onkologie keine relevante Rolle.

*Hysteroskopie und
(fraktionierte) Abrasio*

„blinde“ Biopsien

Ein möglicher Harnstau sollte mittels Nierensonografie ausgeschlossen werden. Als Mittel der Wahl zur diagnostischen Klärung pathologischer Blutungen gilt die Hysteroskopie und (fraktionierte) Abrasio, bei der vorliegende Ursachen einer Blutungsstörung simultan therapeutisch angegangen und gezielte Biopsien durchgeführt werden können. Technische Probleme können die fraktionierte Abrasio aufwendig gestalten und bei Zervixstenosen vorbereitend Zervix-erweichende Maßnahmen oder gelegentlich den simultanen Einsatz des Ultraschalls erfordern. „Blinde“ Biopsien haben bei Befall von >50 % des Endometriums eine durchaus hohe Sensitivität (mind. 90 %) [37], jedoch sind sie nicht immer ohne Narkose durchführbar und bergen das Risiko falsch negativer Ergebnisse.

In fortgeschrittenen Fällen kann hervorquellendes Tumorgewebe vaginal gewonnen werden.

Ohne Narkose kann auch mittels Pipelle [3] oder Tao Brush [3] Gewebe gewonnen werden, dies darf aber nicht als sicherer Ausschluss eines Karzinoms gelten. Wiederholte Maßnahmen sind bei hohen Risikofaktoren oder persistierender Blutungspathologie nach einem Intervall von 3–6 Monaten angezeigt [3].

Bildgebende Diagnostik

MRT des Beckens

Zur Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung kann eine MRT des Beckens durchgeführt werden. Bei V. a. Tumorinfiltration in umliegende Organe empfiehlt sich zur besseren Therapieplanung zusätzlich eine Zystoskopie bzw. Rektoskopie [3].

Zum Staging bei fortgeschrittenen Fällen sollte bereits präoperativ eine Fernmetastasierung bzw. ausgedehnte Lymphknotenbeteiligung durch CT Thorax/Abdomen ausgeschlossen werden (siehe Kap. 3).

Laborparameter

Laboruntersuchungen sind für das Endometriumkarzinom wenig spezifisch. Ein erhöhter Östradiolspiegel kann auf ursächlich zugrundeliegende exo- oder endogene Östrogenquellen hinweisen. Bei abdominal fortgeschrittenen Fällen kann CA12-5 erhöht sein und zur Verlaufskontrolle dienen. Erhöhte CEA-Werte geben Hinweise auf Leberbeteiligung. Allgemeine onkologische Labordaten wie Leberwerterhöhung und Anämie sind – auch zur Vorbereitung therapeutischer oder anaesthesiologischer Maßnahmen – zu klären.

Genetische Untersuchung

*genetische Beratung
und Koloskopie*

Bei bekannter genetischer Prädisposition wie z. B. Lynch-Syndrom/HNPCC sollte eine genetische Beratung und eine Koloskopie durchgeführt werden.

Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom

Tabelle 1 Relatives Risiko für das Endometriumkarzinom [11, 14–16, 38–41]

Risikofaktor	Relatives Risiko (RR)
Alter	1,4 % EM-CA bei Frauen im Alter von 50–70 Jahren
Hormontherapie ohne Gestagenschutz	2–10
Tamoxifen	2
Frühe Menarche	Keine Daten
Späte Menopause (> 55 Jahre)	2
Nulliparität	2
Polyzystisches Ovarialsyndrom/chronische Anovulation	3
Adipositas	1,5 (BMI 25,0 bis < 30 kg/m ²) 2,5 (30,0 bis < 35 kg/m ²) 4,5 (35 bis ≤ 39,9 kg/m ²) 3,1 (≥ 40 kg/m ²)
Diabetes mellitus	2
Östrogensezernierender Tumor	Keine Daten/Endometriumkarzinom (5–10 %) assoziiert [6, 7]
Lynch-Syndrom (HNPCC)	22–50 % Lebenszeit-Risiko
Cowden-Syndrom	13–19 % Lebenszeit-Risiko
Familienanamnese für Endometrium-, Ovarial-, Brust- oder Kolonkarzinom	Keine Daten
Endometriose (10 Jahre nach Erstdiagnose)	Standardisierte Inzidenzratio SIR: 1,51

Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei prämenopausalen Frauen

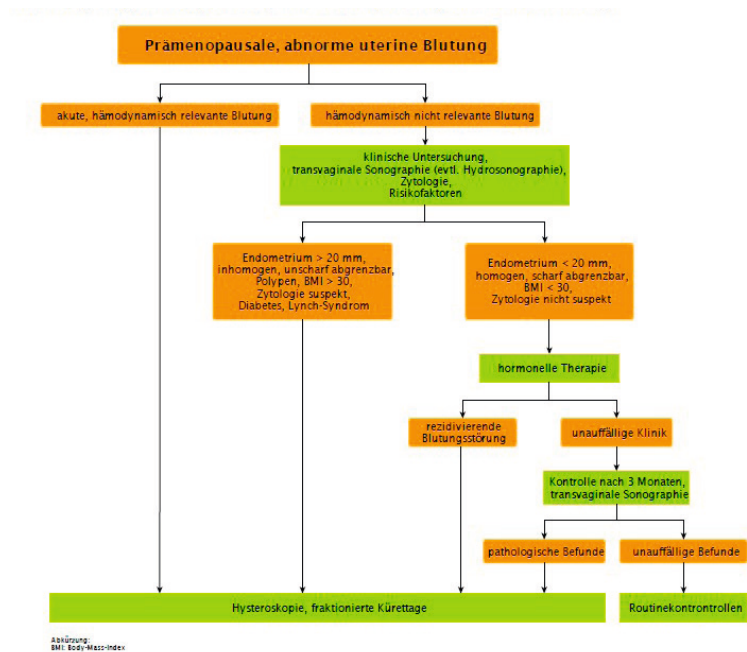


Abbildung 1 Algorithmus "Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung", aus: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom 2018 [3].

Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen

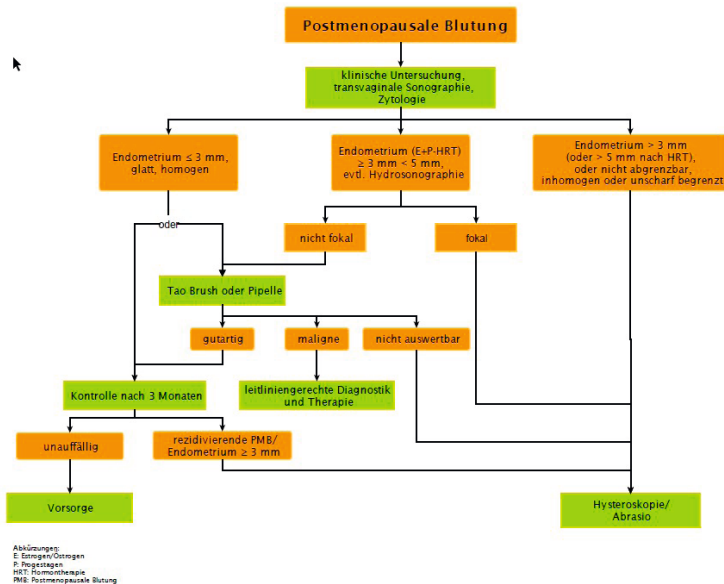


Abbildung 2 Algorithmus "Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen", aus: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom 2018 [3].

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Höß hat in den vergangenen drei Jahren Vortragshonorare vom Referenzzentrum Mammographie München erhalten. D.-M. Burgmann gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] American College of O, Gynecologists ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 413–425
- [2] Seebacher V, Schmid M, Polterauer S et al (2009) The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 9: 460
- [3] S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. AWMF-Register-Nummer: 032/034-OL 2018
- [4] McPherson CP, Sellers TA, Potter JD et al (1996) Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 143: 1195–1202
- [5] Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX et al (2004) Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 108: 613–619
- [6] Schumer ST, Cannistra SA (2003) Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 21: 1180–1189
- [7] Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E (2004) Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 25: 431–438
- [8] Amant F, Moerman P, Neven P et al (2005) Endometrial cancer. *Lancet* 366: 491–505
- [9] Donders G, Neven P, Moegele M et al (2014) Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor(R)) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 145: 371–379
- [10] Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE et al (2016) Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 108
- [11] Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL et al (2010) Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 475–483
- [12] Riggs BL, Hartmann LC (2003) Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 348: 618–629.
- [13] Goldstein SR (2001) The effect of SERMs on the endometrium. *Ann NY Acad Sci* 949: 237–242
- [14] Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study C (2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365: 1543–1551
- [15] Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27: 16–41
- [16] Mogensen JB, Kjaer SK, Møller M et al (2016) Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 143: 87–92
- [17] Lopes J, Horta M, Cunha TM (2018) Endometrial cancer after radiation therapy for cervical carcinoma: A radiological approach. *Eur J Radiol* 105: 283–288
- [18] Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P et al (2006) Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 103: 948–951
- [19] Hagiwara T, Mori T, Kaku T (2005) Development of endometrial cancer following radiation therapy for cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 26: 191–195
- [20] Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al (2009) Radiation-associated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 113: 319–325
- [21] Addley HC, Vargas HA, Moyle PL et al (2010) Pelvic imaging following chemotherapy and radiation therapy for gynecologic malignancies. *Radiographics* 30: 1843–1856
- [22] Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P et al (2010) Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 19762–004. *Int J Cancer* 126: 208–216
- [23] Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial C (2015) Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 16: 1061–1070
- [24] Iversen L, Sivasubramanian S, Lee AJ et al (2017) Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 216: 580 e1–e9
- [25] Kaunitz AM (1996) Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 41: 419–427
- [26] Cullins VE (1996) Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 41: 428–433
- [27] Jordan SJ, Na R, Johnatty SE et al (2017) Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 129: 10591–067
- [28] Zhou B, Yang L, Sun Q et al (2008) Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 121: 501–508 e3
- [29] Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M et al (2017) Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J Clin Oncol* 35: 1189–1193
- [30] Schmid D, Behrens G, Keimling M et al (2015) A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 30: 397–412
- [31] Borch KB, Weiderpass E, Braaten T et al (2017) Physical activity and risk of endometrial cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Int J Cancer* 140: 1809–1818
- [32] Guidos BJ, Selvaggi SM (2000) Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 23: 260–265
- [33] Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A et al (2018) Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 178: 1210–1222

- [34] Chen LM BS (2021) Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis and screening. www.uptodate.com
- [35] Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR et al (2012) Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 119: 423–426
- [36] La Sala GB, Blasi I, Gallinelli A et al (2011) Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol* 63: 421–427
- [37] Torres ML, Weaver AL, Kumar S et al (2012) Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 120: 9981–004
- [38] Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R et al (2001) American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 51: 38–75; quiz 7–80
- [39] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC et al (2013) Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 31: 2607–2618
- [40] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ et al (2014) Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 9: e88238
- [41] Morice P, Leary A, Creutzberg C et al (2016) Endometrial cancer. *Lancet* 387: 1094–1108

Bildgebende Diagnostik

V. Koliogiannis, M. Brandlhuber

Schlagwörter

MRT-Protokoll • DWI, Gadolinium(Gd)-haltige Kontrastmittel • DCE-MRT • FIGO-Kriterien • Myometriuminfiltration, PET/MRT

Einführung

Das häufigste Malignom des corpus uteri ist das Endometriumkarzinom, welches zugleich der vierthäufigste maligne Tumor der weiblichen Bevölkerung und nach wie vor der häufigste maligne Tumor des weiblichen Beckens ist [1]. Ein weitaus seltenerer maligner Tumor des Corpus uteri ist das Uterussarkom, auf welches am Ende des Kapitels eingegangen wird.

Uterusmalignome wie das Endometriumkarzinom treten sehr häufig durch vaginale Blutungen in Erscheinung, daher dient als primäre Diagnostik der Uterusmalignome nach wie vor die transvaginale Sonografie. Die Schnittbildgebung kommt in der Regel erst in den darauffolgenden Untersuchungen zur Anwendung oder wenn sonografisch sowie hysteroskopisch kein eindeutiger Befund erhoben werden kann. Sie ist insbesondere hilfreich für die operative Planung, präoperatives bzw. prätherapeutisches Staging, zur Kontrolle des Therapieansprechens sowie für die Rezidivdetektion. Je nach Fragestellung stehen mehrere bzw. verschiedene schnittbildgebende Verfahren zur Verfügung.

*passende Bildgebung
für die jeweilige
Fragestellung und den
jeweiligen Zeitpunkt*

Damit die passende Bildgebung für die jeweilige Fragestellung und den jeweiligen Zeitpunkt im Verlauf der Tumorerkrankung gewählt werden kann, ist es von größter Bedeutung, dass alle Mitglieder des behandelnden, interdisziplinären Teams die Vorteile sowie die Limitationen der verschiedenen bildgebenden Modalitäten kennen und verstehen.

Bildgebung des Endometriumkarzinoms

Magnetresonanztomografie (MRT)

*MRT als Modalität der
Wahl zur präoperativen
Bildgebung*

Die MRT ist die Modalität der Wahl zur präoperativen Bildgebung des Endometriumkarzinoms, da sie den Primarius am genauesten erfassen kann und eine detaillierte Beurteilung der lokalen Ausdehnung erlaubt. Dies ist dem hohen Weichteilkontrast zu verdanken, aufgrund dessen eine genaue Differenzierung der anatomischen Strukturen erreicht werden kann [2].

Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) hat 2009 Guidelines für das Staging des Endometriumkarzinoms mittels MRT verfasst und hierzu 2019 ein Update veröffentlicht. In den Guidelines wird genau auf die Vorbereitung der Patientin sowie die passende Hardware und das MRT-Protokoll eingegangen [3, 4].

Es wird empfohlen, mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla zu arbeiten. Zur Vorbereitung der Patientin wird eine intramuskuläre oder intravenöse Gabe von 20 mg Butylscopolamin oder 1 mg Glucagon empfohlen, soweit es keine Kontraindikationen hierfür gibt. Diese Maßnahme dient der Artefaktreduktion durch Darmbewegungen. Eine Nahrungskarenz wird in der aktuellen Leitlinie nicht mehr empfohlen. Eine Zyklus-abhängige Planung der Untersuchung ist NICHT notwendig [3, 4].

Das MRT-Protokoll sollte zwingend sagittal und axial-oblique akquirierte zweidimensionale T2-gewichtete Sequenzen über den Uterus beinhalten, hierbei sollten die axial-obliquen Sequenzen senkrecht zum Uteruslumen angefertigt werden. Die Schichtdicke sollte maximal 4 mm betragen. Eine Fettunterdrückung in den T2-gewichteten Sequenzen wird ausdrücklich nicht empfohlen [4].

Die Akquisition von diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) wird empfohlen mit mindestens zwei B-Werten (0 und 800–1000 s/mm²; zur Berechnung der ADC-Map in mindestens einer Ebene). Axial-oblique Schichten sollten hier ebenfalls senkrecht zum Uteruslumen angefertigt werden [4]. Die DWI ist insbesondere wichtig bei Patientinnen mit Kontraindikationen für Kontrastmittel oder bei Tumoren, die nach Kontrastmittelgabe isointens oder hyperintens im Vergleich zum Myometrium erscheinen [4–6]. Auch bei einer zusätzlich vorhandenen Adenomyose ist die DWI hilfreich für die Auswertung der Bilder [7].

Es wird die intravenöse Gabe von Gadolinium(Gd)-haltigem Kontrastmittel empfohlen, sofern keine Kontraindikationen hierfür bestehen. Nach Kontrastmittelgabe sollten dreidimensionale T1-gewichtete, fettgesättigte Sequenzen akquiriert werden; diese sollten in einem zeitlichen Abstand von 2,5 Minuten nach Kontrastmittelapplikation angefertigt werden, um einen möglichst guten Kontrast zwischen Myometrium und Tumor zu erreichen. Diese Sequenzen können auch als dynamische Kontrastmittel-unterstützte Untersuchung durchgeführt werden (dynamic contrast enhanced, DCE; siehe „Dynamische Kontrastmittel-unterstützte (DCE-) MRT“) [4].

Zur Evaluation der Lymphknoten sollten zusätzlich T2-gewichtete Sequenzen mit einem großen Field-of-View (FOV) in axialer Schichtführung vom renalen Hilus bis einschließlich zum Os pubis bzw. zur Inguinalregion durchgeführt werden [4].

Die T2-gewichtete Sequenz ist die wichtigste Sequenz zur Beurteilung des Uterus und dessen pathologischer Veränderungen; hierbei erscheint das Endometriumkarzinom in der Regel hyperintens im Vergleich zum Myometrium und kann ein inhomogenes Signal vorweisen (Abbildung 1). In den T1-gewichteten Sequenzen stellt sich das Endometriumkarzinom isointens im Vergleich zum Myometrium dar [2]. In seltenen Fällen zeigt sich das Endometriumkarzinom in der T2-gewichteten Sequenz isointens zum Myometrium, was die Detektion erschwert. In diesen Fällen kann der Tumor jedoch häufig durch eine irreguläre Verdickung des Myometriums identifiziert werden [8–10].

Gerade in diesen Fällen spielt die Applikation von Gadolinium(Gd)-haltigem Kontrastmittel (KM) eine essenzielle Rolle zur Beurteilung der Tumorausdehnung, insbesondere zur Darstellung der endometrialen Infiltrationstiefe. In den Kontrastmittel-gestützten T1-gewichteten fettgesättigten Sequenzen zeigt das Endometriumkarzinom in der Regel ein vermindertes Enhancement im Vergleich zum umgebenden Myometrium; somit heben sich insbesondere in der portalvenösen- und der Equilibrium-Phase kleinere Tumoren deutlicher vom umgebenden Myometrium ab und können so identifiziert werden [2, 8, 11].

T2-gewichtete Sequenz zur Beurteilung pathologischer Veränderungen

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass im präoperativen Setting mithilfe von Kontrastmittel-gestützten Sequenzen die Infiltrationstiefe des Endometriumkarzinoms ins Myometrium mit einer Genauigkeit von bis zu 91 % bestimmt werden kann [11].

In den diffusionsgewichteten Sequenzen besitzt das Endometriumkarzinom eine deutliche Diffusionsrestriktion mit hyperintensem Signal bei hohen B-Werten (500–1000 s/mm²) und niedrigen Werten in den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Maps [12].

Dynamische Kontrastmittel-unterstützte (DCE-)MRT

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass durch die DCE-MRT die Detektion der myometrialen Infiltrationstiefe sensitiver gelingt als mit der T2-gewichteten Sequenz allein [13], insbesondere in der Equilibriumphase, welche 2,5 Minuten nach Kontrastmittelgabe angefertigt wird [4, 14, 15]. Die DCE-MRT erlaubt zudem die genaue Darstellung der subendometrialen Zone ca. 35 bis 40 Sekunden nach Kontrastmittelgabe; dies ist insbesondere dann relevant, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie (mit Erhalt des Organs) angestrebt wird, da eine Infiltration ausgeschlossen werden kann [4]. Zusätzliche Aufnahmen mit einem Delay von ca. 4 bis 5 Minuten sind zudem optimal für die Beurteilung des Zervixstromas [4]. Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) empfiehlt daher je nach Fragestellung (insbesondere, wenn die Fertilität erhalten werden soll) und in Abhängigkeit vom Untersuchungssetting die Durchführung einer DCE-MRT oder alternativ einer Kontrastmittel-unterstützten Aufnahme 2,5 Minuten nach i.v.-KM-Applikation [4].

Stadien

Stadieneinteilung anhand chirurgisch- pathologischer FIGO- Kriterien

Die Stadieneinteilung in der MRT orientiert sich an den chirurgisch-pathologischen FIGO-Kriterien [16, 17].

Das Carcinoma in situ (FIGO-Stadium 0) kann mittels MRT nicht detektiert werden. Im FIGO-Stadium I beschränkt sich der Tumor auf das Corpus uteri. Man unterscheidet hier zwischen nicht vorhandener Myometriuminfiltration (FIGO IA), oberflächlicher Myometriuminfiltration (FIGO IB) und tiefer Myometriuminfiltration (FIGO IC). Im Stadium IA ist insbesondere die Abgrenzbarkeit einer intakten Junktionalzone von großer Bedeutung, diese zeigt ein niedriges Signal in der T2-gewichteten Sequenz. In den DCE-Sequenzen sollte in diesem Stadium die vollständige Abgrenzbarkeit der subendometrialen Zone möglich sein. Falls die Junktionalzone in den MRT-Bildern nicht abgrenzbar ist, so zeigt eine scharfe Abgrenzbarkeit des Tumors vom Myometrium in der T2-gewichteten Sequenz und in der Kontrastmittel-unterstützten Sequenz ein intaktes Myometrium an.

In den FIGO-Stadien IB und IC kann im Gegensatz hierzu eine Unterbrechung der Junktionalzone (bzw. der subendometrialen Zone) durch den Tumor detektiert werden. Im Stadium IB handelt es sich um eine Infiltration von weniger als 50 % der Myometriumdicke; hierbei kann in der Regel eine Irregularität oder Unterbrechung der Junktionalzone festgestellt werden. Sind die T2-gewichteten Sequenzen nicht konklusiv, zum Beispiel aufgrund einer fehlenden Abgrenzbarkeit der Junktionalzone (was insbesondere postmenopausal häufig der Fall ist), so können die Kontrastmittel-gestützten Sequenzen bei der Beurteilung der myometrialen Infiltration hilfreich sein [3, 11]. Im Stadium FIGO IC liegt eine Infiltration von mehr

als 50 % der Myometriumdicke vor, jedoch lässt sich weiterhin eine dünne, tiefe Schicht des Myometriums abgrenzen.

Im Stadium FIGO II erstreckt sich der Tumor bis in die Zervix, bleibt aber weiterhin auf den Uterus beschränkt. Im Stadium FIGO IIA lässt sich eine Erweiterung des Zervikalkanals darstellen. Ein FIGO-Stadium IIB lässt sich dann diagnostizieren, wenn die normalerweise hypointense Zervix Irregularitäten oder Unterbrechungen im Sinne einer Infiltration aufweist [3, 18]. Eine Infiltration des Zervix-Stromas per-continuitatem, ohne eine Unterbrechung bzw. Infiltration der endozervikalen Mukosa, ist möglich und sollte nicht übersehen werden [3].

Im FIGO-Stadium III liegt eine Infiltration bis nach extrauterin vor, bleibt jedoch auf das Becken beschränkt. Im Stadium IIIA lässt sich aufgrund der transmuralen Infiltration die T2w-hypointense Serosa des Uterus nicht mehr abgrenzen. Zudem kann eine Infiltration der Parametrien oder der Ovarien vorliegen. Im Stadium IIIB findet sich zudem eine Infiltration der bzw. Metastasierung in die Vagina, welche durch die Unterbrechung der T2w-hypointensen Vaginalwand detektierbar ist (Abbildung 2). Das Stadium FIGO IIIC ist durch einen Befall der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten gekennzeichnet. Diese Lymphknoten sollten in der MRT miterfasst sein. MR-morphologische Zeichen eines Lymphknotenbefalls sind der Verlust des Fetthilus, eine rundliche Konfiguration des Lymphknotens oder auch dessen Vergrößerung sowie eine starke Kontrastmittelaufnahme. Hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung anhand der Lymphknotengröße haben sich folgende Messwerte als valide erwiesen: bei pelvinen Lymphknoten ist eine Größe von 8 mm oder größer als pathologisch zu werten, bei retroperitoneal gelegenen Lymphknoten trifft dies erst ab 10 mm zu. Zudem ist die Form der Lymphknoten zu beachten: Rundlich konfigurierte Lymphknoten gelten ab 8 mm suspekt, ovalär konfigurierte Lymphknoten erst ab einer Vergrößerung des Kurzachsendurchmessers auf 10 mm oder mehr [3].

FIGO-Stadium IV beinhaltet alle Tumorausdehnungen außerhalb des Beckens sowie eine Infiltration der Harnblase bzw. der rektalen Mukosa/des Rektums. Im MRT lässt sich das Stadium IVA durch eine Unterbrechung der Harnblasenwand oder der Rektalwand sowie durch Tumormassen im Lumen dieser Organe identifizieren. Das Stadium IVB ist durch die Absiedelung des Tumors in abdominelle Lymphknoten oder durch peritoneale Implantationen (im Sinne einer Peritonealkarzinose) gekennzeichnet. Zusätzlich können Fernmetastasen auftreten. Das volle Ausmaß des FIGO-Stadium-IVB lässt sich am besten mittels Staging in der Computertomografie (CT) von Thorax und Abdomen mit i.v.-Kontrastmittelapplikation darstellen; alternativ kann in der MRT das gesamte Abdomen untersucht werden und durch eine zusätzliche CT des Thorax ergänzt werden (siehe hierfür auch „Computertomografie (CT)“).

Strukturierte Befundung MRT

Die Erstellung eines strukturierten MRT-Befundes wird in den ESUR Guidelines dringend empfohlen; dieser sollte nach dem Schema „*Clinical and MRI Critical TEAM*“ erstellt werden. „*Clinical*“ steht hierbei für die klinische Information, „*MRI*“ für die Myometriuminfiltration, „*Critical*“ für Infiltration des Zervixstromas, „*TE*“ für Tumorausdehnung, „*A*“ für die Infiltration der Adnexe und „*M*“ für Metastasen [4]:

Empfehlung der ESUR Guidelines zur Erstellung eines strukturierten MRT-Befundes

- **Clinical:** Klinische Information
 - Wichtige klinische oder anamnestische Informationen, die bereits vor der Untersuchung bekannt sind:

- Alter
- Histologischer Typ und Graduierung, falls bereits bekannt
- **MRI:** Myometriuminfiltration → FIGO I
 - FIGO IA < 50 %
 - FIGO IB > 50 %
- **Critical:** Cervical Stroma Invasion → FIGO II
 - Tumor infiltriert die Zervix, aber ist beschränkt auf den Uterus
- **TE:** Tumor Extension → FIGO IIIA/B, IVA
 - MRI FIGO IIIA: Infiltration der Serosa
 - MRI FIGO IIIB: Infiltration der Parametrien/Vagina
 - MRI FIGO IVA: Infiltration von Harnblase/Rektum
- **A:** Adnexe
 - MRI FIGO IIIA
- **M:** Metastasen → FIGO IIIC, IVB
 - MRI FIGO IIIC1: Pelvine Lymphknoten
 - MRI FIGO IIIC2: Paraaortale Lymphknoten
 - MRI FIGO IVB: Fernmetastasen

Computertomografie (CT)

Im Gegensatz zur MRT verfügt die CT nur über einen geringen Weichteilkontrast; dadurch ist eine Beurteilung der Myometriuminfiltration nur eingeschränkt möglich. Insbesondere oberflächliche Infiltrationen lassen sich mittels CT nicht identifizieren. Die CT spielt somit in der Regel keine differenzierte Rolle für die Beurteilung des Lokalbefundes [19–21]. Große, auf den Uterus beschränkte Endometriumkarzinome können in der CT durch eine Aufweitung des Uteruslumens in Erscheinung treten; eine Kontrastmittelaufnahme kann (muss aber nicht) vorhanden sein. Kleinere Tumore bleiben in der CT häufig unentdeckt. Daher besitzt die CT ihren Stellenwert überwiegend für fortgeschrittene Stadien, bei Verdacht auf Fernmetastasen, Peritonealkarzinose oder bei abdominalen Lymphknotenmetastasen. Es sollte in diesen Fällen eine Staging-CT mit Kontrastmittel durchgeführt werden, welche in der Regel Thorax und Abdomen inkl. Becken und Leistenregion umfasst. Falls eine Kontraindikation gegen CT-Kontrastmittel besteht, kann alternativ eine MRT des gesamten Abdomens mit Kontrastmittel erwogen werden, ergänzt um eine native CT Thorax.

Die PET/CT (in der Regel als FDG-PET mit 18F-Fluorodeoxyglucose) ist hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen oder einer Peritonealkarzinose sensibler als die CT oder MRT [22, 23]. Allerdings ist die PET/CT meist weniger gut verfügbar im Vergleich zur CT sowie mit weitaus höheren Kosten und deutlich längeren Untersuchungszeiten verbunden [24].

*Stellenwert des CTs
für fortgeschrittene
Stadien*

PET/MRT

PET/MRT Scanner können PET-Daten und MRT-Daten entweder gleichzeitig oder sequenziell akquirieren. Der große Vorteil der ¹⁸F-FDG PET/MR ist die zeitgleiche Akquisition aller Bilder, die für die Beantwortung aller präoperativen bzw. prätherapeutischen Fragestellungen relevant erscheinen – und zwar mit nur einer einzigen Untersuchung. Mittels PET/MRT-Scannern, die zeitgleich Daten der PET und der MRT erfassen, können zeitgleich mit der PET-Datenerhebung verschiedenste MR-Sequenzen akquiriert werden, u. a. Dixon Sequenzen des gesamten Körpers, anatomische Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE) Sequenzen, Inversion Recovery Sequenzen (FLAIR) sowie DWI-Sequenzen. Zur Vervollständigung wird im Anschluss eine dedizierte MRT des Beckens mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel angefertigt [23]. PET/MRT-Scanner sind allerdings nur in speziellen Zentren verfügbar.

gleichzeitige Akquirierung verschiedenster MR-Sequenzen

Bildgebung des Uterussarkoms

Die radiologische Bildgebung uteriner Sarkome gestaltet sich äußerst schwierig, da für keine Modalität (Ultraschall, MRT, CT, PET/CT) eindeutige Kriterien zur Diagnosestellung sowie zur Abgrenzbarkeit gegenüber gutartigen Myomen existieren [25]. Da die Sonografie prinzipiell die Untersuchungsmethode der ersten Wahl für die Bildgebung des Uterus darstellt, nimmt sie auch bei den Sarkomen eine zentrale Stellung ein. Ein inhomogener Tumor mit echoreichen sowie echoarmen oder sogar echofreien bzw. Nekrosezonen, mit irregulären bzw. unklaren Grenzen zwischen den verschiedenen anatomischen Bereichen wird als sonografisch auffällig gewertet [26].

Magnetresonanztomografie

In der MRT können insbesondere Veränderungen detektiert werden, die auf ein Leiomyosarkom hinweisen; die zu erkennenden Veränderungen ähneln den Befunden der Sonografie. Eine unscharfe Begrenzung des Tumors zu den umgebenden Strukturen, der Nachweis von Einblutungen (als Hyperintensitäten gut zu erkennen in T1-gewichteten, fettgesättigten Sequenzen), eine heterogene, signalgesteigerte Binnenstruktur mit T2w-hypointensen Zonen, zentrale Nekrosezonen sowie eine starke Diffusionsrestriktion gelten als verdächtig auf ein Leiomyosarkom [27]. Retrospektive Studien konnten für die Kombination dieser Charakteristika eine Sensitivität und Spezifität von bis zu 95 % bis 100 % nachweisen [27, 28]. Für endometriale Stromasarkome und Adenosarkome ist der Bezug zum Endometrium zudem ein notwendiges bildgebendes Kriterium, um die Verdachtsdiagnose in der MRT stellen zu können [29].

Computertomografie

Wie auch beim Endometriumkarzinom hat die CT für die lokale beziehungsweise primäre Diagnostik keinen Stellenwert. Hingegen spielt die CT für das Staging und die Detektion und Beurteilung einer Metastasierung (analog zum Endometrium-

karzinom) eine zentrale Rolle. Bei einem histologisch gesicherten Uterussarkom sollte aufgrund des hohen Metastasierungspotenzials eine CT-Staging des Abdomens und des Thorax mit i.v.-Kontrastmittel durchgeführt werden; sie dient einerseits als Grundlage für die weitere Therapieplanung, andererseits kommt sie in der Nachsorge zur Anwendung. Die Rolle der PET/CT für das Management uteriner Sarkome ist derzeit noch unklar [30, 31].

Abbildungen

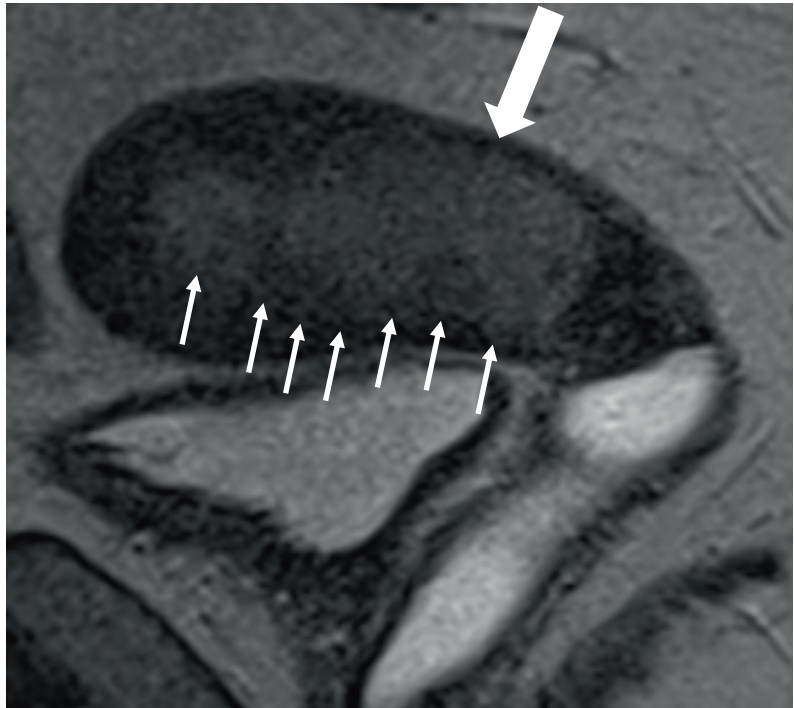


Abbildung 1 Typische Darstellung des Endometriumkarzinoms in der sagittalen T2-gewichteten Sequenz mit Erweiterung des Uteruslumens aufgrund ausgedehnter zum Myometrium hyperintenser Tumormassen (dünne Pfeile). Insbesondere an der dorsalen Uteruswand (jedoch auch ventral) zeigt sich eine Infiltration von > 50 % (dicker Pfeil).

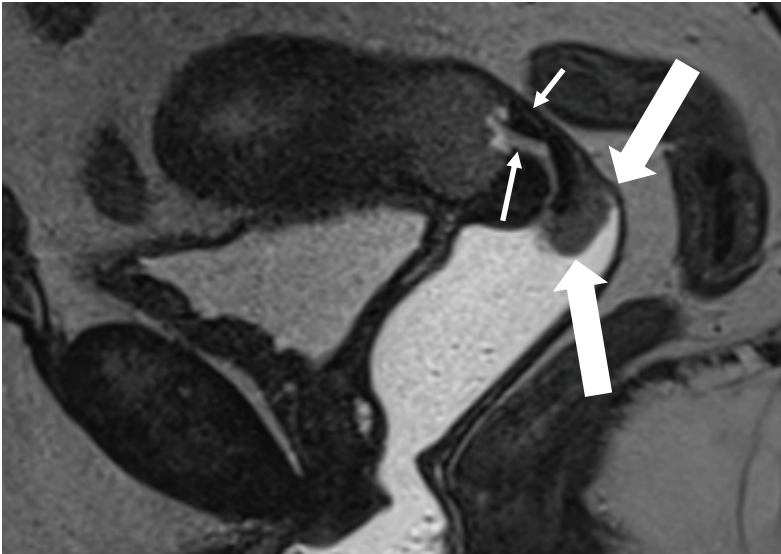


Abbildung 2 T2-gewichtetes sagittales Bild: Per continuitatem Infiltration der Zervix sowohl im Lumen als auch im Stroma (dünne Pfeile). Infiltration des Vaginalkanals und der dorsalen Vaginalwand mit diskreter Unterbrechung der hypointensen Wand (dicke Pfeile).

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Koliogiannis und M. Brandhuber geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1): 73–0
- [2] Manfredi R, Gui B, Maresca G et al (2005) Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 30(5): 6266–36
- [3] Kinkel K, Forstner R, Danza FM et al (2009) Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol* 19(7): 15651–574
- [4] Nougaret S, Horta M, Sala E et al (2019) Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 29(2): 7928–05
- [5] Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta Radiol* 50(8): 9479–53
- [6] Sala E, Rockall A, Rangarajan D et al (2010) The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *Eur J Radiol* 76(3): 3673–85
- [7] Beddy P, Moyle P, Kataoka M et al (2012) Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 262(2): 5305–37
- [8] Ascher SM, Reinhold C (2002) Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am* 40(3): 5635–76
- [9] Frei KA, Kinkel K (2001) Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 13(6): 8508–55
- [10] Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM et al (1991) MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 179(3): 8298–32.
- [11] Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al (1999) Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 212(3): 7117–18
- [12] Andreano A, Rechichi G, Rebora P et al (2014) MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 24(6): 13271–338
- [13] Wu LM, Xu JR, Gu HY et al (2013) Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 23(2): 4354–49
- [14] Park SB, Moon MH, Sung CK et al (2014) Dynamic contrast-enhanced MR imaging of endometrial cancer: optimizing the imaging delay for tumour-myometrium contrast. *Eur Radiol* 24(11): 27952–799
- [15] Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al (2004) Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 231(2): 3723–78
- [16] Barwick TD, Rockall AG, Barton DP et al (2006) Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 61(7): 5455–55
- [17] Benedet JL, Bender H, Jones H et al (2000) FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 70(2): 2092–62
- [18] Hricak H, Stern JL, Fisher MR et al (1987) Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 162(2): 2973–05
- [19] Lee JH, Dubinsky T, Andreotti RF et al (2011) ACR appropriateness Criteria(R) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus. *Ultrasound Q* 27(2): 1391–45
- [20] Faria SC, Devine CE, Rao B et al (2019) Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 40(4): 2872–94
- [21] Saleh M, Virarkar M, Bhosale P et al (2020) Endometrial Cancer, the Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System, and the Role of Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 44(5): 7147–29
- [22] Kim HJ, Cho A, Yun M et al (2016) Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 30(2): 1041–13
- [23] Rizzo S, Femia M, Buscarino V et al (2018) Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. *Cancer Imaging* 18(1): 45
- [24] Epstein E, Blomqvist L (2014) Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(5): 7217–39
- [25] Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al (2009) Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10(12): 11881–198
- [26] Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T et al (2019) Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 54(5): 6766–87
- [27] Tong A, Kang SK, Huang C et al (2019) MRI screening for uterine leiomyosarcoma. *J Magn Reson Imaging* 49(7): e282–e294
- [28] Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J et al (2017) Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis. *Eur Radiol* 27(7): 29032–915
- [29] Santos P, Cunha TM (2015) Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol* 21(1): 49–
- [30] Dubreuil J, Tordo J, Rubello D et al (2017) Diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET/CT imaging: competition or synergy as diagnostic methods to manage sarcoma of the uterus? A systematic review of the literature. *Nucl Med Commun* 38(1): 849–0
- [31] Muheremu A, Ma J, Amudong A et al (2017) Positron emission tomography/computed tomography for osseous and soft tissue sarcomas: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 7(3): 4614–67
- [32] Frei KA, Kinkel K, Bonel HM et al (2000) Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 216(2): 4444–49

Histopathologie

E. Schmoeckel, M. Pölcher, D. Mayr

Schlagwörter

Endometriumkarzinome • Bearbeitung von Gewebe • Tumortypisierung • Klassifikation • Molekulare Subtypisierung • Leiomyomatöse Neoplasien • Endometriale Stromatumoren

Die uterinen Tumoren werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation klassifiziert (Anhang 1). Die Stadieneinteilung für Endometriumkarzinome und uterine Sarkome erfolgt nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation [47] (TNM und UICC) (Anhang 2 und 3). Die Angabe des FIGO-Stadiums (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) ist optional.

Endometriumkarzinome

Allgemeine Richtlinien zur Bearbeitung von Endometriumkarzinomen

Folgende Empfehlungen entstammen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom 2018 [36].

Bearbeitung von Gewebe bei Abradat- oder Biopsiematerial:

*Abradat- oder
Biopsiematerial*

- Das Gewebe soll vollständig eingebettet werden
- Stellungnahme zum Nachweis und Art einer Endometriumhyperplasie
- Bei Vorliegen eines Karzinoms: Angabe des histologischen Subtyps unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation
- Bei Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion bei einer fraktionierten Abrasio soll zum Nachweis bzw. Fehlen einer endozervikalen Stromainfiltration Stellung genommen werden

Nach Hysterektomie sollen folgende Befunde im histopathologischen Befundbericht angegeben werden:

- Histologischer Subtyp nach WHO. Bei gemischten Karzinomen mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor
- Die Angabe des molekularen Subtyps ist zu empfehlen, insbesondere in high-grade Tumoren und in fortgeschrittenen Stadien [1]
- Grading
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen sowie Perineuralscheideninfiltraten (L-, V- und Pn-Status)
- pTNM-Klassifikation
- Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke

- Dreidimensionale Tumorgroße
- Bei vorliegender Scheideninfiltration mit Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand
- R-Klassifikation

*Hysterektomie-
Präparate*

Makroskopische Bearbeitung von Hysterektomie-Präparaten:

- Angabe zur Größe, Gewicht und Beschaffenheit des Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Serosabeschaffenheit
- Die makroskopische Beschreibung des Endometriumkarzinoms soll die exakte anatomische Lokalisation (Isthmus, Corpus uteri, Vorder- bzw. Hinterwand oder Fundus uteri), die dreidimensionale Tumorgroße, den Wachstumstyp (polypoid, sessil, diffus infiltrierend) und die Beziehung zur Endozervix beinhalten
- Die Angabe der Entfernung des Tumors zum Os externum und Os internum der Cervix uteri ist empfehlenswert
- Angabe zum Vorhandensein bzw. Fehlen sowie die Länge einer resezierten Vaginalmanschette. Der vaginale Resektionsrand soll vollständig zirkulär (möglichst nach Trennung in hintere und vordere Vaginalmanschette) eingebettet werden

Adnexektomien

Bearbeitung von Adnexektomien:

- Ovarien und Tuben sollten komplett, unter Erfassung des Hilus ovarii, eingebettet werden
- Die Aufarbeitung der Tuben sollte sich am SEE-FIM-Protokoll orientieren

*Omentektomie-
Präparate*

Makroskopische Bearbeitung von Omentektomie-Präparaten:

- Bei makroskopischer Tumordinfiltration soll mindestens ein repräsentativer Paraffinblock untersucht werden
- Bei makroskopisch fehlender Tumordinfiltration sollen vier bis sechs Paraffinblöcke untersucht werden
- Alle zusätzlichen auffälligen Befunde (z. B. intraomentale Lymphknoten) sollen makroskopisch beschrieben und histologisch untersucht werden
- Das Ergebnis der Peritonealzytologie ist nicht stagingrelevant [47], korreliert jedoch mit einer (okkulten) Beteiligung des Omentums [59, 65]. Daher erscheint es sinnvoll, bei Fällen mit positiver Peritonealzytologie, aber negativer Netzhistologie, zusätzlich zu den bereits untersuchten Proben 4 (bis 6) weitere Blöcke einzubetten

Lymphonodektomien

Bearbeitung von Lymphonodektomien:

- Alle Lymphknoten sollen eingebettet werden
- Lymphknoten bis ca. 0,3 cm maximaler Ausdehnung sollten in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden
- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Gesamtzahl aller entfernten Lymphknoten mit Zuordnung zur Entnahmelokalisation
- Angabe der Größe der größten Lymphknotenmetastase

- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase
- Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel
- Mikrometastase: Histologischer Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht $> 0,2$ cm
- Isolierte Tumorzellen: histologischer Nachweis von einzelnen Tumorzellen oder Tumorzellkomplexen von $< 0,2$ mm Gesamtausdehnung

Schnellschnittuntersuchung:

Schnellschnittuntersuchung

- Wenn eine Lymphonodektomie bei Vorliegen eines FIGO-IB- oder -II-Stadiums im Rahmen der Primäroperation erfolgen soll, kann zur Frage eines pT1b- oder pT2-Stadiums eine intraoperative histologische Untersuchung durchgeführt werden
- Die myometrane Infiltrationstiefe sowie bei Verdacht die endozervikale Stromainfiltration sollen makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden [46, 63]
- Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht zur Beurteilung des Gradings und des histologischen Subtyps durchgeführt werden [54, 63]
- Die Adnexe sollen im Rahmen der Schnellschnittuntersuchung makroskopisch beurteilt und metastasenverdächtige Befunde histologisch untersucht werden

Sentinel-Lymphknoten:

Sentinel-Lymphknoten

- Sentinel-Lymphknoten sollen vollständig eingebettet werden. Dabei ist zu empfehlen, diese entlang ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm dicke Scheiben zu lamellieren. Von den Gefrierblöcken sollen jeweils 3 Stufenschnitten angefertigt werden. Nach Paraffineinbettung sollen jeweils 3 weitere Stufenschnitten im Abstand von 200 μ m erfolgen
- Ultra-Staging: Sind nach Paraffineinbettung in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachzuweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll

Vorläuferläsionen

Die Endometriumhyperplasie wird nach der WHO-Klassifikation in die Hyperplasie ohne Atypie und Hyperplasie mit Atypie unterteilt.

Endometriumhyperplasie ohne Atypie

- Vermehrung von Drüsen und Stroma ohne zytologische Atypien, meist überwiegend drüsiger Komponente (Drüsen $>$ Stroma). Häufig bestehen dicht liegende Drüsenkomplexe, auch eine komplexe Architektur mit irregulärer Verzweigung der Drüsen ist möglich [1]
- Gilt nicht als Präneoplasie, sondern als Risikoläsion für die Entstehung eines endometrioiden Endometriumkarzinoms (Risiko 1–4 %) [4, 31]

- Meist Folge eines protrahierten Östrogen-Stimulus bzw. Hyperöstrogenismus
- Ca. 95 % der Fälle sind polyklonal [48]

Endometriumhyperplasie mit Atypie (atypische Endometriumhyperplasie, AEH)

endometrioides intraepitheliales Neoplasie (EIN)

- Synonym: endometrioides intraepitheliales Neoplasie (EIN)
- Klonale Expansion dicht liegender Drüsen mit Atypien. Die Atypien sind am besten im Vergleich zu nicht-atypischen endometrioiden Drüsen erkennbar
- Ursächlich ist meist ein Hyperöstrogenismus oder in selteneren Fällen eine hereditäre Tumorerkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome einhergehen (z. B. Lynch-Syndrom, Cowden-Syndrom) [5, 18]
- Molekularpathologisch können gleichartige Veränderungen wie im endometrioiden Endometriumkarzinom vorliegen: Mikrosatelliteninstabilität (MSI) sowie Mutationen in KRAS, CTNNB1 (β -Catenin), PTEN und PAX2 [42]
- Molekularpathologische Veränderungen können diagnostisch hilfreich sein, wie beispielsweise der immunhistochemisch nachweisbare Expressionsverlust von PAX2

Seröses endometriales intraepitheliales Karzinom

Das seröse endometriale intraepitheliales Karzinom (SEIC) wird als Oberflächenkarzinom und nicht als nicht-invasive Vorläuferläsion eingestuft, da es bereits potenziell metastasieren kann und auch eine peritoneale Aussaat möglich ist [44]. Kennzeichnend sind schwergradige Atypien und eine p53-Mutation [1].

Tumortypisierung und Klassifikation der Endometriumkarzinome

Die Tumortypisierung des Endometriumkarzinoms erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation. Prognostisch relevant ist insbesondere die molekulare Subtypisierung, auf welche weiter unten eingegangen wird.

Nach dem dualistischen Modell können Endometriumkarzinome in Typ 1 und Typ 2 unterteilt werden [8]: Typ-1-Karzinome sind typischerweise vom endometrioiden Subtyp, low-grade, östrogeninduziert und häufig klinisch indolent. Typ-2-Karzinome sind vom nicht-endometrioiden Subtyp, meist serös oder klarzellig, meist nicht östrogenabhängig und verhalten sich klinisch aggressiv. Diese Einteilung scheint jedoch als Risikostratifizierung zugunsten der molekularen Subtypisierung zunehmend an Bedeutung zu verlieren.

histologische Subtypen

In Tabelle 1 sind die histologischen Subtypen und deren wichtigsten Charakteristika zusammengefasst.

Tabelle 1 Wesentliche Charakteristika der histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms [1]

Histologische Subtypen	Häufigkeit	Morphologie	Immunprofil	Molekularpathologie	Prognose
Endometrioid	80 % (Europa)	konfluierende, kribriforme, villoglanduläre Drüsenformationen mit Verlust von intervenierendem Stroma	+ : PAX8, ER, PR, Vimentin, evtl. β-Catenin nukleär - : meist p53-wt, p16 (fokal) Häufig PAX-2-, PTEN-, ARLIDIA-Verlust	Molekulare Subtypen (siehe Tabelle 2)	stadiumabhängig, abhängig von molekularem Subtyp
Serös	10 %	Komplexes papilläres, teils mikropapilläres Wachstumsmuster, evtl. Psammomkörper. Schwergradige Atypien. Gleicht dem high-grade serösen Ovarialkarzinom.	+ : p53-mt, PAX8, p16 stark, Ki67 hoch, variabel: ER, PR, WT1	p53-mt (nahezu 100 %), HER2-Amplifikation (30 %)	aggressiver Subtyp
Klarzellig	< 10%	Papilläres, tubulozystisches und solidies Wachstumsmuster. meist klarzellige Tumorzellen (helles, optisch leeres Zytoplasma) oder sog. Hob-Nail Zellen, variable Kernatypien	+ : PAX8, häufig NapsinA meist - : ER, PR, WT1. Variabel: p53	PIC3CA, KRAS, ARID1A, p53	stadiumabhängig, abhängig von molekularem Subtyp
Gemischt	10 %	Zwei oder mehr Subtypen, davon eine obligat serös oder klarzellig. Keine Mindestprozent-schwelle gefordert.	entsprechend den jeweiligen Komponenten	siehe jeweiliger Subtyp	abhängig von der High-grade-Komponente

Tabelle 1 Wesentliche Charakteristika der histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms [1]

Histologische Subtypen	Häufigkeit	Morphologie	Immunprofil	Molekularpathologie	Prognose
Undifferenziert		Undifferenzierte Komponente (Häufigkeit 60 %): keine Liniendifferenzierung	Undifferenziert: +/- Vimentin, evtl. fokal ChromograninA, Synaptophysin. SMARCA4-Verlust (30 %).	SMARCA4, SMARCB1, ARID1A, ARID1B, MSI, POLE	aggressiver Subtyp
Dedifferenziert	2 %	Dedifferenziert (Häufigkeit 40 %): Zwei Komponenten, davon eine undifferenziert (ohne Liniendifferenzierung), die andere differenziert (meist endometrioid, G1/G2)	Keratine und EMA oft negativ oder nur fokal positiv (evtl. dot-artig)		
Karzinosaarkom		biphasischer Tumor mit einer High-grade-Karzinom- (häufig endometrioid oder serös) und einer Sarkom-Komponente (meist High-grade-NOS, evtl. mit heterologen Elementen wie Chondro-, Rhabdo- oder Osteosarkom)	Entsprechend den jeweiligen Komponenten	p53 (90 %), molekulare Subtypen (siehe Tabelle 2)	aggressiver Subtyp
Muzinös, intestinaler Typ	sehr selten	gastrointestinale Differenzierung mit schleimbildenden Drüsen, evtl. Becherzellen	+ : CK7, MUC6 Variabel: PAX8, CDX2, CK20, p53 (50 % mt), PAX2 Verlust. - : ER, PR, p16 (fokal)	evtl. MSI	stadiumabhängig, abhängig von molekularem Subtyp

Tabelle 1 Wesentliche Charakteristika der histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms [1]

Histologische Subtypen	Häufigkeit	Morphologie	Immunprofil	Molekularpathologie	Prognose
Mesonephrisch	sehr selten	ausgehend von mesonephrischen Resten, vielfältige Muster, moderate Atypien	Positiv: GATA3. Häufig positiv: TTF1, Calretinin, CD10	KRAS, ARID1A	stadiumabhängig, wenig Daten
Mesonephric-like	sehr selten	gleicht dem mesonephrischen Karzinom, weist jedoch keine mesonephrischen Reste auf	siehe mesonephrischer Subtyp	KRAS, ARID1A	wenig Daten
Squamös	sehr selten	rein plattenepitheliale Differenzierung	+: p63, p40, CK576 -: p16	keine spezielle bekannt	stadiumabhängig, wenig Daten

(ER, Östrogenrezeptor; PR, Progesteronrezeptor; wt, Wildtyp; mt, Mutationstypisch; MSI, Mismatchreparatur-Defizienz)

weitere histopathologische Kriterien für die Subtypen des Endometriumkarzinoms

Weitere histopathologische Kriterien für die Subtypen des Endometriumkarzinoms:

- Die früheren histologischen Subtypen und Differenzierungsformen des endometrioiden Endometriumkarzinoms (villoglandulär, muzinös und sekretorisch) wurden in der WHO-Klassifikation 2020 entfernt, stellen jedoch morphologische Faktoren dar, die ein endometrioides Endometriumkarzinom gegenüber anderen Subtypen favorisieren [1]
- Gemischte Endometriumkarzinome haben immer eine seröse oder klarzellige Komponente und sind somit High-grade-Karzinome. Eine Mindestprozent-schwelle für die jeweiligen histologischen Subtypen ist nicht gefordert, da auch ein kleiner Anteil einer serösen oder klarzelligen Komponente sich auf die Prognose negativ auswirken kann [38]. Bei Hysterektomie sollten die prozentualen Anteile am Gesamtumor der jeweiligen Komponenten angegeben werden [36]
- Lymphgefäßinvasionen finden sich häufig in Assoziation zu einer Mismatch-reparatur-Defizienz und einem sog. MELF-Muster (Wachstumsmuster mit mikrozystisch, elongiert und fragmentiert Drüsen sowie entzündlichem, fibromyxoidem Stroma) [16]

Graduierung

- Endometrioide und muzinöse Endometriumkarzinome werden nach FIGO 3-stufig entsprechend dem Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale graduiert [1]: G1-Karzinome haben in < 5%, G2-Karzinome in 6–50% und G3-Karzinome in ≥ 50% ein solides Tumorwachstum. Bei Vorhandensein schwergradiger nukleärer Atypien (Grad-3-Atypien) in > 50% der Tumorzellen erhöht sich die Graduierung um eine Stufe
- Die zusätzliche Angabe einer binären Graduierung, entsprechend low-grade (G1 und G2) und high-grade (G3), wird empfohlen [1]
- Seröse, klarzellige gemischte, undifferenzierte und dedifferenzierte Endometriumkarzinome sowie die Karzinosarkome sind per Definition High-grade-Karzinome (G3) [1]

Lymphangiose und Angioinvasion

Die lympho-vaskuläre Invasion (lymph-vascular space invasion; LVSI) hat nach neueren Untersuchungen an prognostischen Wertigkeit Bedeutung gewonnen, insbesondere scheint die Unterscheidung von fokaler LVSI (einzelne LVSI in der Umgebung des Tumors) und substanzieller LVSI (multifokale, diffuse LVSI, wobei bislang Grenzwerte zwischen ≥ 3 oder 4 Gefäßeinbrüchen angegeben wurden [57, 64]). Das Vorliegen einer substanziellen LVSI gilt nach diesen Untersuchungen als ein starker Prognosefaktor, sodass diese Tumoren mindestens als high- oder intermediate-risk eingestuft werden sollen, unabhängig der Graduierung und der Infiltrationstiefe [64].

das Vorliegen einer substanziellen LVSI gilt als starker Prognosefaktor

Molekulare Subtypisierung der Endometriumkarzinome

The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network hat 2013 durch die Analyse von 373 Endometriumkarzinomen (endometrioid, serös, gemischt) mithilfe von unterschiedlichen molekularen Testverfahren (Whole Exome Sequenzierung,

Transcriptomsequenzierung, Genomic copy number Analysen, Protein Arrays, Methylierungsanalysen) vier molekulare Subtypen definiert, die sich prognostisch unterscheiden und daher zukünftig in die Therapieentscheidungen einfließen sollen [10].

Mehrere Arbeitsgruppen haben daraufhin Surrogatmarker für eine praktikablere Umsetzung der histopathologischen Diagnostik entwickelt und mittels immun-histochemischer Untersuchungen und molekularer Testverfahren eine Klassifikation ermöglicht, die Einzug in die klinische Routine erhält (Tabelle 2) [43, 66]:

POLE/ultramutiert

(12 %) mit exzellenter Prognose: Ist verursacht durch eine somatische Mutation in der Exonuclease-Domäne von POLE, die die katalytische Untereinheit der Polymerase Epsilon codiert; ein Funktionsausfall betrifft die nukleäre DNA Replikation und Reparatur, es kommt zu extrem hohen Mutationsraten. Diese Tumoren haben eine sehr gute Prognose, unabhängig der Gradierung, d. h., auch G3 Karzinome sind hier als günstig einzuschätzen, sodass eine Anpassung der Therapiestrategien bei diesen Tumoren diskutiert wird, um Übertherapien zu vermeiden.

Testverfahren – Molekulargenetische Testung: Sanger oder NGS.

Bezeichnung nach Typisierung mit Surrogatmarkern: **POLEmut**

MSI/hypermutiert

(40 %) mit mittlerer Prognose: Die Mikrosatelliteninstabilität ist meist durch eine Methylierung des MLH1-Promotors verursacht, seltener durch eine Keimbahnmutation (z. B. Lynch-Syndrom). Immunhistochemische Färbungen können einen Ausfall der entsprechenden Mismatch-Reparatur-Proteine anzeigen.

Die vielversprechenden Therapiedaten von MSI-Tumoren mit Checkpoint-Inhibitoren haben den Einsatz dieser Färbung vom reinen Screening für das Lynch-Syndrom zur heute ubiquitär geforderten Untersuchung beim Endometriumkarzinom verholten.

Testverfahren – IHC: MSH6 und PMS2 ausreichend, meist werden MLH1 und MSH2 mitgefärbt.

Bezeichnung nach Typisierung mit Surrogatmarkern: **MMRd (mismatch repair deficient)**

Copy-number low/endometrioid

(30 %) mit mittlerer Prognose: Dies ist eine inhomogene Gruppe, auf die keine der anderen Subtypisierungen zutrifft. Häufig handelt es sich histologisch um endometrioide G1-Karzinome. Weitere Subgruppen stehen hier unter Beobachtung, z. B. Mutationen im CTNNB1-Gen.

Bezeichnung nach Typisierung mit Surrogatmarkern: **Non-specific molecular profile (NSMP)**

p53-mutiert/Copy-number high/serous-like

(18 %) mit schlechter Prognose. Hohe Mutationslast, 90 % mit p53-Mutation. Seröse Karzinome als Prototyp.

Testverfahren – IHC: p53; sowohl eine Überexpression (starke nukleäre Färbung in > 90 % der Tumorzellen) sowie auch ein kompletter Expressionsverlust weisen auf eine Mutation hin. Weiterhin gilt auch eine zytoplasmatische Färbung als mutationsassoziiert.

Bezeichnung nach Typisierung mit Surrogatmarkern: **p53abn**

Double classifier

die p53-Mutation im Rahmen einer POLE-Mutation oder einer MSI ist vermutlich nicht als prognostisch relevant einzustufen

In etwa 5 % der Fälle ist mit einer Zuordnung in zwei Kategorien zu rechnen, beispielsweise p53abn und MMRd oder p53abn und POLEmut.

Eine genaue Einordnung dieser Fälle ist noch nicht sicher erfolgt, nach den ESGO/ESTRO/ESP-Guidelines 2021 ist vermutlich die p53-Mutation im Rahmen einer POLE-Mutation oder einer MSI nicht als prognostisch relevant einzustufen [12].

Neben den molekularen Subtypen gibt aus den ESGO/ESTRO/ESP Guidelines 2021 eine weitere Risikostratifizierung [12], welche klinische, histomorphologische und molekulare Befunde berücksichtigt (Tabelle 3).

Tabelle 2 Molekulare Klassifikation der Endometriumkarzinome und deren Charakteristika (nach WHO Classification of Tumours - Female Genital Tumours, 5th Edition 2020 [1]).

	p53abn	MMRd	POLEmut	NSMP
Häufigkeit	18%	40%	12%	30%
Weitere molekulare Befunde	MSS, somatic copy-number high	MSI, somatic copy-number low	MSS, somatic copy-number very low	MSS, CTNNB1 (β-Catenin), somatic copy-number low
Typische Histologie	fast immer high-grade	meist high-grade, prominente TILs, Lymphgefäßinvasion, MELF-Muster	meist high-grade, prominente TILs	meist low-grade, squamöse Differenzierung, keine erhöhten TILs
Diagnostik	p53-IHC	MMR-IHC oder NGS	POLE-Sequenzierung oder NGS	MMR regulär, p53-wt, keine POLE-Mutation
Klinische Charakteristika	häufig fortgeschrittenes Tumorstadium	Assoziation mit Lynch-Syndrom	eher jüngere Patientinnen	hoher BMI
Prognose	schlecht	mittel	exzellent	mittel bis exzellent

BMI, Body mass index; IHC, Immunhistochemie; MELF-Muster, mikrozystisch, elongiert und fragmentiert-Muster; MMR, Mismatchreparatur; MMRd, Mismatchreparatur-Defizienz; MSS, Mikrosatellitenstabilität; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; NGS, next generation sequencing; p53abn, p53-mutiert, NSMP, no specific molecular profile, POLEmut, POLE-mutiert).

Tabelle 3 Definition der Risikogruppen mit und ohne molekulare Klassifikation (nach den ESGO/ESTRO/ESP Guidelines 2021 [12]).

Risiko- gruppe	Ohne molekulare Klassifikation	Bekannte molekulare Klassifikation*†
Low	Stadium IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negativ oder fokal	Stadium I–II POLEmut Endometriumkarzinom, kein Resttumor Stadium IA MMRd/NSMP endometrioides Karzinom + low-grade‡ + LVSI negativ oder fokal
Interme- diate	Stadium IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negativ oder fokal	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioides Karzinom+ low-grade‡ + LVSI negativ oder fokal
	Stadium IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negativ oder fokal	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioides Karzinom+ high-grade‡ + LVSI negativ oder fokal
	Stadium IA non-endometrioid (seröses, klarzelliges, undifferenziertes, gemischtes Karzinom, Karzinosarkom) ohne Myometriuminvasion	Stadium IA p53abn und/oder nicht-endometrioid (seröses, klarzelliges, undifferenziertes, gemischtes Kar- zinom, Karzinosarkom) ohne Myometriuminvasion
High- interme- diate	Stadium I endometrioid + substantielle LVSI unabhängig von Grading und Invasionstiefe	Stadium I MMRd/NSMP endometrioides Karzinom+ substantielle LVSI unabhängig von Grading und Invasi- onstiefe
	Stadium IB endometrioid high-grade‡ unabhängig vom LVSI Status	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioides Karzinom high-grade unabhängig vom LVSI Status
	Stadium II	Stadium II MMRd/NSMP endometrioides Karzinom
High	Stadium III–IVA, kein Resttumor	Stadium III–IVA MMRd/NSMP endometrioides Karzi- nom kein Resttumor
	Stadium I–IVA nicht-endometrioid (seröses, klarzelliges, undifferenziertes, gemischtes Karzinom, Karzinosarkom) mit Myometriuminvasion, kein Resttu- mor	Stadium I–IVA p53abn Endometriumkarzinom mit Myometriuminvasion, kein Resttumor Stadium I–IVA NSMP/MMRd seröses, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom mit Myometriuminvasion, kein Resttumor
	Stadium III–IVA mit Resttumor	Stadium IVB unabhängig vom molekularen Typen
Fortge- schritten/ Metasta- siert	Stadium IVB	

* für das Endometriumkarzinom FIGO III–IVA POLEmut und das klarzellige Karzinom FIGO I–IVA MMRd oder NSMP mit Myometriuminvasion ist eine Einteilung in eine molekulare Risikogruppe aufgrund unzureichender Daten nicht möglich. Prospektive Daten erforderlich.

† double classifiers: Tumoren mit POLEmut und p53abn werden als POLEmut eingestuft.

‡binäres Grading nach FIGO: G1 und G2 low grade, G3 high grade

LVSI, lymphovascular space invasion; MMRd, mismatch repair deficient; NSMP, non-specificmolecular profile; p53abn, p53 abnormal; POLEmut, polymerase-mutated.

Praktisches Vorgehen/Einsatz der Tests

Derzeit ist aufgrund fehlender Leitlinien-Empfehlungen noch nicht abzusehen, in welchem Ausmaß die Testungen in Zukunft erfolgen werden. Eine molekulare Surrogatmarker-Klassifikation ist sicher angezeigt bei einer Metastasierung und vermutlich auch bei FIGO-III- und -IV-Tumoren. Eine Teststrategie wird sich nach den wissenschaftlichen Fragestellungen und den lokalen Ressourcen richten.

Erste Testalgorithmen könnten so aussehen:

- Alle Endometriumkarzinome (einschließlich nicht endometrioiden Subtypen und Karzinosarkomen) werden auf p53 und MSI getestet (IHC)
- Alle Fälle ohne p53abn und ohne MMRd können auf POLE-Mutation getestet werden
- Alle p53abn könnten auf POLE-Mutation getestet werden (double classifier)
- MMRd-positive könnten nur in der klinischen Risikogruppe high-intermediate oder high auf POLE getestet werden (double classifier)

MSI-Diagnostik bei Verdacht auf Lynch-Syndrom

Lynch-Syndrom

Die routinemäßige immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) ist als Screeningverfahren für ein Lynch-Syndrom-assoziiertes Endometriumkarzinom zu empfehlen. Die Altersgrenze hierfür lag zunächst bei < 60 Jahren, scheint sich jedoch inzwischen auf < 70 Jahre zu verschieben [36]. Analog der kolorektalen Karzinome kann bei erhaltener Expression der MMR-Proteine eine molekulare MSI-Diagnostik angeschlossen werden. Eine MLH1-Methylierungsanalyse bei MLH1/PMS2-Ausfall wird von der Leitlinie empfohlen, um eine somatische Promotormethylierung von einer Genmutation im Rahmen eines Lynch-Syndroms differenzialdiagnostisch abzugrenzen [36], wobei bei den sporadischen Tumoren von einer ungünstigeren Prognose auszugehen ist.

Synchrones endometrioides Adenokarzinom des Endometriums und des Ovars

Bei synchronen endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums und des Ovars handelt es sich in den meisten Fällen um klonale Tumoren [61]. Dennoch kann es für therapeutische Zwecke häufig sinnvoll sein, beide Tumoren als unabhängige Entitäten zu behandeln [23, 61]. Histopathologische Kriterien, die in diesen Fällen für ein indolentes Tumorverhalten und gegen eine aggressive Therapie sprechen, sind: Beide Tumoren sind low-grade, < 50% Myometriumsinfiltration, keine Manifestation in anderen Lokalisationen und keine extensive lymphovaskuläre Infiltration [7].

Mesenchymale uterine Tumoren

mesenchymale uterine Tumoren

Allgemeine Richtlinien zur Bearbeitung von uterinen Sarkomen

Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation (Anhang 1). Die Stadieneinteilung der uterinen Sarkome erfolgt nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation (TNM und UICC) (Anhang 3). Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional.

Folgende Empfehlungen entstammen der S2k-Leitlinie uteriner Sarkome 2021 [37]:

Bearbeitung bei Abradat oder Biopsie:

- Ausgedehnte, evtl. vollständige Einbettung bei Verdacht auf ein Sarkom
- Auch wenn regressive Veränderungen und Nekrosen die Diagnose am Abradat erschweren können, soll das Gewebe auch unter Einsatz von Immunhistochemie und evtl. Molekularpathologie adäquat bearbeitet werden
- Nachweis von Lymph- und/oder Blutgefäßinvasion sowie Perineuralscheideninfiltration soll angegeben werden

Makroskopische Bearbeitung von uterinen Sarkomen:

- Ausreichende Gewebeentnahmen: Da uterine Sarkome eine große histologische Heterogenität aufweisen, ist eine ausreichende Einbettung wichtig. Tumoren ≤ 2 cm sollen vollständig eingebettet werden. Bei Tumoren > 2 cm pro cm größter Tumordurchmesser je ein Paraffinblock erfolgen [37]
- Angabe zur Größe und Beschaffenheit des Präparates (aufgerissenes Präparat, Tumorinzision, Perforation, Morcellement) [53]. Auf auffälligen Veränderungen (Discoloration, Einblutungen, Nekrosen, unscharfe Begrenzung des Herdbefundes) soll geachtet werden und adäquate Gewebeentnahmen erfolgen [17, 25]

Nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie sollen folgende Befunde im histopathologischen Befundbericht angegeben werden:

- Histologischer Tumortyp nach WHO (Anhang 1) [1]
- TNM-Klassifikation (Anhang 3)
- Nachweis/Fehlen von Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen sowie Perineuralscheideninfiltration (L-, V- und Pn-Status)
- Invasionstiefe in das Myometrium bzw. (endo-)zervikale Stroma
- Dreidimensionale Tumorgöße in cm
- Min. Abstand des Sarkoms zu den jeweils relevanten Resektionsrändern (tiefste Tumordinfiltration bis zum chirurgischen Resektionsrand)
- R-Klassifikation
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- Bei endometrialen Stromasarkomen: Unterteilung in low- und high-grade

Im Folgenden wird auf leiomyomatöse Neoplasien und endometrioiden Stromatumoren eingegangen.

Leiomyomatöse Neoplasien

Die Differenzierung zwischen benignen und malignen glattmuskulären Tumoren erfolgt nach wie vor anhand morphologischer Kriterien.

leiomyomatöse Neoplasien

Leiomyome

- Neben dem konventionellen/spindelzelligen Leiomyom (LM) gibt es weitere histologische Subtypen mit jeweils entsprechenden histologischen Charakteristika (Tabelle 4)
- Histologie: Gut begrenzte, glattmuskuläre Neoplasie. Tumorzellen mit länglichen, zigarrenartigen Kernen, pallisadenartige Kernabschnitte möglich. Häufig regressive Veränderungen mit Hyalinisierung und Verkalkungen. Infarktartige Nekrosen (mit umgebendem Granulationsgewebe). Keine Tumornekrosen
- Fumarat-Hydratase (FH)-defiziente LM können auf eine sporadische FH-Mutation oder auf eine FH-Keimbahnmutation zurückgehen, welche mit dem Syndrom hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom (HLRCC) assoziiert ist. Patientinnen mit FH-defizienten LM im Rahmen eines HLRCC sind häufig jünger (< 40 Jahre) und können auch kutane Leiomyome aufweisen. Eine human-genetische Beratung ist zu empfehlen, auch um diese Patientinnen ggf. auf ein Nierenzellkarzinom zu screenen [58]. Histologisch kann zwischen einem somatischen oder hereditären FH-defizienten LM nicht unterschieden werden

Tabelle 4 Histologische Subtypen des Leiomyoms (LM) [1].

Subtyp	Histologische Kriterien
Konventionelle LM	typisches, spindelzelliges LM mit faszikulären Faserzügen, sehr geringe mitotische Aktivität
Zellreiche LM	zellreicher als das umgebende Myometrium, Zellen mit schmalen Zytoplasma, dickwandige Gefäße
Mitotisch aktive LM	2.5–6 Mitosen/mm ² * bzw. 6–14 Mitosen/10HPF*, keine Atypien
LM mit bizarren Kernen	bizarre Kerne mit im Hintergrund typischen Leiomyomzellen, sehr geringe mitotische Aktivität (< 2 Mitosen/mm ² *, < 5 Mitosen/10HPF*)
Epitheloide LM	epitheloide Zellen, keine Atypien, < 0,8 Mitosen/mm ² *, < 2 Mitosen/10HPF*)
Lipoleiomyom	Vorkommen von reifem Fettgewebe und glattmuskulärem Gewebe
Myxoide LM	hypozellulär und myxoid, keine Atypien, keine vermehrten Mitosen
Hydropische LM	prominentes ödematöses, wässriges Stroma, welches die glattmuskulären Zellen in dünne Stränge oder Nester unterteilt
Apoplektische LM	zonale Gliederung mit zentral Hämorrhagien, Fibrin und Zellverlust umgeben von hyperzellulärem Saum mit vermehrten Mitosen, Kernpyknosen, keine Atypien, meist infolge von Progesterontherapie
Dissektierende LM	irreguläre Zerteilung des Myometriums durch Myomknoten, häufig hydro-pisch, evtl. mit intravenöser Ausbreitung
Fumarat-Hydratase-defiziente LM	hirschgeweihartige Gefäße, alveolarartiges Ödem, evtl. bizarre Kerne mit vergrößerten, eosinophilen Nucleolen (die Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch und können auch in anderen LM vorkommen)
Diffuse Leiomyomatose	zahlreiche klein, schlecht umschriebene, zellreiche Myomknoten diffus im Myometrium, keine Atypien

*Mitoserate bezieht sich auf ein Gesichtsfeld von 0.55 mm und ein Feldareal von 0.24 mm².

Tabelle 5 Diagnosekriterien für glattmuskulären Neoplasien mit unsicherem malignem Potential (STUMP) [1, 21, 27, 29].

Tumor- nekrosen	Moderate bis schwere Atypien	Mitosen*		Häufigkeit der Rezidive
		Mitosen/mm ² (Mitosen/10HPF)	Durchschnittliche Mitosen/mm ² (Mitosen/10HPF)	
Keine	fokal/multifokal	< 4 (< 10)	1,4 (3.2)	17 %
Keine	diffus	< 4 (< 10)	1,5 (3.5)	12 %
Vorhanden	keine (oder milde Atypien)	< 4 (< 10)	1,1 (2.6)	28 %
Keine	keine	< 6,3 (< 15)	nicht anwendbar	0 %

*Die angegebenen Mitosewerte beziehen sich auf ein Sehfelddurchmesser von 0.55 und ein Sehfeldareal von 0.24mm², die Grenzwerte sind dementsprechend umzurechnen. Es sollte ein Areal von min. 2.4 mm² ausgezählt werden.

Glattmuskuläre Neoplasie mit unsicherem malignem Potenzial (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP)

glattmuskuläre Neoplasie mit unsicherem malignem Potenzial

- Glattmuskuläre Neoplasien mit unsicherem malignem Potential (STUMP) weisen morphologische Kriterien auf, welche die Kriterien der Leiomyome übersteigen, jedoch für die Diagnose eines Leiomyosarkoms nicht ausreichen. STUMPs stellen somit eine Ausschlussdiagnose dar und sollten nur in Ausnahmefällen gestellt werden, wenn eine sichere Unterscheidung zwischen Leiomyom und konventionellen Leiomyosarkom nicht gelingt [26]
- Ausreichende Einbettung des Tumors ist essenziell [37]
- Diagnosekriterien sind Tumornekrosen, Atypien und Mitosezahl (Tabelle 5)
- Siehe hierzu auch entsprechendes Kapitel zu Leiomyosarkomen. Bei epitheloider und myxoider Histologie sind die Kriterien strenger (Tabelle 5 und 6)
- Prognose: Rezidive werden in 7–28 % beschrieben, wobei die Rezidivwahrscheinlichkeit von den jeweiligen Kriterien abhängt (siehe Tabelle 5). Die Überexpression von p53 und p16 in einem STUMP kann auf einen aggressiveren Verlauf hinweisen [27]

Leiomyosarkome

- Häufigstes uterines Sarkom (40–50 %), stellt aber nur 1–2 % aller uterinen Malignome dar [40]
- Vorkommen als solitärer Tumor oder in Kombination mit Leiomyomen
- Makroskopie: Meist große Tumoren (nur ca. 25 % sind < 5 cm). Schnittfläche grauweiß, fleischartig, häufig mit Nekrosen und Einblutungen
- 3 histologische Subtypen: Konventionelle/spindelzellige, epitheloide und myxoide Leiomyosarkome (LMS) [1]. Diagnostische Kriterien der jeweiligen Subtypen sind in Tabelle 6 zusammengefasst
- Histologische Diagnosekriterien: Atypien, Vorhandensein/Fehlen von Tumornekrosen und die Mitoseanzahl stellen die entscheidenden Diagnosekriterien dar. Die Grenzwerte unterscheiden sich jedoch in den jeweiligen histologischen Sub-

häufigstes uterines Sarkom (40–50 %), stellt aber nur 1–2 % aller uterinen Malignome dar

typen und werden in den epitheloiden und myxoiden Subtypen strenger angewandt (Tabelle 6). Von der WHO wird empfohlen, die Mitoseanzahl in mm² anzugeben; die Angabe pro 10 HPF ist auch möglich. Es sollte ein Areal von min. 2,4 mm² bzw. 10 HPF ausgezählt werden (für die Grenzwerte ist die entsprechende Sehfeldareal/Sehfeldzahl des Mikroskops zu berücksichtigen) [1]. Die Auszählung soll in zahlreichen Abschnitten in Regionen mit stärkster Mitoseaktivität (sog. Hotspot-Areale) erfolgen [37]. Es werden nur definitive Mitosen gewertet. Der Ki67-Index stellt kein diagnostisches Kriterium dar, kann jedoch für das Erkennen der Hotspot-Areale hilfreich sein. Die richtige Zuordnung von Tumornekrosen und Atypien kann auch für erfahrene Pathologen schwierig sein [39], sodass in problematischen Fällen eine Zweitmeinung eingeholt werden sollte

- Graduierung: Nach WHO ist kein Graduierungssystem für LMS etabliert [1]. Ggf. kann analog des Graduierungssystems für extra-uterine Weichteilsarkome nach FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) eine Graduierung angegeben werden [37], dieses ist aufgrund fehlender prognostischer Daten jedoch nicht ohne Weiteres auf uterine LMS übertragbar
- Immunhistochemie: Muskuläre Marker (Desmin, SMA, MSA, h-Caldesmon) [49]. Positivität für WT1, CD10, BCL2 möglich [13, 35, 52]. Häufig Überexpression von p53 und p16. Insbesondere das epitheloide LMS kann EMA- und/oder zytoke-ratinpositiv sein [28]. Spindelzellige LMS sind häufig hormonrezeptorpositiv (Östrogen- und Progesteronrezeptor) [52]
- Molekularpathologie: Häufig sind Mutationen in TP53 (30 %), ATRX (25), MED12 (20%) [3, 67]. Diagnostisch relevante molekularpathologische Charakteristika gibt es jedoch bislang nicht

Tabelle 6 Diagnostische Kriterien für uterine Leiomyosarkome (LMS) [1, 9, 51].

	Konventionelle/ spindelzellige LMS	Epitheloide LMS	Myxoide LMS
Histologie	zellreich, spindelzellige und pleomorphe Abschnitte, deutliche Atypien, evtl. mehrkernige Tumorzellen und osteoklastenartige Zellen	> 50 % epitheloide Morphologie (große polygonale Zellen mit eosinophilem Zytoplasma), evtl. rhabdoide oder siegelringzellartige Zellen	myxoides Stroma, häufig zellarm
Min. Anzahl der folgenden, geforderten Kriterien:	≥ 2	≥ 1	≥ 1
Atypien	stark (Grad 2 oder 3)	mäßig bis stark (Grad 2 oder 3)	mäßig bis stark (Grad 2 oder 3)
Tumornekrosen	+	+	+
Mitosen*	≥ 4/mm ² (10 Mitosen/10HPF)	≥ 1,6/mm ² (≥ 4 Mitosen/10HPF)	≥ 0,4/mm ² (> 1 Mitose/10HPF)
Invasionsmuster	kein Kriterium	kein Kriterium	infiltrativ/irreguläre Begrenzung

*Die angegebenen Mitosewerte beziehen sich auf ein Sehfelddurchmesser von 0,55 und ein Sehfeldareal von 0,24mm², die Grenzwerte sind ggf. entsprechend umzurechnen.

Tabelle 7 Klassifikation der endometrialen Stromatumore mittels Immunhistochemie und molekulare Befunde [1]

	CD10	ER,PR	CyclinD1	BCOR	Desmin	SMA, Caldesmon
ESN	+	+	-/+	-/+	-/+	+
LG-ESS	+	+	-/+	-/+	-/+	+
YWHAE-NUTM2A/B HG-ESS, low-grade Komponente	+	+	-/+	-/+	-	-
YWHAE-NUTM2A/B HG-ESS, high-grade Komponente	-	-	+	+	-	-
ZC3H7B-BCOR HG-ESS	+	-/+	+	-/+	-	-/+
BCOR ITD HG-ESS	+	-	+	+	-/+	-

(ESN, Endometrialer Stromaknoten; LG-ESS, Low-grade endometriales Stromasarkom; HG-ESS, High-grade endometriales Stromasarkom, ITD, internal tandem duplication, ER, Östrogenrezeptor; PR, Progesteronrezeptor).

Endometriale Stromatumoren

Es wird der endometriale Stromaknoten (ESN) sowie das low-grade und das high-grade endometriale Stromasarkom (LG-ESS bzw. HG-ESS) unterschieden. Die Klassifikation beruht neben der Histologie auf immunhistochemischen und molekularen Befunden (Tabelle 7).

Unterscheidung zwischen endometrialen Stromaknoten (ESN) sowie dem low-grade und das high-grade endometriale Stromasarkom (LG-ESS bzw. HG-ESS)

Endometriale Stromaknoten (ESN)

- Stromatumor mit exzellenter Prognose. Ein potenziell malignes Verhalten mit Fernmetastasierung ist jedoch nicht ganz auszuschließen [45]
- Histologie: Ähnelt dem endometrialen Stroma der Proliferationsphase. Gut umschrieben mit scharfer Begrenzung. Meist nur geringe mitotische Aktivität. Histologische Varianten: Glattmuskuläre Differenzierung, fibromyxoid, Keimstrang-stromaartig, endometrioiden Drüsen, rhabdoid und epitheloid
- Ein LG-ESS soll ausgeschlossen sein: Die Invasionskriterien zur Abgrenzung gegenüber einem LG-ESS sind streng anzuwenden (≤ 3 fingerartige Ausziehungen, welche < 3 mm vom Tumorrand entfernt bleiben) [1, 50]. Besteht jedoch eine Lymphgefäß- oder Blutgefäßinvasion, liegt ein LG-ESS vor, unabhängig der Außenkontur oder dem Vorhandensein von Satellitenherden [50]. Der Tumorrand muss hierfür ausreichend gut untersucht werden und sollte extensiv eingebettet sein
- Immunhistochemie: entspricht dem low-grade Stromasarkom

Low-grade endometriale Stromasarkom (LG-ESS)

- Maligner Stromatumor
- Histologie: Ist wie der endometrioiden Stromaknoten dem endometrialen Stroma der Proliferationsphase ähnlich, zeigt jedoch ein infiltratives/permeatives Wachstum (zungen- oder wurmartige Ausläufer ins Myometrium). Evtl. mit lymphovaskulärer Infiltration. Häufig Blutgefäßinvasion. Keine oder minimale

Atypien. Geringe mitotische Aktivität. Histologische Varianten: Glattmuskuläre, fibromyxoide, keimstrang-stromaartige oder pseudoglanduläre Differenzierung möglich. Andere Varianten (bizarre Kerne, rahbdoid, epitheloid, endometrioid Drüsen, pseudopapillär) sind selten

- Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu HG-ESS: Hilfreiche Kriterien sind in Tabelle 8 zusammengefasst
- Differenzialdiagnostische Abgrenzung zur Endometriose bei LG-ESS mit fokaler glandulärer Differenzierung: Extensive Einbettung und Nachweis typischer LG-ESS-Anteile ohne Drüsen
- Immunhistochemie: In der Regel Positivität für CD10, Östrogen- und Progesteronrezeptor, WT1 und IFITM-1 [50, 56]. Cyclin D1 meist negativ (oder gering positiv, < 10 % der Tumorzelle positiv) und ist insbesondere in der Abgrenzung zu HG-ESS wichtig [50]. Breitspektrum-Keratine, Androgenrezeptor und β -Catenin können positiv sein [52]. Es ist sinnvoll, die Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor) in der Erstdiagnose mitzubestimmen, da ggf. eine adjuvante Hormontherapie indiziert sein kann
- Molekularpathologie: LG-ESS sind molekularpathologisch heterogen, weisen jedoch häufig ein Rearrangement von JAZF1 auf [19]. Es besteht keine eindeutige Gentotyp-Phänotyp-Korrelation [19]
- Prognose: Relativ günstige. Wichtigstes prognostisches Kriterium ist das initiale Tumorstadium [11]

High-grade endometriale Stromasarkom (HG-ESS)

- Hochmaligner Stromatumor, welcher sich aus dem endometrialen Stroma ableitet
- Histologie: Uniform rundzelliges oder spindelzelliges high-grade Sarkom mit infiltrativem, destruierendem Wachstum. Häufig Tumornekrosen und lymphovaskuläre Infiltration. Hohe mitotische Aktivität [19]. Eine low-grade Stromasarkom-Komponente kann zusätzlich vorliegen [1]
- Immunhistochemie: Abhängig von dem molekularen Subtyp (Tabelle 7). Im Vergleich zu LG-ESS (siehe Tabelle 8): Positivität für Cyclin D1 bei variabler Expression von CD10. Östrogen- und Progesteronrezeptor häufig negativ [1, 37]. CD117 ist positiv, korreliert jedoch nicht mit einer cKIT-Mutation [32] und DOG1 ist negativ
- Eine ggf. mitvorliegende Low-grade-Komponente zeigt ein identisches Immunprofil wie LG-ESS
- HG-ESS mit interner Tandem Duplikation von BCOR sind immunhistochemisch BCOR-positiv
- Molekularpathologie: Molekulare Untersuchungen ermöglichen eine weitere Subtypisierung der HG-ESS (Tabelle 7). Es wird angenommen, dass die Entität des undifferenzierten uterinen Sarkoms hierdurch zukünftig reduziert wird. Charakteristische Befunde umfassen die Fusion YWHAE-NUTM2A/B mit low-grade oder high-grade Komponente, ZC3H7B-BCOR sowie die interne Tandem-Duplikation von BCOR [33, 34, 41, 55]. Patienten mit einem Rezidiv eines YWHAE-NUTM2A/B können von einer Anthracyclin-haltigen Therapie profitieren [24]
- In Zusammenschau der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie können somit vier Varianten des HG-ESS definiert werden:
 - HG-ESS mit YWHAE/NUTM2-Fusion, low-grade Komponente

- HG-ESS mit YWHAE/NUTM2-Fusion, high-grade Komponente
- HG-ESS mit ZC3H7B-BCOR-Fusion
- HG-ESS mit interner Tandem-Duplikation von BCOR
- Deutlicher seltener sind Fusionen von EPC-BCOR, JAZF1-BCORL1 und BRD8-PHF1 beschrieben [2, 14, 15]
- Prognose: Generell eher ungünstig. Prognostisch relevant ist neben dem Tumorstadium die Mitoseanzahl sowie das Alter (> 25 Mitosen/10HPF und > 60 Jahre korrelieren jeweils mit einer schlechteren Prognose) [20, 22, 60]
- Abzugrenzen von dem HG-ESS ist das undifferenzierte uterine Sarkom, welches jedoch in Inzidenz, klinischer Präsentation und Prognose mit dem HG-ESS zahlreiche Gemeinsamkeiten aufweist [6, 37]

abzugrenzen von dem HG-ESS ist das undifferenzierte uterine Sarkom

Tabelle 8 Hilfreiche Kriterien zur Differenzierung zwischen low-grade (LG-ESS) und high-grade endometrialen Stromasarkomen (HG-ESS) [30, 62].

	LG-ESS	HG-ESS
Tumorzellkerne	geringe Kernpleomorphie, glatte Kernmembran	hohe Kernpleomorphie, irreguläre Kernmembran
Mitosen	< 5 Mitosen/10HPF	> 10 Mitosen/10HPF
Wachstumsmuster	selten biphasisch, infiltrativ mit zungenförmigen Ausläufern	häufig biphasisch (rundzellige und spindelzellige Komponente), destruktiv
Nekrosen	selten	häufig
Typisches Immunprofil	CD10 + ER/PR + Cyclin D1- (< 10 % der Tumorzellen) Häufig SMA, Caldesmon + CD117-, DOG1 – BCOR-/+ IFITM-1 +	CD10-/+ ER/PR – Cyclin D1 + SMA, Caldesmon – Evtl. CD117 +, DOG1 – BCOR bei Rearrangement +
Molekularpathologie	Häufig JAZF1-Rearrangement	Häufig YWHAE-NUTM2A/B-Rearrangement

ER, Östrogenrezeptor; PR, Progesteronrezeptor

Erklärung zu Interessenkonflikten

E. Schmoeckel hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Roche erhalten. D. Mayr war in den vergangenen drei Jahren Beraterin oder Beiratsmitglied der AGO und der S3-Leitlinien und hat persönlich Forschungsunterstützung von DFG erhalten sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Novartis, AstraZeneca, Roche und GlaxoSmithKline. M. Pölcher war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Teva, Clovis, MSD und Roche und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Teva, Clovis, MSD und Roche erhalten.

Anhang 1: WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri (2020)

1. Epitheliale Tumoren/Karzinome und Vorläuferläsionen
 - 1.1 Vorläuferläsionen
 - Endometrioides Hyperplasie ohne Atypie
 - Endometrioides Hyperplasie mit Atypie/endometrioides intraepitheliale Neoplasie
 - 1.2 Endometriumkarzinome
 - Endometrioides Adenokarzinom
 - Molekulare Subtypen: POLE-mutiert, MSI, p53-mutiert und nicht-spezifisch
 - Seröses Adenokarzinom
 - Klarzelliges Adenokarzinom
 - Undifferenziertes Karzinom
 - Dedifferenziertes Karzinom
 - Gemischtes Adenokarzinom
 - Mesonephrisches Adenokarzinom
 - Plattenepithelkarzinom
 - Muzinöses Adenokarzinom, intestinaler Typ
 - Mesonephric-like Adenokarzinom
 - Karzinosarkom
2. Tumorartige Läsionen
 - Endometriumpolyp
 - Endometriale Metaplasie
 - Arias-Stella-Reaktion
3. Mesenchymale Tumoren spezifisch für den Uterus
 - 3.1 Glattmuskuläre Neoplasien
 - Leiomyom
 - Histologische Varianten:
 - Zellreiches Leiomyom
 - Mitotisch-aktives Leiomyom
 - Leiomyom mit bizarren Kernen
 - Fumarat-Hydratase-defizientes Leiomyom
 - Hydropisches Leiomyom
 - Apoplektisches Leiomyom
 - Lipoleiomyom
 - Epitheloides Leiomyom
 - Myxoides Leiomyom
 - Dissektierendes Leiomyom
 - Diffuse Leiomyomatose
 - Glattmuskulärer Tumor mit unbestimmtem malignem Potenzial (STUMP)
 - Histologische Varianten: epitheloid, myxoid, spindelzellig
 - Leiomyosarkom
 - Histologische Varianten: epitheloid, myxoid, spindelzellig
 - 3.2 Endometriale Stromatumoren
 - Endometriale Stromaknoten
 - Endometriale Stromasarkom, low-grade
 - Endometriale Stromasarkom, high-grade
 - 3.3 Verschiedene mesenchymale Tumoren
 - Undifferenziertes Sarkom
 - Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROST)
 - Perivaskulärer epitheloider Tumor, benigne

- Perivaskulärer epitheloider Tumor, maligne
 - Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor
 - Epitheloides myofibroblastäres Sarkom
4. Gemischte epitheliale und mesenchymale Tumoren
- Adenomyom
 - Adenosarkom
 - Atypisches polypoides Adenomyom
5. Sonstige Tumoren
- Primitiver neuroektodermaler Tumor
 - Keimzelltumoren
 - Dottersacktumor, reifes Teratom, unreifes Teratom

Anhang 2: TNM- und FIGO-Klassifikation für Karzinome und Karzinosarkome des Endometriums

Tabelle 9

TNM	FIGO	
Tx		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert mehr als die Hälfte des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1/N2	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt die Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1/N2	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ²
N1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blase- und/oder Rektumschleimhaut ³
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortale und/oder Beckenlymphknoten)

1: die alleinige Beteiligung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.

2: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.

3: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um eine Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blasen oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten:

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen in Beckenlymphknoten
N2 = regionäre Lymphknotenmetastasen in paraaortalen Lymphknoten mit/ohne Metastasen in Beckenlymphknoten

pN0 Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden.

Regionäre Lymphknoten

Die regionären Lymphknoten sind die Beckenlymphknoten [hypogastrische Lymphknoten (an Aa. obturatoriae und iliacaе internaе), an Aa. iliacaе communes und externaе, parametranе und sakrale Lymphknoten] und die paraaortalen Lymphknoten.

M-Klassifikation der Fernmetastasen

pMx/pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)
pM1 = Fernmetastasen

G-Graduierung

Für die Graduierung sollen die Grade G1, G2 G3 verwendet werden.

Blutgefäßeinbruch (V)
VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
V0 = keine Blutgefäßinvasion
V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Lymphgefäßeinbruch (L)
LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0 = keine Lymphgefäßinvasion
L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn)
PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
Pn0 = keine perineurale Invasion
Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

Tabelle 10 Die dem UICC-Stadium entsprechende TNM-Kategorien

UICC	TNM
I	T1 N0 M0
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0

Tabelle 10 Die dem UICC-Stadium entsprechende TNM-Kategorien

UICC	TNM
II	T2 N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T3b N0 M0
IIIC	T1/T2/T3 N1/N2 M0
IIIC1	T1/T2/T3 N1 M0
IIIC2	T1/T2/T3 N2 M0
IVA	T4 Jedes N0 M0
IVB	Jedes T Jedes N M1

Anhang 3: TNM- und FIGO-Klassifikation für uterine Sarkome

Tabelle 11 TNM- und FIGO-Klassifikation für Leiomyosarkome und endometriale Stromasarkome

T-Primärtumor			
TNM		FIGO	
T1		I	Tumor begrenzt auf den Uterus
	T1a	IA	Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b	IB	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T2		II	Tumor dehnt sich jenseits des Uterus innerhalb des Beckens aus
	T2a	IIA	Tumor involviert Adnexe
	T2b	IIB	Tumor involviert andere Strukturen des Beckens
T3		III	Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens
	T3a	IIIA	Eine Lokalisation
	T3b	IIIB	Mehr als eine Lokalisation
N1		IIIC	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
T4		IVA	Tumor infiltriert Blasen- oder Rektumschleimhaut
M1		IVB	Fernmetastasen

Tabelle 12 TNM- und FIGO-Klassifikation für Adenosarkome

T-Primärtumor			
TNM		FIGO	
T1		I ¹	Tumor begrenzt auf den Uterus
	T1a	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium/Endozervix
	T1b	IB	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
	T1c	IC	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte des Myometriums

Tabelle 12 TNM- und FIGO-Klassifikation für Adenosarkome

T-Primärtumor		
T2	II	Tumor dehnt sich jenseits des Uterus aber innerhalb des Beckens aus
T2a	IIA	Tumor involviert Adnexe
T2b	IIB	Tumor involviert andere Strukturen des Beckens
T3	III	Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens
T3a	IIIA	Eine Lokalisation
T3b	IIIB	Mehr als eine Lokalisation
N1	IIIC	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- oder Rektumschleimhaut
T4	IVA	Tumor infiltriert Blase- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten:
NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

Regionäre Lymphknoten
Die regionären Lymphknoten sind die Beckenlymphknoten [hypogastrische Lymphknoten (an Aa. obturatoriae und iliacae internae), an Aa. iliacae communes und externae, parametrane und sakrale Lymphknoten] und die paraaortalen Lymphknoten.

M-Klassifikation der Fernmetastasen
M0 = Keine Fernmetastasen
M1 = Fernmetastasen (ausgeschlossen direkte Invasion von Adnexen, Strukturen des Beckens und des Abdomens)

Tabelle 13 Die dem UICC-Stadium entsprechende TNM-Kategorien

UICC	TNM
I	T1 N0 M0
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
IC*	T1c N0 M0
II	
IIA	
IIB	T2b N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T3b N0 M0
IIIC	T1/T2/T3 N1 M0
IVA	T4 Jedes N0 M0
IVB	Jedes T Jedes N M1

*: Stadium IC darf nicht für Leiomyosarkome und endometriale Stromasarkome verwendet werden.

Literaturverzeichnis

- [1] (2020) WHO Classification of Tumours - Female Genital Tumours, 5th Edition Lyon: IARC Press 4
- [2] Allen AJ, Ali SM, Gowen K, Elvin JA, Pejovic T (2017) A recurrent endometrial stromal sarcoma harbors the novel fusion JAZF1-BCORL1 *Gynecol Oncol Rep* 20:51-53. doi: 10.1016/j.gore.2017.03.002
- [3] An Y, Wang S, Li S, Zhang L, Wang D, Wang H, Zhu S, Zhu W, Li Y, Chen W, Ji S, Guo X (2017) Distinct molecular subtypes of uterine leiomyosarcoma respond differently to chemotherapy treatment *BMC Cancer* 17:639. doi: 10.1186/s12885-017-3568-y
- [4] Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, van der Putten HW, Bezemer PD (1992) Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features *Pathol Res Pract* 188:856-859. doi: 10.1016/S0344-0338(11)80244-X
- [5] Banno K, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Susumu N, Aoki D (2012) Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice *Epigenomics* 4:147-162. doi: 10.2217/epi.12.13
- [6] Benson C, Miah AB (2017) Uterine sarcoma - current perspectives *Int J Womens Health* 9:597-606. doi: 10.2147/IJWH.S117754
- [7] Blake Gilks C, Singh N (2019) Synchronous carcinomas of endometrium and ovary: A pragmatic approach *Gynecol Oncol Rep* 27:72-73. doi: 10.1016/j.gore.2018.12.009
- [8] Bokhman JV (1983) Two pathogenetic types of endometrial carcinoma *Gynecol Oncol* 15:10-17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
- [9] Burch DM, Tavassoli FA (2011) Myxoid leiomyosarcoma of the uterus *Histopathology* 59:1144-1155. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04053.x
- [10] Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashatan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma *Nature* 497:67-73. doi: 10.1038/nature12113
- [11] Chew I, Oliva E (2010) Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors *Adv Anat Pathol* 17:113-121. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181cfb7c2
- [12] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *Int J Gynecol Cancer* 31:12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230
- [13] Coosemans A, Nik SA, Caluwaerts S, Lambin S, Verbist G, Van Bree R, Schelfhout V, de Jonge E, Dalle I, Jacomen G, Cassiman JJ, Moerman P, Vergote I, Amant F (2007) Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas *Eur J Cancer* 43:1630-1637. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.008
- [14] Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, Oliva E, Felix A, Ferreira J, Soslow RA, Antonescu CR, Ladanyi M, Chiang S (2019) Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas *Am J Surg Pathol* 43:662-669. doi: 10.1097/PAS.0000000000001215
- [15] Dickson BC, Lum A, Swanson D, Bernardini MQ, Colgan TJ, Shaw PA, Yip S, Lee CH (2018) Novel EPC1 gene fusions in endometrial stromal sarcoma *Genes Chromosomes Cancer* 57:598-603. doi: 10.1002/gcc.22649
- [16] Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A (2015) The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis *J Obstet Gynaecol* 35:397-402. doi: 10.3109/01443615.2014.960827
- [17] Ehdavand S, Simon RA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD, Quddus MR (2014) Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up *Hum Pathol* 45:2311-2317. doi: 10.1016/j.humpath.2014.07.018
- [18] Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA (2010) Cowden syndrome *Cancer Treat Rev* 36:577-583. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.04.002
- [19] Ferreira J, Felix A, Lennerz JK, Oliva E (2018) Recent advances in the histological and molecular classification of endometrial stromal neoplasms *Virchows Arch* 473:665-678. doi: 10.1007/s00428-018-2470-6
- [20] Gremel G, Liew M, Hamzei F, Hardell E, Selling J, Ghaderi M, Stemme S, Ponten F, Carlson JW (2015) A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival *Int J Cancer* 136:1608-1618. doi: 10.1002/ijc.29141
- [21] Gupta M, Laury AL, Nucci MR, Quade BJ (2018) Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters *Histopathology* 73:284-298. doi: 10.1111/his.13515
- [22] Hardell E, Josefson S, Ghaderi M, Skeie-Jensen T, Westbom-Fremer S, Cheek EH, Bell D, Selling J, Schoolmeester JK, Masback A, Davidson B, Carlson JW (2017) Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas *Am J Surg Pathol* 41:1231-1237. doi: 10.1097/PAS.0000000000000894
- [23] Heitz F, Amant F, Fotopoulou C, Battista MJ, Wimberger P, Traut A, Fisseler-Eckhoff A, Harter P, Vandenput I, Sehouli J, Schmidt M, Kimmig R, du Bois R, du Bois A (2014) Synchronous ovarian and endometrial cancer—an international multicenter case-control study *Int J Gynecol Cancer* 24:54-60. doi: 10.1097/IGC.0000000000000019
- [24] Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR, Chiang S, Wang L, Hensley ML, George S (2017) YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy *Gynecol Oncol* 145:531-535. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.021

- [25] Horn LC, Hohn AK, Denschlag D, Follmann M, Schmidt D (2020) [Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of uterine sarcomas-recommendations for surgical pathology] *Pathologe* 41:621-633. doi: 10.1007/s00292-020-00826-4
- [26] Ip PP, Cheung AN (2011) Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25:691-704. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.07.003
- [27] Ip PP, Cheung AN, Clement PB (2009) Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases *Am J Surg Pathol* 33:992-1005. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181a02d1c
- [28] Iwata J, Fletcher CD (2000) Immunohistochemical detection of cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma: a systematic study of 100 cases *Pathol Int* 50:7-14. doi: 10.1046/j.1440-1827.2000.01001.x
- [29] Kalogiannidis I, Stavrakis T, Dagklis T, Petousis S, Nikolaidou C, Venizelos I, Rouso D (2016) A clinicopathological study of atypical leiomyomas: Benign variant leiomyoma or smooth-muscle tumor of uncertain malignant potential *Oncol Lett* 11:1425-1428. doi: 10.3892/ol.2015.4062
- [30] Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M (2008) Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases *Am J Surg Pathol* 32:1228-1238. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816a3b42
- [31] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985) The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients *Cancer* 56:403-412. doi: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x
- [32] Lee CH, Hoang LN, Yip S, Reyes C, Marino-Enriquez A, Eilers G, Tao D, Chiang S, Fletcher JA, Soslow RA, Nucci MR, Oliva E (2014) Frequent expression of KIT in endometrial stromal sarcoma with YWHAE genetic rearrangement *Mod Pathol* 27:751-757. doi: 10.1038/modpathol.2013.199
- [33] Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S, Amant F, Gilks CB, van de Rijn M, Oliva E, Debiec-Rychter M, Dal Cin P, Fletcher JA, Nucci MR (2012) The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor *Am J Surg Pathol* 36:641-653. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824a7b1a
- [34] Lee CH, Ou WB, Marino-Enriquez A, Zhu M, Mayeda M, Wang Y, Guo X, Brunner AL, Amant F, French CA, West RB, McAlpine JN, Gilks CB, Yaffe MB, Prentice LM, McPherson A, Jones SJ, Marra MA, Shah SP, van de Rijn M, Huntsman DG, Dal Cin P, Debiec-Rychter M, Nucci MR, Fletcher JA (2012) 14-3-3 fusion oncogenes in high-grade endometrial stromal sarcoma *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:929-934. doi: 10.1073/pnas.1115528109
- [35] Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi DS, Soslow RA (2006) Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma *Gynecol Oncol* 101:86-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.055
- [36] Leitlinienprogramm (2018) S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom AWMF
- [37] Leitlinienprogramm (2021) S2K Leitlinie Uterine Sarkome AWMF
- [38] Li W, Li L, Wu M, Lang J, Bi Y (2019) The Prognosis of Stage IA Mixed Endometrial Carcinoma *Am J Clin Pathol* 152:616-624. doi: 10.1093/ajcp/aqz083
- [39] Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, Oliva E (2013) Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma *Am J Surg Pathol* 37:650-658. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182851162
- [40] Lin JF, Slomovitz BM (2008) Uterine sarcoma 2008 *Curr Oncol Rep* 10:512-518. doi: 10.1007/s11912-008-0077-9
- [41] Marino-Enriquez A, Lauria A, Przybyl J, Ng TL, Kowalewska M, Debiec-Rychter M, Ganesan R, Samathi V, George S, McCluggage WG, Nucci MR, Lee CH, Fletcher JA (2018) BCOR Internal Tandem Duplication in High-grade Uterine Sarcomas *Am J Surg Pathol* 42:335-341. doi: 10.1097/PAS.0000000000000993
- [42] Matias-Guiu X, Catusas L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Munoz J, Arguelles R, Machin P, Prat J (2001) Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma *Hum Pathol* 32:569-577. doi: 10.1053/hupa.2001.25929
- [43] McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T (2018) The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses *J Pathol* 244:538-549. doi: 10.1002/path.5034
- [44] McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvaney N, Otis C, Wilkinson N, Zaino RJ, Hirschowitz L (2013) Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia *Int J Gynecol Pathol* 32:45-65. doi: 10.1097/PGP.0b013e31825d808b
- [45] McCluggage WG, Ganesan R, Herrington CS (2009) Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis *Histopathology* 54:365-373. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03230.x
- [46] McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ (2011) Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study *Am J Surg Pathol* 35:289-294. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182073ac0
- [47] Meyer T-KmTWCaHJ (2020) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Korrigierter Nachdruck 2020 Weinheim: Wiley-VCH
- [48] Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C (2001) Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium *Cancer Res* 61:4311-4314
- [49] Nucci MR, O'Connell JT, Huettner PC, Cviko A, Sun D, Quade BJ (2001) h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors *Am J Surg Pathol* 25:455-463. doi: 10.1097/00000478-200104000-00004
- [50] Oliva E (2014) Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations *Int J Gynecol Pathol* 33:374-384. doi: 10.1097/PGP.0000000000000141
- [51] Oliva E (2016) Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth

- muscle neoplasia *Mod Pathol* 29 Suppl 1:S104-120. doi: 10.1038/modpathol.2015.139
- [52] Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB (2002) An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies *Am J Surg Pathol* 26:403-412. doi: 10.1097/00000478-200204000-00001
- [53] Otis CN OA, Nucci MR, McCluggage WG (2013) Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Sarcoma
- [54] Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur MG, Aydin A (2012) Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience *Arch Gynecol Obstet* 285:1415-1419. doi: 10.1007/s00404-011-2135-z
- [55] Panagopoulos I, Thorsen J, Gorunova L, Haugom L, Bjerke-hagen B, Davidson B, Heim S, Micci F (2013) Fusion of the ZC3H7B and BCOR genes in endometrial stromal sarcomas carrying an X;22-translocation *Genes Chromosomes Cancer* 52:610-618. doi: 10.1002/gcc.22057
- [56] Parra-Herran CE, Yuan L, Nucci MR, Quade BJ (2014) Targeted development of specific biomarkers of endometrial stromal cell differentiation using bioinformatics: the IFITM1 model *Mod Pathol* 27:569-579. doi: 10.1038/modpathol.2013.123
- [57] Peters EEM, Leon-Castillo A, Smit V, Boennelycke M, Hogdall E, Hogdall C, Creutzberg C, Jurgensliem-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Ortoft G, Bosse T, Nout R (2021) Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer *Int J Gynecol Pathol*. doi: 10.1097/PGP.0000000000000806
- [58] Rabban JT, Chan E, Mak J, Zaloudek C, Garg K (2019) Prospective Detection of Germline Mutation of Fumarate Hydratase in Women With Uterine Smooth Muscle Tumors Using Pathology-based Screening to Trigger Genetic Counseling for Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma Syndrome: A 5-Year Single Institutional Experience *Am J Surg Pathol* 43:639-655. doi: 10.1097/PAS.0000000000001222
- [59] Sakai K, Yamagami W, Susumu N, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Tsuda H, Aoki D (2015) Pathological factors associated with omental metastases in endometrial cancer *Eur J Gynaecol Oncol* 36:397-401
- [60] Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Igdem S, Caglar H, Ozsaran Z, Lossi K, Schleicher U, Zwahlen D, Villette S, Veas H (2012) Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e757-763. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.005
- [61] Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatus S, Perez Mies B, Soslow RA, Lim RS, Viale A, Huberman KH, Palacios JC, Reis-Filho JS, Matias-Guiu X, Weigelt B (2016) Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas *J Natl Cancer Inst* 108:djv427. doi: 10.1093/jnci/djv427
- [62] Sciallis AP, Bedroske PP, Schoolmeester JK, Sukov WR, Keeney GL, Hodge JC, Bell DA (2014) High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogeneous morphologic and genetic features *Am J Surg Pathol* 38:1161-1172. doi: 10.1097/PAS.0000000000000256
- [63] Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, Reyes HD, Button A, Goodheart MJ (2014) Intraoperative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer *Gynecol Oncol* 133:499-505. doi: 10.1016/j.jgyno.2014.03.569
- [64] Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF, Vizzielli G, Chiantera V, Cappuccio S, Gioe A, La Fera E, Dinoi G, Angelico G, Scambia G, Fanfani F (2021) Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer *J Gynecol Oncol* 32:e11. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e11
- [65] Ulker V, Tunca A, Numanoglu C, Akbayir O, Akyol A, Erim A, Ongut C (2014) Should omentectomy be a part of surgical staging in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus? *Gynecol Obstet Invest* 77:58-63. doi: 10.1159/000357270
- [66] Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, van den Berg H, Slot A, De Winter KAJ, Verhoeven-Adema KW, Smit V, Creutzberg CL, Group PS (2018) Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial *Gynecol Oncol* 151:69-75. doi: 10.1016/j.jgyno.2018.07.020
- [67] Yang CY, Liao JY, Huang WJ, Chang YT, Chang MC, Lee JC, Tsai JH, Su YN, Hung CC, Jeng YM (2015) Targeted next-generation sequencing of cancer genes identified frequent TP53 and ATRX mutations in leiomyosarcoma *Am J Transl Res* 7:2072-2081

Therapie der Endometriumhyperplasie

I. Himsel, A. Burges, B. Löhres, F. Trillsch, T. Weissenbacher

Schlagwörter

Endometriumhyperplasie ohne Atypien • atypischen Endometriumhyperplasie

WHO-Klassifikation
2014

Bei der Therapie der Endometriumhyperplasie sind der Typ der Hyperplasie (mit oder ohne Atypien) (Tabelle 1) [11] und die Lebenssituation der betroffenen Frau (Menopausenstatus, Familienplanung) zu berücksichtigen. Die verschiedenen Typen der Endometriumhyperplasien sind mit unterschiedlichem Progressionsrisiko zum Endometriumkarzinom assoziiert (Tabelle 2) [1]. Das Spektrum der Behandlung reicht deshalb vom abwartenden Beobachten bis hin zur Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie.

Tabelle 1 WHO-Klassifikation 2014 der Endometriumhyperplasie im Vergleich mit früheren Klassifikationen[1, 19]

Klassifikation nach Dallenbach-Hellweg	WHO-Klassifikation 1994/2003	WHO-Klassifikation 2014
glandulär-zystische Hyperplasie	einfache Hyperplasie ohne Atypien	Endometriumhyperplasie ohne Atypien
adenomatöse Hyperplasie	komplexe Hyperplasie ohne Atypien	
Grad 1		
Grad 2		
Grad 3	einfache atypische Endometriumhyperplasie komplexe atypische Endometriumhyperplasie	atypische Endometriumhyperplasie/EIN

EIN = endometriale intraepitheliale Neoplasie

konservative
Behandlung

Endometriumhyperplasie ohne Atypien

Die Endometriumhyperplasie ohne Atypien wird in der Regel abwartend beobachtet bzw. konservativ therapiert. Die konservative Behandlung besteht in einer Gestagentherapie (z. B. Gestagen IUP, systemische Gestagene, orale Kontrazeptiva) [2] und einer Gewichtsreduktion (18). Bei chronischer Anovulation in der Prä-

menopause (z. B. PCO-Syndrom, rezidivierende Follikelpersistenz) kann ein kombiniertes orales Antikonzeptivum bereits prophylaktisch als Dauertherapie indiziert sein. Alternativ kommt eine intermittierende oder kontinuierliche Progesteronbehandlung in Betracht (z. B. MPA 5–10 mg für 12–14 Tage/Monat). Eine erneute Hysteroskopie und Abrasio ist bei persistierenden bzw. bei rezidivierenden dysfunktionalen Blutungen indiziert. Zeigt sich erneut eine Hyperplasie ohne Atypien, ist in jedem Fall eine Gestagentherapie indiziert. Die Ansprechraten einer Gestagentherapie über drei bis sechs Monate liegen zwischen 86 und 100 %. Die Applikation von mikronisiertem Progesteron über drei Monate in einer Vaginalcreme (100–200 mg) ist eine Alternative zur oralen MPA-Verordnung und resultierte in einer Regressionsrate von 91 % [3]. In einer Metaanalyse erreichten Levonorgestrel-haltige Intrauterinpessare ein signifikant höheres therapeutisches Ansprechen und eine signifikant geringere Hysterektomie rate verglichen mit oralem Progesteron [4–6, 17]. Bestehen Hinweise auf eine endogene, nicht antagonisierte Östrogensekretion, ist die Ursache abzuklären und entsprechend zu beraten bzw. zu therapieren.

Das Progressionsrisiko liegt bei 1 % [1, 11]. Bei peri- oder postmenopausalen Frauen bzw. bei abgeschlossener Familienplanung kann trotz des geringen Risikos für ein Endometriumkarzinom die Hysterektomie als Therapieoption mit den Betroffenen diskutiert werden.

Das Progressionsrisiko liegt bei 1 %.

Atypische Endometriumhyperplasie

Das Konzept der atypischen Endometriumhyperplasie als mutagene, monoclonale Präcurorläsion steht im Gegensatz zur bisherigen Wahrnehmung einer unbalancierten estrogenen Stimulation, die zu einer progredienten hyperplastischen Proliferation mit kumulativen Atypien und Progression zum Endometriumkarzinom führte. In einer Metaanalyse wurden wesentliche Biomarker (PTEN, PAX2, MLH1, ARID1a) beschrieben, sowohl als diagnostisches Instrument für die endometriale Hyperplasie als auch als Marker für die Progression zum Endometriumkarzinom. Eine Paneldiagnostik könnte zukünftig eine frühere Diagnose und eine Stratifizierung der betroffenen Frauen, die von einer zeitnahen versus einer postponierten Hysterektomie profitieren können, ermöglichen [16]. Bei Vorliegen einer atypischen Endometriumhyperplasie soll eine totale Hysterektomie mit oder ohne Adnexektomie durchgeführt werden. Das Progressionsrisiko bzw. das Risiko eines bereits vorliegenden Endometriumkarzinoms liegt bei bis zu 30 % [1, 7, 11] (Tabelle 2).

Das Progressionsrisiko bzw. das Risiko eines bereits vorliegenden Endometriumkarzinoms liegt bei bis zu 30 %.

Tabelle 2 Ergebnisse einer Langzeitstudie von 170 unbehandelten Frauen mit endometrialen Hyperplasien [1]

Typ der Hyperplasie	Anzahl der Patientinnen (n)	Regression (%)	Persistenz (%)	Progression zu Karzinom (%)
Einfach	93	74 (80)	18 (19)	1 (1)
Komplex	29	23 (80)	5 (17)	1 (3)
Mit Atypien	13	9 (69)	3 (23)	1 (8)

***Tabelle 2** Ergebnisse einer Langzeitstudie von 170 unbehandelten Frauen mit endometrialen Hyperplasien [1]*

Typ der Hyperplasie	Anzahl der Patientinnen (n)	Regression (%)	Persistenz (%)	Progression zu Karzinom (%)
Komplex, mit Atypien	35	20 (57)	5 (14)	10 (29)

Da bei einer suprazervikalen Hysterektomie bzw. einer Endometriumablation Endometrium verbleibt, werden diese OP-Techniken nicht empfohlen [12]. In der Postmenopause wird eine zusätzliche Salpingoovarektomie bds. empfohlen. In der Prämenopause kann die beidseitige Salpingektomie unter Erhalt der Ovarien bei Ausschluss einer BRCA-Mutation oder eines Lynch-Syndroms durchgeführt werden. Es liegen kaum Daten zum Ovarerhalt bei Hysterektomie bei atypischer Endometriumhyperplasie vor.

Bei prämenopausalen Frauen mit Kinderwunsch kann nach sorgfältiger Aufklärung und engmaschiger Kontrolle ein Uteruserhalt bis zur Erfüllung des Kinderwunsches möglich sein. Eine Gestagenbehandlung mit nachfolgender Kontrollhysteroskopie und Abrasio kann eingeleitet werden. Unterschiedliche Therapieoptionen werden beschrieben. Auch bei der atypischen Endometriumhyperplasie wird die Behandlung mit levonorgestrelhaltigen IUD empfohlen [4, 13, 14, 17]. Alternativen sind Hydroxyprogesteron 500 mg/d p. o., Megestrolacetat 160 mg/d p. o. [8], MPA 100 mg/Tag [9], Medroxyprogesteronacetat 500 mg/d p. o. (über drei Monate) [10] oder natürliches Progesteron 200 mg/d p. o. 14.–25. Zyklustag [14]. Die Zeiträume für die Therapie reichen von sechs Wochen über drei Monate bis zu 12 Monaten. Die Ansprechrate (Regression zu unauffälligem Endometrium) bei Frauen unter 40 Jahren nach drei bis 12 Monaten Therapiedauer beträgt 90–96 % [8, 17]. Eine Schwangerschaft sollte angestrebt werden nach konservativer Therapie und histologisch gesicherter Komplettremission der atypischen Endometriumhyperplasie. In der Prämenopause ist der Therapieeffekt nach 6 Monaten durch eine Hysteroskopie, Abrasio fracta zu kontrollieren [20]. In Anbetracht der hohen Rezidivrate nach initial erfolgreicher konservativer Therapie der atypischen Endometriumhyperplasie sollte nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches die Hysterektomie durchgeführt werden [12, 15, 19].

Hysterektomie nach Erfüllung des Kinderwunsches

Erklärung zu Interessenkonflikten

A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Tesano und Roche und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Tesano und Roche erhalten. B. Löhrs war in den vergangenen drei Jahren Beiratsmitglied von AWOgyn und hat Honorare oder Kostenerstattungen der AG Kinder- und Jugendgyn erhalten. F. Trillsch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Roche, MSD und Eisai, hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae und Tesaro/GSK und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Tesaro/GSK, Clovis, Gedeon Richter, Eisai, MSD und Roche erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae, Roche und Tesaro/GSK erhalten. I. Himsl und T. Weissenbacher geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985) The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56(2): 403–412
- [2] Ferenczy A, Gelfand M (1989) The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 160(1): 126–131
- [3] Affinito P et al (1994) Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas* 20(2–3): 191–198
- [4] Wildemeersch D, Dhont M (2003) Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 188(5): 1297–1298
- [5] Perino A et al (1987) Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 18(2): 137–140
- [6] Varma R, Sinha D, Gupta JK (2006) Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) – a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 125(1): 9–28
- [7] Trimble CL et al (2006) Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 106(4): 812–819
- [8] Randall TC, Kurman RJ (1997) Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 90(3): 434–440
- [9] Wentz WB (1985) Progestin therapy in lesions of the endometrium. *Semin Oncol* 12 (suppl1): 23–27
- [10] Lindahl B, Willen R (1991) endometrial hyperplasia. Clinical-pathological considerations of a prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 11(1): 403–406
- [11] Zaino R, Carinelli S, Ellenson L (2014) Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and precursors. In: Kurman R, Herrington C, Yunt R (ed) WHO Classification of tumors of female reproductive tract. IARC Press, Lyon: 125–126
- [12] Trimble C et al (2012) Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 120 (5): 1160–1175
- [13] Gunderson C et al (2012) Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 125(2): 477–482
- [14] Luo L et al (2013) Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD009458
- [15] Koskas M et al (2014) Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 101(3): 785–794
- [16] Sanderson P, Critchley H, Williams A (2017) New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia, *Hum Reprod Update* 1; 23(2): 232–254
- [17] Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M (2015) Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials, *Am J Obstet Gynecol* 213(4): 469
- [18] Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK (2019) Risk Factors for endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 years old or younger; *J Pediatr Adolesc Gynecol* 32(5): 546
- [19] Emons G, Beckmann MW, Schmidt D et al (2015) Uterus commission of the gynecological Oncology Working group (AGO): New WHO Classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75(2): 135
- [20] Suh-Burgmann E, Hung YY (2009) Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 114(3): 523
- [21] Lacey JV et al (2010) Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 28(5): 788
- [22] Reed SD (2010) Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 116: 365

Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms

F. Trillsch, A. Burges, D.-M. Burgmann, B. Löhres, C. Scholz,
T. Weissenbacher

Schlagwörter

Frauen unter 40 Jahren • Fertilitätserhalt • Typ-1-Karzinome •
Mikrosatelliten-Instabilität • gezielte Hysteroskopie • Assistierte
Reproduktion (ART) • Gestagentherapie • LNG-Intrauterinpeessars (IUD)

Ausgangssituation

gut differenzierte
Typ-1-Karzinome

Auch wenn das Endometriumkarzinom insgesamt als ein Karzinom der älteren Frau angesehen ist, wird es bei Frauen unter 40 Jahren dennoch mit einer Inzidenz von 3 bis 5 % diagnostiziert [1, 2]. Nach Berechnungen aus dem Tumorzentrum München ergibt sich für den Großraum München eine Inzidenz von ca. 1 %. Auch wenn es damit eine eher seltene Therapiekonstellation darstellt, ergeben sich durch die Abwägung von onkologischer Sicherheit und dem Wunsch nach Fertilitätserhalt in dieser Gruppe wichtige Fragestellungen für den klinischen Alltag.

Meistens handelt es sich hierbei um gut differenzierte Typ-1-Karzinome, die auf dem Boden einer nicht-antagonisierten dauerhaften Östrogenstimulation entstehen (z. B. Adipositas, metabolisches Syndrom), ebenso finden sich diese Tumoren bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen, z. B. beim Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO) gehäuft [3, 4].

Eine besondere Bedeutung nehmen dabei auch Patientinnen mit genetischer Prädisposition ein, die durch Mutationen in den Mismatch-Repair-(MMR)-Genen charakterisiert sind. Dies resultiert in dem genetischen Phänotyp der Mikrosatelliten-Instabilität und wird bei Mutationen in der Keimbahn mit dem Begriff ‚Lynch-Syndrom‘ (LS) oder ‚erblicher Darmkrebs ohne Polyposis‘ (HNPCC) beschrieben. In unselektierten Fallserien von Endometriumkarzinomen beträgt der Anteil LS-assoziiierter Endometriumkarzinome 2–4 % [5], bei Frauen mit Endometriumkarzinom < 50 Jahren 9–10 % [6–8].

Bei Patientinnen aus HNPCC-Familien mit Mutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen MSH2- und MLH1-Gene liegt die Inzidenz für ein Endometriumkarzinom vor dem 50. Lebensjahr bei 20–25 %, verglichen mit 0,2 % in der Normalbevölkerung [9].

Aufgrund des ätiologischen Zusammenhangs mit gesteigerter Östrogenstimulation ist nach sorgfältiger Therapieplanung und entsprechend intensiver Aufklärung bei bestehendem Kinderwunsch, abweichend von der Standardtherapie, ein hormoneller Therapieansatz zum Fertilitätserhalt möglich [1, 10, 11].

Unerlässlich ist dabei allerdings die Aufklärung, dass es sich beim frühen Endometriumkarzinom grundsätzlich um eine gut heilbare Erkrankungssituation han-

delt und ein Abweichen von der Standardtherapie der Hysterektomie, ggf. mit beidseitiger Adnexektomie und konsekutiver Lymphonodektomie, mit einer Verschlechterung der onkologischen Prognose verbunden sein kann. Diese Beratung sollte in dieser Konstellation in einem spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Zentrum erfolgen.

Prätherapeutische Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese und sorgfältigen gynäkologischen Befunderhebung sollte bei Patientinnen, die eine fertilitätserhaltende Therapie erwägen, zunächst eine Hysteroskopie mit gezielter Kürettage, ggf. als Resektions-Hysteroskopie, erfolgen [12]. Im Anschluss sollte eine ausführliche histopathologische Evaluation in einem Zentrum mit ausgewiesener gynäko-pathologischer Expertise erfolgen [13, 14]. Hierbei und bei einer Zweitbefundung sollte neben dem histologischen Subtyp auch der Differenzierungsgrad noch einmal speziell evaluiert und die Expression des Progesteronrezeptors bestätigt werden.

*prätherapeutische
Diagnostik*

Zur Beurteilung der myometranen Eindringtiefe und zum Ausschluss eines Adnexitis sollte eine MRT des Beckens erfolgen, welche nach einer Metaanalyse von Frei et al. im Vergleich mit CT und Ultraschall aussagekräftiger ist [15, 16].

Voraussetzung für ein fertilitätserhaltendes Vorgehen ist der Nachweis eines Endometriumkarzinoms cT1a, G1 ohne Hinweis auf Myometriuminfiltration oder Adnexitis sowie der histopathologische Nachweis einer endometrioiden Histologie und des Progesteronrezeptors [10]. Die Erfahrung im Tumorzentrum München hat zudem gezeigt, dass im Vorfeld des fertilitätserhaltenden Vorgehens eine Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum erfolgen sollte, um die Konzeptionswahrscheinlichkeit realistisch einzuschätzen und eine, möglicherweise im Anschluss, sinnvolle Assistierte Reproduktion (ART) zu planen.

Konservative Therapieansätze

Bisher gibt es keine randomisierten Studien zur Frage des Fertilitätserhalts beim frühen Endometriumkarzinom, allerdings wurden mehrere Fallserien und Metaanalysen zu verschiedenen Gestagenderivaten und anderen endokrinen Substanzen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium I und II und dem Wunsch der Fertilitätserhaltung veröffentlicht.

*konservative
Therapieansätze*

Gunderson et al. berichteten in ihrem systematischen Review von 48 % Remissionen beim Endometriumkarzinom G1 unter konservativer Therapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6 Monate. 35 % der Frauen, deren Erkrankung zunächst angesprochen hatte, erlitten ein Rezidiv. Bei 35 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom konnte nach konservativer Therapie eine Schwangerschaft erzielt werden [17].

Gallos et al. berichteten für die konservative Therapie von einer Remissionsrate von 76 %, einer Rezidivrate von 40 % und einer Lebendgeburtenrate von 28 %. 3,6 % der Frauen wurden im Verlauf mit einem Ovarialkarzinom diagnostiziert, 2 % entwickelten unter der hormonellen Therapie einen Progress zu höheren Tumorstadien [18].

In den hierfür analysierten Studien wurden unterschiedliche Derivate und stark variierende Dosierungen eingesetzt. Eine eindeutige Dosisempfehlung kann deshalb nicht gegeben werden. Einige Gruppen wendeten Medroxyprogesteronacetat (MPA) in Dosierungen von 100–800 mg/Tag für eine Dauer von vier bis 14 Monaten an [19, 20], andere Autoren verwendeten Megestrolacetat in Dosen von 40–160 mg/Tag [21–23]. Die Remissionsraten waren aber in allen Patientengruppen unter der Gestagentherapie ähnlich.

Bedingt durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von oralen Gestagenen in den vergangenen Jahren konnten zuletzt zusätzliche Erfahrungen mit Levonorgestrel-(LNG)-IUD gewonnen werden. Einzelne Berichte haben dabei eine vergleichbare Effektivität im Vergleich zu oralen Progesteron-Derivaten gezeigt [24].

Die S3-Leitlinie verweist angesichts der spärlichen Datenlage auf Therapieansätze, die sich in der Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms als wirksam gezeigt haben (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d oral), erwähnt dabei aber, wie auch die europäischen Therapieempfehlungen der ESMO/ESGO, explizit die Therapieoption des LNG-Intrauterin-pessars (IUD) [10, 25, 26].

In jedem Fall sollte unter der konservativen hormonellen Therapie eine Kontroll-Hysteroskopie nach 6 Monaten erfolgen. Nach kompletter Remission kann dann eine Schwangerschaft angestrebt werden, was in dieser Konstellation durch ein reproduktionsmedizinisches Zentrum unterstützt werden sollte.

Abweichend von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden innerhalb des Tumorzentrums München gute Erfahrungen mit einer einjährigen hormonellen Therapie unter dreimonatigen Kontroll-Hysteroskopien gemacht. Hierbei wurde auch das LNG-IUD erfolgreich eingesetzt. Mehrere Schwangerschaften konnten im Anschluss erfolgreich perinatal betreut werden.

Kontroll-Hysteroskopie

Erklärung zu Interessenkonflikten

A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Tesano und Roche und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Tesano und Roche erhalten. B. Löhrs war in den vergangenen drei Jahren Beiratsmitglied von AWOgyn und hat Honorare oder Kostenerstattungen der AG Kinder- und Jugendgyn erhalten. F. Trillsch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Roche, MSD und Eisai erhalten, hat persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae und Tesaro/GSK und Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Tesaro/GSK, Clovis, Gedeon Richter, Eisai, MSD und Roche erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae, Roche und Tesaro/GSK erhalten. D.-M. Burgmann, C. Scholz und T. Weissenbacher geben keine Interessenkonflikte an.

Fazit

Auch wenn die operative Therapie mit Hysterektomie selbst bei jungen Patientinnen als Goldstandard anzusehen ist, kann angesichts der vorliegenden Erkenntnisse nach Hysteroskopie mit gezielter Kürettage/ Resektionshysteroskopie ein konservativer Therapieversuch durchgeführt werden, ohne die Prognose dieser Patientinnen zu verschlechtern.

Voraussetzung für die konservative Therapie ist eine sorgfältige Evaluation und Aufklärung der Patientin in einem spezialisierten gynäko-onkologischen Zentrum. Die Option des Fertilitätserhalts konzentriert sich dabei auf hoch differenzierte und auf das Corpus uteri beschränkte, endometrioide Karzinome ohne Nachweis einer myometranen Infiltration.

Eine Dosierung von 150 mg MPA täglich erscheint dabei praktikabel und ausreichend, da höhere Dosen lediglich eine Zunahme der Nebenwirkungen verursachen. Alternativ kann das LNG-IUD eingesetzt werden. Wichtig ist die regelmäßige Durchführung einer Kontrollhysteroskopie und eine Abrasio über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Nach erfolgreicher Therapie ohne Tumornachweis in der Kontrollhysteroskopie sollte in Zusammenarbeit mit den Reproduktionsmedizинern zügig eine Schwangerschaft, ggf. durch Hinzunahme der Assistierte Reproduktion, angestrebt werden.

Nach Abschluss der Familienplanung wird die Komplettierung der operativen Therapie mit Hysterektomie empfohlen, auch wenn die meisten Remissionen nach konservativer Therapie eine langfristige Perspektive haben [20, 21, 27].

Literatur

- [1] Jadoul P, Donnez J (2003) Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 80: 13151–324
- [2] Lee NK et al (2007) Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 109: 6556–62
- [3] Duska LR et al (2001) Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 83: 3883–93
- [4] Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR et al (1998) Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 91: 3493–54
- [5] Buchanan DD et al (2014) Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol* 32: 901–00
- [6] Lu KH et al (2007) Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 25: 51585–164
- [7] Hampel H et al (2006) Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 66: 78107–817
- [8] Clarke BA, Cooper K (2012) Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas. *Adv Anat Pathol* 19: 2312–38
- [9] Aarnio M et al (1999) Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81: 2142–18
- [10] Emons G et al (2018) Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) – Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78: 10891–109
- [11] Benshushan A (2004) Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 117: 1321–37
- [12] Rodolakis A et al (2015) European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer* 25: 12581–265
- [13] Kendall BS et al (1998) Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22: 10121–019
- [14] Ushijima K et al (2007) Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 25: 27982–803
- [15] Kinkel K et al (1999) Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 212: 7117–18
- [16] Frei KA et al (2000) Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 216: 4444–49
- [17] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA et al (2012) Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 125: 4774–82
- [18] Gallos ID et al (2012) Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 207: 266 e2612–12.
- [19] Kaku T et al (2001) Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 167: 394–8
- [20] Kimmig R et al (1995) Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 58: 2552–57
- [21] Randall TC, Kurman RJ (1997) Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 90: 4344–40
- [22] Sardi J, Anchezar Henry JP, Paniceris G (1998) Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 19: 5655–68
- [23] Lowe MP et al (2003) Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 91: 5695–72
- [24] Minig L et al (2011) Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 22: 6436–49
- [25] Colombo N et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27: 164–1
- [26] Concin N et al (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31: 123–9
- [27] Gotlieb WH et al (2003) Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 102: 7187–25

Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

A. Burges, C. Anthuber, D.-M. Burgmann, D. Dian, I. Himsl, C. Höß, M. Kolben, B. Löhres, M. Pölcher, C. Scholz, F. Trillsch, T. Weissenbacher

Schlagwörter

operativen Zugangsweg • Uterusmanipulatoren • risikoadaptierte Indikation zur LNE • Sentinellymphknotenentfernung

Die Standardtherapie des Endometriumkarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen ist die operative Entfernung des Uterus (ohne Scheidenmanschette) mit bilateraler Salpingoovarektomie. Nur Patientinnen, die wegen ausgeprägter Komorbidität nicht operiert werden können oder operiert werden wollen, sollten mit kurativem Ansatz primär bestrahlt werden. Die Daten hierzu beziehen sich allerdings ausschließlich auf retrospektive Analysen [1].

Vor einer sanierenden Operation ist beim lokal begrenzten Endometriumkarzinom das operative Staging die Methode der Wahl. Präoperativ sollte durch transvaginale Sonografie eine evtl. vorliegende Zervix- bzw. Myometriuminfiltration abgeschätzt werden. Bei V. a. Beteiligung der Nachbarorgane oder Fernmetastasierung ist präoperativ eine erweiterte Diagnostik durch Zysto-, Rektoskopie und MRT bzw. CT erforderlich [2]. Die Möglichkeiten zur Organerhaltung (bei Kinderwunsch) sind im Kapitel „Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms“ beschrieben.

erweiterte Diagnostik durch Zysto-, Rektoskopie und MRT bzw. CT

Operationszugang

Die Laparoskopie zur Therapie des endometrioiden Endometriumkarzinoms im vermuteten Frühstadium ist etabliert. Allerdings liegen für Karzinome mit höherem Rezidivrisiko keine onkologischen Resultate aus randomisierten Studien vor. Die Hysterektomie mit bilateraler Salpingoovarektomie kann als komplette laparoskopische Hysterektomie (TLH) oder laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie durchgeführt werden. Ein Morcellement des Uterus ist aber dringend zu vermeiden. Im Vergleich mit den genannten Techniken ist die vaginale Hysterektomie die am wenigsten belastende Operation und sollte gerade bei Patientinnen mit hoher Komorbidität eingesetzt werden [3]. Eine suffiziente Beurteilung des Abdomens ist dabei jedoch nicht möglich. Auch die Entfernung der Adnexe kann von vaginal schwieriger sein als von abdominal und das operative Risiko erhöhen. Insbesondere adipöse Patientinnen profitieren von minimalinvasiven Techniken, wie die randomisierte GOG-LAP2-Studie mit 2596 Patientinnen zeigte. Adipöse Patientinnen haben allerdings unabhängig vom Zugangsweg grundsätzlich ein größeres operatives Risiko [4]. Auch die derzeit aktuelle Cochrane-Analyse zum Vergleich Laparoskopie vs. Laparotomie kommt zu dem Schluss, dass Laparoskopie und Laparotomie zumindest für das frühe endometrioides Endometriumkarzinom

adipöse Patientinnen profitieren von minimalinvasiven Techniken

Einsatz von Uterusmanipulatoren

vergleichbare Raten für das Gesamtüberleben (OAS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) aufweisen [5]. So konnten z. B. Janda et al. nach 4,5 Jahren Follow-up im Rahmen einer randomisierten Studie (TLH vs. TAH) keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I nachweisen [6]. Ähnliche Resultate konnten Walker et al. in der o. g. LAP2-Studie zeigen: Nach 5 Jahren war die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate mit 89,8 % in beiden Gruppen (Laparoskopie vs. Laparotomie) nahezu identisch [7].

Die Entscheidung über den operativen Zugangsweg (laparoskopisch, robotisch oder offen) wird künftig möglicherweise anhand des Mikrosatellitenstatus (MMS) des Tumors getroffen werden. So konnten retrospektive Daten einer Analyse des Cancer Genome Atlas zeigen, dass Patientinnen mit mikrosatellitenstabilen Tumoren nach minimalinvasiver Operationstechnik ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben hatten [8]. Zur Robotik surgery gibt es viele kleine Studien, die deren Machbarkeit zeigen. Allerdings fehlen Daten zum OAS [9, 10].

Der Einsatz von Uterusmanipulatoren wurde zuletzt intensiv diskutiert. Aus Sicht der Autoren sollten keine Manipulatoren eingesetzt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für eine Perforation bzw. für das Einschwemmen von Tumorzellen in die Blutbahn besteht.

Operatives Vorgehen in besonderen Fällen

Bei serös-papillärer Differenzierung (sog. Typ-II-Karzinome) wird aufgrund des dem Ovarialkarzinom ähnlichen, peritonealen Ausbreitungsmusters auch die zusätzliche Omentektomie und ein peritoneales Staging empfohlen, auch wenn hierfür keine prospektiven Daten vorliegen. Dies gilt auch für höhergradige Tumorstadien, bei denen unter Berücksichtigung der Komorbiditäten eine explorative Laparotomie und ein komplettes Debulking wie beim Ovarialkarzinom durchgeführt werden sollten [2, 10]. Dies gilt nicht grundsätzlich für klarzellige Karzinome, nur bei zusätzlicher seröser Komponente [9]. Eine Scheidenmanschette sollte nur bei V. a. Befall des Zervixstromas und/oder der Vagina in sano reseziert werden. Die Resektion von Parametrien im Sinne einer radikalen Hysterektomie ist nur bei klinischem Verdacht auf Parametrienbefall indiziert (Stadium III). Ansonsten wird ohne Überlebensvorteil nur eine erhöhte Morbidität riskiert [2, 10].

Bei einem Befall der Vagina wird abhängig von der Tumorausdehnung die partielle oder komplette Kolpektomie durchgeführt. Bei tiefer Infiltration sind u. U. auch Eingriffe an der Harnblase und/oder am Darm erforderlich, um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen.

Unsicherheit der intraoperativen makroskopischen Beurteilung der Adnexe

Die intraoperative makroskopische Beurteilung der Adnexe zum Ausschluss einer Metastasierung oder eines synchronen Ovarialkarzinoms ist unsicher. Daher ist die bilaterale Salpingoovarektomie bei postmenopausalen Patientinnen fester Bestandteil der Therapie. Metastasen können auch bereits im Stadium pT1a, G1 in 15 % auftreten und der präoperativen Bildgebung bzw. intraoperativen Beurteilung entgehen [11]. Das Risiko eines synchronen Ovarialkarzinoms liegt nach Literaturangaben zwischen 11 und 36 %, betroffen sind v. a. jüngere Patientinnen [12]. Bei Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion können bei einem hochdifferenzierten endometrioiden Karzinom im Stadium Ia nach Ausschluss eines erhöhten hereditären Risikos für ein Ovarialkarzinom (z. B. Lynch-Syndrom, BRCA-Mutation) und detaillierter Aufklärung die Ovarien belassen werden [9, 10]. Die Tuben sollten allerdings mit dem Uterus aus präventiven Überlegungen entfernt werden.

Lymphonodektomie (LNE)

Der therapeutische Nutzen einer Lymphonodektomie (LNE) ist weiterhin unklar. Sie hat zunächst diagnostischen Charakter und ist wichtig für ein exaktes Staging, v. a. als Grundlage für die Entscheidungen zur adjuvanten Therapie. Ist sie indiziert, sollte sie auch konsequent pelvin und paraaortal bis zu den Nierengefäßen durchgeführt werden [10].

unklarer therapeutischer Nutzen einer Lymphonodektomie

Derzeit wird eine risikoadaptierte Indikation zur LNE empfohlen. Insbesondere in den frühen Tumorstadien mit nur sehr geringem Befallsrisiko und intraoperativ unauffälligen Lymphknoten kann zur Vermeidung einer erhöhten Morbidität auf die LNE verzichtet werden. Zur Entscheidungsfindung trägt die Einteilung der ESMO in Low-risk-, Intermediate-risk- und High-risk-Tumoren bei (siehe Tabelle 1) [13]. Für Low-risk-Tumore (endometrioid, pT1a, G1/2, L0) und unauffälligen Lymphknoten wird auch im Konsens mit der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF [2] der Verzicht auf die LNE empfohlen. Bei intermediärem Risiko (nach AWMF: Typ I, pT1a, G3, pT1b, G1/2) *kann*, bei hohem Risiko (z. B. Typ I, pT1b, G3) *sollte* eine Lymphonodektomie durchgeführt werden. Dies gilt auch für Typ-I-Karzinome in den Stadien pT2 bis pT4, M0, G 1–3, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann [2]. Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit ist die z. B. auch in Deutschland übliche Einteilung in Typ I (endometrioid) und Typ II (serös, klarzellig). Typ-II-Karzinome werden von der ESMO grundsätzlich den High-risk-Fällen zugeordnet. Unklar ist auch die Bedeutung einer Lymphangiosis im Tumor (L1): nach der deutschen Leitlinie kann bei L1 stadienunabhängig eine Lymphonodektomie durchgeführt werden [2].

Zum Vergleich der Einteilung der ESMO-Empfehlungen und der Leitlinie der AGO sind diese in Tabelle 1 und Abbildung 1 unten angefügt.

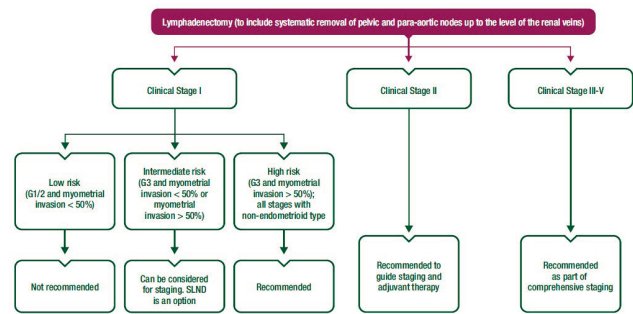
Einteilung der ESMO Empfehlungen

Aufgrund der unklaren therapeutischen Bedeutung der systematischen Lymphonodektomie in den frühen Stadien des Endometriumkarzinoms läuft derzeit in Deutschland die prospektiv randomisierte 2-armige, multizentrische ECLAT-Studie, in die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (Stadium pT1b, pT2, alle histologischen Typen; pT1a G3, Typ-1- oder Typ-2-Tumore, unabhängig vom Anteil der serösen oder klarzelligen Komponente, Karzinosarkom) eingebracht werden können. Es wird in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne LNE randomisiert (Studien-synopsis über www.ago-ovar.de).

Tabelle 1 Indikation zur Lymphonodektomie nach den Risikogruppen (nach [2, 12])

low risk	Stadium Ia (G1 und G2), endometrioider Typ	KEINE LNE (bei klinisch unauffälligen Lymphknoten)
intermediate risk	Stadium Ia G3, endometrioider Typ, Stadium Ib (G1 und G2) endometrioider Typ Jedes L1	<i>Kann</i> eine LNE durchgeführt werden
high risk	Stadium Ib G3, endometrioider Typ, alle Stadien mit nicht-endometrioider Differenzierung	Sollte eine LNE durchgeführt werden

Nach: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom [2] und [13]. Aus: [13]



^aPatients considered medically unfit for laparoscopy/laparotomy can be managed either by vaginal hysterectomy (with bilateral salpingo-oophorectomy wherever possible), RT or hormone treatment.

^bMinimally invasive surgery is recommended for low- and intermediate-risk EC and can be considered for high-risk EC.

AH, atypical hyperplasia; D&C, dilatation and curettage; EEC, endometrioid endometrial cancer; EC, endometrial cancer; EIN, endometrial intraepithelial neoplasia; G, grade; IUD, intrauterine device; MA, megestrol acetate; MPA, medroxyprogesterone acetate; PS, performance status; RT, radiotherapy; SLND, sentinel lymph node dissection.

Abbildung 1

Auswertung der Daten
des Tumorregisters
München

Eine retrospektive Auswertung der Daten des Tumorregisters München (N=5446, Zeitraum 1998–2016) von Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom zeigte zum einen eine sehr unterschiedliche Handhabung der Empfehlungen zur Lymphknotenentfernung, zum anderen auch die stadienabhängige Zunahme positiver Lymphknoten. Allerdings waren die Inzidenz von Lymphknotenrezidiven, Fernmetastasen und lokalen Metastasen und auch die Überlebensraten unabhängig von der LNE nicht signifikant verschieden [14]. Die Gesamtrate an positiven Lymphknoten war 8,9 % (170 von 1906 Patientinnen mit LNE), davon 1,7 % (n=11) in der Low-risk-Gruppe, 9,6 % (n=83) in der Intermediate-risk-Gruppe und 19,3 % (n=76) in der High-risk-Gruppe. Tabelle 2 zeigt das kumulative lokoregionäre und distan-te Rezidivrisiko der einzelnen Risikogruppen und die Rezidivlokalisationen nach 5 Jahren.

Tabelle 2 Kumulative Inzidenz eines Lymphknotenrezidives, lokalen Rezidives und distanter Metastasen bei Patientinnen mit/ohne LNE nach 5 Jahren (nach [12])

	low risk			intermediate/high intermediate risk			high risk		
	LNE (%)	keine LNE (%)	p	LNE (%)	keine LNE (%)	p	LNE (%)	keine LNE (%)	p
Lymphknoten Rezidiv	0,6	0,7	n.s.	2,1	2,3	n.s.	4,4	4,2	n.s.
Lokales Rezidiv	2,1	2,4	n.s.	6,7	6,9	n.s.	11,2	9,7	n.s.
Distantes Rezidiv	2,5	3,0	n.s.	9,5	10,9	n.s.	25,4	25,0	n.s.

LNE: Lymphonodektomie

Bedeutung der Sentinel-Lymphknotenentfernung

Die Bedeutung der Entfernung der Sentinel-Lymphknoten (SLN) beim Endometriumkarzinom ist noch nicht abschließend geklärt. In einer Studie von Ditto et al. gab es Hinweise für einen positiven Effekt der Sentinel-LNE auf das Überleben [15]. Der von der Tumorlokalisation im Endometrium abhängige, unterschiedliche Lymphabfluss nach pelvin und/oder paraaortal erschwert das sichere Auffinden und die Interpretation der Sentinel-Lymphknoten. Wie beim Zervixkarzinom scheint die Kombination aus 99m-Technetium und Farbstoff zu höheren Detektionsraten zu führen als eine „Monomarkierung“. Indocyaningrün (ICG) vermeidet eine Strahlenbelastung, ist einfach anwendbar und führt zu vergleichsweise hohen Detektionsraten, setzt aber wegen der Fluoreszenztechnik eine geeignete Ausstattung voraus [16, 17]. Auch die Angabe der Größe von Sentinel-Lymphknotenmetastasen wird (analog zum Mammakarzinom) befürwortet (isolierte Tumorzellen < 0,2 mm, Mikrometastasen 0,2–2,0 mm, Makrometastasen > 2 mm) [18]. Unklar ist auch, ob die alleinige zervikale Injektion für alle Tumorlokalisationen ausreichend oder eine zusätzliche Injektion in das Corpus uteri erforderlich ist. Unbestritten ist die Wichtigkeit eines feingeweblichen Ultraschagings der entfernten Sentinel-Lymphknoten [19]. Die bisher vorliegenden retrospektiven Daten zeigten keinen OAS-Nachteil nach SLNE [20–23], die falsch negative Rate liegt nach Literaturangaben bei etwa 2–4 % [17, 24]. Prospektiv randomisierte Studien mit adäquater Fallzahl fehlen aber aktuell noch. Bei Low-risk-Tumoren gilt schon heute der LNE-Verzicht als onkologisch sicher, weswegen Sentinel-Lymphknoten hier nicht außerhalb von Studien entfernt werden sollten [10]. Da allerdings die präoperative Zuordnung der Patientinnen zu den unterschiedlichen Risikogruppen meist nicht sicher gelingt, ist die generelle Entfernung der Sentinel-Lymphknoten zur Planung der Primärtherapie in Zukunft vorstellbar, insbesondere im Hinblick auf deren geringe Morbidität.

Sentinel-Lymphknoten-entfernung

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Höß hat in den vergangenen drei Jahren Vortragshonorare vom Referenzzentrum Mammographie München erhalten. Die Institution von C. Anthuber hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von der Phillips-Universität Marburg, der TU Dresden, der AGO Research GmbH, der CBG und dem CPI Global CRO erhalten. A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Roche, Tesaro/GSK und AstraZeneca und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Tesaro/GSK und AstraZeneca erhalten. F. Trillsch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Roche, MSD und Eisai und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Clovis, Gedeon Richter, Eisai, MSD, Roche und Tesaro/GSK erhalten. Er hat in den vergangenen drei Jahren persönliche Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae und Tesaro/GSK und seine Institution Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Medae, Roche und Tesaro/GSK erhalten. B. Löhns war in den vergangenen drei Jahren Beiratsmitglied von AWOgyn und hat Honorare oder Kostenerstattungen der AG Kinder- und Jugendgyn erhalten. M. Pölcher war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von AstraZeneca, Teva, Clovis, MSD und Roche und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Teva, Clovis, MSD und Roche erhalten. D.-M. Burgmann, D. Dian, I. Hims, M. Kolben, T. Weissenbacher und C. Scholz geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] van der Steen-Banasik E et al (2016) Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 65: 172–181
- [2] Walter F et al (2018) Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 17(5): 775–781
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) (2018) Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0. AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
- [4] Gunderson CC et al (2014) The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* 133(1): 23–27
- [5] Galaal K et al (2018) Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD006655
- [6] Janda M et al (2017) Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317(12): 1224–1233
- [7] Walker JL et al (2012) Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 30(7): 695–700
- [8] Dai Y, Wang Z, Wang J (2020) Survival of microsatellite-stable endometrioid endometrial cancer patients after minimally invasive surgery: An analysis of the Cancer Genome Atlas data. *Gynecol Oncol* 158(1): 92–98
- [9] Colombo N et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27(1): 16–41
- [10] Colombo N et al (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 26(1): 2–30
- [11] Walsh C et al (2005) Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 106(4): 693–699
- [12] Dogan A et al (2017) Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res* 37(3): 969–978
- [13] Colombo N et al (2017) Appendix 5: Endometrial cancer: eUpdate published online 8 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers). *Ann Oncol* 28(suppl_4): iv153–iv156
- [14] Polcher M et al (2019) Lymph node dissection in endometrial cancer and clinical outcome: A population-based study in 5546 patients. *Gynecol Oncol* 154(1): 65–71
- [15] Kogan L et al (2020) The added value of sentinel node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 158(1): 84–91
- [16] Papadia A et al (2017) Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99(m) with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol* 143(3): 475–480
- [17] Rossi EC et al (2017) A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 18(3): 384–392
- [18] Lu KH, Broadus RR (2020) Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 383(21): 2053–2064
- [19] Ditto A et al (2020) Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *Eur J Cancer* 140: 1–10
- [20] Ignatov A et al (2020) Comparison of survival of patients with endometrial cancer undergoing sentinel node biopsy alone or systematic lymphadenectomy. *Arch Gynecol Obstet* 302(4): 995–1000
- [21] Schluppe BA et al (2020) Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 156(1): 62–69
- [22] Basaran D et al (2020) Sentinel lymph node mapping alone compared to more extensive lymphadenectomy in patients with uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 156(1): 70–76
- [23] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ (2017) Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 216(5): 459–476 e10.
- [24] Soliman PT et al (2017) A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 146(2): 234–239

Uterussarkome

C. Scholz, C. Anthuber, A. Burges, D. Dian, S. Fürst,
T. Weissenbacher

Schlagwörter

Uterine Sarkome • Gynäko-Onkologie • Therapiestrategien • Tumorbilogie

Tumorbilogie bestimmt Prognose und Therapie

Auch bei den mesenchymalen Tumoren des Uterus sind die tumorbiologischen Unterschiede entscheidend für Therapie und Prognose. Die Diagnostik und Behandlung uteriner Sarkome sind in einer aktuellen S2k-AWMF-Leitlinie mit einer letzten Aktualisierung von April 2021, getragen durch die Deutsche, Österreichische und Schweizerische gynäkologische Fachgesellschaft, zusammengefasst [1]. Die WHO unterscheidet in ihrer Klassifikation nicht-epitheliale von gemischt epithelialen Tumoren. Mit 70 % bei Weitem am häufigsten kommt das Leiomyosarkom (LMS) vor. Darüber hinaus finden sich mit jeweils ca. 10 % low- bzw. high-grade endometriale Stromasarkome (ESS). Die high-grade ESS werden zwar inzwischen von den undifferenzierten Stromasarkomen abgegrenzt, zeigen jedoch in ihrer Tumorbilogie und in ihrem klinischen Verlauf ein sehr ähnliches Bild [2]. Gemischt epitheliale Tumore umfassen die Adenosarkome sowie eine heterogene Gruppe weiterer seltener Tumore, für die jedoch aufgrund ihrer Seltenheit keinerlei Evidenzbasis zur Auswahl einer spezifischen Therapie besteht. Daher werden sie analog behandelt und in der aktuellen S2K-Leitlinie nicht als gesonderte Entitäten aufgeführt.

WHO-Klassifikation

Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sarkoms finden sich in diversen, letztendlich jedoch seltenen genetischen Prädispositionen, beispielsweise in Rahmen eines HLRCC-Syndroms (hereditäres Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-Syndrom) oder des autosomal-dominant vererbten Li-Fraumeni Syndroms (genetische Veränderung im Gen TP53). Gerade bei Patientinnen mit einer Krankheitsentwicklung vor dem 45. Lebensjahr sowie anderen Tumorerkrankungen in der Familie sollte eine fachgebundene genetische Beratung und ggf. Abklärung erfolgen [3]. Schwarze Frauen haben in Vergleich zu Weißen Frauen ein relatives Risiko von 1,56, an einem uterinen Sarkom zu erkranken [4]. Die Einnahme von Tamoxifen in der Eigenanamnese bzw. auch eine aktuelle Einnahme stellt einen bekannten, wenn auch sehr geringen Risikofaktor für die Entwicklung eines Leiomyosarkoms dar [5].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sarkoms

Ein neu aufgetretenes, erstmalig symptomatisches bzw. wachsendes, vermeintliches Myom in der Postmenopause muss immer als potenzielles Sarkom behandelt werden und darf bei einer operativen Entfernung nicht uteruserhaltend operiert bzw. morcelliert werden [6].

Bildgebende Verfahren wie die Sonografie oder die MRT können zwar Hinweise auf das Vorliegen eines Sarkoms liefern. Sie sind jedoch alle nicht in der Lage, ein Sarkom nachzuweisen oder auszuschließen [7].

Auch die publizierten Scores, basierend auf einer Kombination aus anamnestischen und bildgebenden Daten, sind hierzu nicht in der Lage. Daher werden sie in der aktuellen AGO-Leitlinie auch nicht empfohlen [8].

Das präoperativ nie ganz auszuschließende Sarkomrisiko und das Risiko einer potenziellen Tumorzellverschleppung, mit nachfolgend schlechterer Prognose, müssen daher bei einem geplanten Morcellement eines (vermeintlichen) Myoms mit der Patientin besprochen werden. Auch alternative Verfahren müssen angeboten werden [9].

Angebot alternativer Verfahren

Das high-grade ESS und das LMS werden identisch durch komplette Entfernung des Uterus ohne dessen Eröffnung oder Morcellement als Grundlage jeder weiteren Therapie entfernt. Da eine Entfernung der Eierstöcke keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, sollen die Ovarien in der Prämenopause belassen werden. In der Postmenopause werden sie in der Regel mitentfernt. Ein etwaiges Belassen rechtfertigt jedoch keinen Zweiteingriff [10, 11].

Insbesondere beim LMS-Rezidiv oder einer Oligometastasierung soll eine operative, maximale Zytoreduktion in Betracht gezogen werden. Das präoperative Ziel muss eine realistisch erreichbare Tumorfreiheit sein. Ein Rezidiv, das innerhalb eines Jahres nach Primärtherapie auftritt, ist mit einer so schlechten Gesamtprognose verbunden, dass eine größere operative Zytoreduktion nur sehr streng zu indizieren ist [12].

Systemtherapie bei metastasierten LMS bzw. high-grade ESS

Bei metastasierten LMS bzw. high-grade ESS ist eine Systemtherapie indiziert. Die Frage der Mono- bzw. Kombinationstherapie ist nicht abschließend geklärt. An Substanzen stehen die Anthrazyklinie insbesondere (liposomales) Doxorubicin, Alkylanzien (Ifosfamid) oder Gemcitabine zur Verfügung. An moderneren Substanzen gibt es Daten zu Trabectedin oder Angiogenese-Hemmern wie z. B. Pazopanib [13–15].

Für den Einsatz einer Mono-Chemotherapie sprechen insbesondere die Daten der Cochrane-Metaanalyse von 2003, in der Doxorubicin-Mono mit Kombinationstherapie(n) verglichen wurde(n). Die Kombinationstherapie führte bei insgesamt 2281 eingeschlossenen Patientinnen nur zu einer höheren Toxizität ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für eine Kombination spricht hingegen eine relativ aktuelle Phase-2-Studie mit 122 Patientinnen, in der Gemcitabine vs. Gemcitabine + Docetaxel verglichen wurde. Hier zeigte sich eine Steigerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von 12 auf 18 Monate [16].

Die aktuellen systemtherapeutischen Überlegungen werden derzeit vor allem durch die GeDDIS-Studie bestimmt. In dieser Phase-3-Studie an insgesamt 257 Patientinnen mit Weichteilsarkomen waren etwa 50 % Leiomyosarkome. Hier zeigte eine Kombinationstherapie aus Gemcitabine + Docetaxel vs. Doxorubicin mono keinen Unterschied im PFS oder im OS. Auf Grundlage dieser Daten wird derzeit eine Doxorubicin-Monotherapie favorisiert [17].

Bei hohem Remissionsdruck kann beim metastasierten LMS eine höhere Remissionsrate durch die Hinzunahme von Dacarabzin erreicht werden, auch wenn das OS dadurch unbeeinflusst bleibt [18].

Low- vs. high-grade endometriales Stromasarkom (ESS)

Low-grade ESS sind in der Regel östrogen- und progesteronrezeptorpositiv. High-grade und undifferenziertes ESS zeigen eine deutlich gesteigerte Proliferationsaktivität, was sich in hohen Ki67-Prozentsätzen abbildet. Die Prognose differiert deutlich. Das 5-Jahres-DFS ist bei low-grade ESS 93 % gegenüber 42 % bei high-grade ESS [19]. Das high-grade ESS zeigt damit eine sehr ähnliche Tumorbilogie wie das LMS und wird daher auch analog behandelt.

low- vs. high-grade ESS

Auch beim low-grade ESS ist die therapeutische Basis die komplette Hysterektomie ohne Morcellement, wobei auch hier (trotz ER/PR-Positivität) die Salpingoovarektomie nicht durchgeführt werden muss. Basis dieses Vorgehens ist eine aktuelle Metaanalyse mit insgesamt 17 eingeschlossenen Studien an insgesamt 786 Patientinnen, von denen 190 adnexektomiert wurden. Die Rezidivrate nach Ovarerhalt war 47 % vs. 24 % nach Adnexektomie. Die Gesamtüberlebensrate war allerdings nicht signifikant verschieden [20].

Eine adjuvante anti-endokrine Therapie sollte nicht generell durchgeführt werden, kann aber bei besonderen Risikofaktoren, wie beispielsweise ein höheres Tumorstadium, und nach individueller Abwägung eingesetzt werden [21]. Das relative Rezidiv-Risiko lässt sich durch eine antiendokrine adjuvante Therapie zwar vermindern, das Gesamtüberleben jedoch nicht verlängern. Etwaige klimakterische Beschwerden sollten bei hormonrezeptorpositiven Tumoren eher nicht antihormonell therapiert werden. Eine klare Evidenz gibt es für diese Empfehlung jedoch nicht.

Als antihormonelle Systemtherapie können Medroxyprogesteronacetat (MPA), Megestrolacetat oder Aromatase-Inhibitoren eingesetzt werden. Eine Ansprechrate von 24 % und eine stabile Erkrankung ist bei ca. 50% der Fälle zu erwarten. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei den LG-ESS über 80 % [22].

Die Nachsorge entspricht der anderer gynäko-onkologischer Tumore. Eine bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von Metastasen kann gerade bei ungünstiger Tumorbilogie und hohem Tumorstadium sinnvoll sein, da eine früh erkannte Oligometastasierung von einer Rezidiv-Chirurgie profitieren kann.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Institution von C. Anthuber hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von der Phillips-Universität Marburg, der TU Dresden, der AGO Research GmbH, der CBG und dem CPI Global CRO erhalten. A. Burges war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Roche, Tesaro/GSK und AstraZeneca und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Tesaro/GSK und AstraZeneca erhalten. D. Dian, C. Scholz, S. Fürst und T. Weissenbacher geben keine Interessenkonflikte an.

Fazit

- Uterine Sarkome sind eine heterogene Gruppe seltener Malignome.
- Eine gezielte Anamnese bzw. bildgebende Verfahren können zwar Hinweise auf das Vorliegen eines Sarkoms liefern, sind allerdings nicht in der Lage, dieses auszuschließen.
- Goldstandard in der Primärbehandlung ist die totale Hysterektomie ohne Uterusverletzung.
- Bei metastasierten LMS (bzw. anderen high-grade Sarkomen) soll die Erstlinientherapie Doxorubicin-basiert sein.
- Beim low-grade ESS ist sowohl der Benefit einer Adnexektomie als auch einer antiendokrinen, adjuvanten Therapie unklar.
- Für alle uterinen Sarkome gilt: Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte bei diagnostisch unauffälligen Lymphknoten nicht durchgeführt werden.
- In der Nachsorge kann eine regelmäßige Bildgebung sinnvoll sein.
- Der Einschluss in laufende (Register-)Studien wird angeraten (z. B. REGSA).

Literatur

- [1] Uterine Sarcoma, S2k-Level, AWMF Registry No.015/074, April 2021). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html>
- [2] Anonym (2020) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soda Tissue and Bone 5th Edition. Lyon: IARC Press
- [3] Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al (2015) Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 33(21): 2345–2352, doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728. Epub 2015 May 26. PMID: 26014290
- [4] Sherman ME, Devesa SS (2003) Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 98(1): 176–186, doi: 10.1002/cncr.11484. PMID: 12833470
- [5] Arenas M, Roviro A, Hernández V et al (2006) Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 16(2): 861–865, doi: 10.1111/j.1525–1438.2006.00415.x. PMID: 16681774
- [6] Park JY, Park SK, Kim DY et al (2011) The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 122(2): 255–259, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.021. Epub 2011 May 12. PMID: 21565389.
- [7] Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al (2009) Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10(12): 1188–1198, doi: 10.1016/S1470–2045(09)70226–8. PMID: 19959075.
- [8] Köhler G, Vollmer M, Nath N et al (2019) Benign uterine mass-discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 300(6): 1719–1727, doi: 10.1007/s00404-019-05344-0. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677088.
- [9] Beckmann MW, Juhász-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, Mallmann P, Renner SP, Rimbach S, Runnebaum I, Untch M, Brucker SY, Wallwiener D. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Feb;75(2):148–164, doi: 10.1055/s-0035–1545684. PMID: 25797958; PMCID: PMC4361164.
- [10] Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM, Haggerty AF, Kim SH, Morgan MA, Giuntoli RL 2nd. Effect of bilateral salpingo-oophorectomy on the overall survival of premenopausal patients with stage I low-grade endometrial stromal sarcoma; a National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):634–638, doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.001. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32354469.
- [11] Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. *J Gynecol Oncol.* 2017 Jul;28(4):e46, doi: 10.3802/jgo.2017.28.e46. PMID: 28541635; PMCID: PMC5447146.
- [12] Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul;106(1):82–8, doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.031. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17434579.
- [13] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Baumann K, Hanker L, Kimmig R, Schröder W, Burges A, Gropp-Meier M, Kurzeder C, Mahner S, Canzler U, Lück HJ, Meier W, Fehm T, du Bois A. Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecologic Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors A Phase II Protocol of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Study Group (AGO-GYN 7). *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Nov;26(9):1636–1641, doi: 10.1097/IGC.0000000000000831. PMID: 27654266.
- [14] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 May 19;379(9829):1879–86, doi: 10.1016/S0140–6736(12)60651–5. Epub 2012 May 16. PMID: 22595799.
- [15] Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetz SM, Staddon A, Milhem M, Elias A, Ganjoo K, Tawbi H, Van Tine BA, Spira A, Dean A, Khokhar NZ, Park YC, Knoblauch RE, Parekh TV, Maki RG, Patel SR. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 10;34(8):786–93, doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371143; PMCID: PMC5070559.
- [16] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetz SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2755–63, doi: 10.1200/JCO.2006.10.4117. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3790. PMID: 17602081.
- [17] Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Küver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi HM, Beare S. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1397–1410, doi: 10.1016/S1470–2045(17)30622–8. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882536; PMCID: PMC5622179.
- [18] D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, Piperno-Neumann S, Martin-Broto J, Sanfilippo R, Katz D, Duffaud F, Vincenzi B, Stark DP, Mazzeo F, Tuschscherer A, Chevreau C, Sherriff J, Estival A, Litière S, Sents W, Ray-Coquard I, Tolomeo F, Le Cesne A, Rutkowski P, Stacchiotti S, Kasper B, Gelderblom H, Gronchi A; Euro-

- pean Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer*. 2020 Jun 1;126(11):2637–2647, doi: 10.1002/cncr.32795. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129883.
- [19] Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen LM, Powell CB, Kapp DS. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1210–5, doi: 10.1038/sj.bjc.6604527. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18813312; PMCID: PMC2570503.
- [20] Nasioudis D, Ko EM, Kolovos G, Vagios S, Kallouris D, Giuntoli RL. Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan;29(1):126–132, doi: 10.1136/ijgc-2018-000063. PMID: 30640694.
- [21] Cui R, Cao G, Bai H, Zhang Z. The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Nov;300(5):1167–1175, doi: 10.1007/s00404-019-05308-4. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31583462.
- [22] Cheng X, Yang G, Schmeler KM, Coleman RL, Tu X, Liu J, Kavanagh JJ. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):323–7, doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.360. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21277011.

Radioonkologische Behandlung

S. Corradini, S. Dewes, P. Schaffer, H. Sommer, L. Schüttrumpf

Schlagwörter

Definitive Strahlentherapie • Adjuvante Strahlentherapie • Radiochemotherapie • Inoperabel • Zielvolumen • Bestrahlungstechnik • Bestrahlungsplanung • IMRT/VMAT • Brachytherapie • Endometriumkarzinom • Uterussarkome • Indikation • Risikofaktoren

Alleinige radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

Inzidenz, Therapie und Überleben beim Endometriumkarzinom haben sich in den zurückliegenden Jahrzehnten deutlich verändert. Es ist selten, dass Patienten für eine Operation ungeeignet sind, aber medizinische Komorbiditäten können eine Operation aufgrund der hohen operativen und perioperativen Risiken ausschließen. Hohes Alter allein ist heutzutage keine strenge Kontraindikation für eine Operation. Jedoch kann hohes Alter in Verbindung mit diversen Komorbiditäten und einer langen Narkosezeit die postoperative Komplikationsrate signifikant erhöhen [1]. Idealerweise sollte die Beurteilung in einem Zentrum mit spezieller Anästhesieerfahrung im Umgang mit diesen Hochrisikopatienten durchgeführt werden [2]. Insgesamt sind die medizinischen Kontraindikationen für die chirurgische Standardbehandlung heutzutage jedoch sehr selten [2].

Eine definitive Strahlentherapie mit Brachytherapie, externer Strahlentherapie (EBRT) oder der Kombination beider Modalitäten kann als kurative Alternative in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation kontraindiziert ist oder aus medizinischen Gründen nicht durchführbar ist. Der Stellenwert der alleinigen Strahlentherapie stellt hierbei jedoch keine gleichwertige Alternative zur Operation dar, wie es beispielsweise beim Zervixkarzinom der Fall ist, da es keine vergleichenden Studien gibt. Die alleinige Strahlentherapie wird vor allem bei Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand und Multimorbidität, bei denen eine Operation ausgeschlossen wird, als Therapiealternative angeboten [2, 3]. Weitere Indikationen für eine definitive Strahlentherapie sind tumorbedingte Faktoren für die Inoperabilität oder die Ablehnung der Operation sowie die Behandlung eines inoperablen Lokalrezidivs.

Da bei der primären Strahlentherapie ein operativ-histologisches Staging nach TNM nicht möglich ist und deshalb die klinische Einteilung nach FIGO Anwendung findet, lassen sich die klinischen Ergebnisse von Operation vs. Radiotherapie nicht direkt vergleichen [4]. Die Einführung der diagnostischen Bildgebung (Ultraschall, CT, MRT oder PET/CT [5, 6]) erleichtert heutzutage die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung, die Tiefe der myometrialen Invasion, die zervikale Ausdehnung, die Infiltration der Parametrien und die Beteiligung der regionalen Lymphknoten [7]. Die publizierten Lokalkontrollraten liegen bei ca. 75 % (60–92 %) und die krankheitsspezifischen Überlebensraten bei ca. 65 % (49–86 %) [7]. Die moderne bild-

alleinige Strahlentherapie keine Alternative zur Operation

geführte 3D-Brachytherapie hat jedoch deutlich bessere lokale Kontrollraten (ca. 90–100 %) [8, 9] als die 2D-Brachytherapie (70–90 %). Bisher gibt es aber keinen direkten Vergleich der zwei Brachytherapie-Modalitäten, da die Zahlen in beiden Gruppen zu klein für eine aussagekräftige statistische Analyse sind [10]. In einer großen bevölkerungsbezogenen Analyse konnte jedoch gezeigt werden, dass der Einsatz der Brachytherapie im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie unabhängig mit einem verbesserten Gesamtüberleben und einem krankheits-spezifischen Überleben assoziiert ist [11]. Deshalb ist die Brachytherapie ein fundamentaler Baustein des Behandlungskonzepts bei der Behandlung von inoperablen Endometriumkarzinomen.

Das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe hängt hauptsächlich von den Komorbiditäten ab, denn die betroffenen Patientinnen versterben meist an den Begleiterkrankungen und nur selten am Tumorleiden. Ein systematisches Review der Gynecological Cancer Group der EORTC berichtete über das onkologische Outcome von knapp 2700 bestrahlten Patientinnen aus 25 Fallserien. Etwa die Hälfte der Patientinnen (51 %) erhielt eine alleinige Brachytherapie, während 47 % eine Kombination mit perkutaner Bestrahlung erhielten und die restlichen Patientinnen eine alleinige perkutane Therapie. Gegenüber der krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von 78,5 % war die Gesamtüberlebensrate nur 53,2 %, was als Auswirkung der präexistenten Komorbiditäten interpretiert werden muss [12].

Indikation

Einsatz der definitiven Strahlentherapie

Der Einsatz der definitiven Strahlentherapie bei inoperablen Patienten wird aktuell in verschiedenen europäischen und amerikanischen Leitlinien empfohlen (S3 [13], NCCN [14], ESGO/ESTRO/ESP [2], American Brachytherapy Society [15]). Entsprechend der Deutschen S3-Leitlinie [13] und den Europäischen ESGO/ESTRO/ESP-Empfehlungen [2] sollte die definitive Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität folgendermaßen eingesetzt werden:

- alleinige Brachytherapie: bei niedriggradigen Stadium-I-Tumoren
- eine Kombination von EBRT und Brachytherapie: bei hochgradigen Stadium-I-Tumoren und/oder tiefer myometraner Invasion (> FIGO 1B)

Technik

Brachytherapie

Schonung der Risikoorgane

Die Brachytherapie ermöglicht es, eine sehr hohe Dosis direkt am Tumor zu applizieren. Der steile Dosisabfall ermöglicht gleichzeitig eine Schonung der Risikoorgane wie Rektum und Harnblase. Historisch wurde bei der Bestrahlung des Endometriumkarzinoms häufig eine Low-dose-rate-(LDR)-Brachytherapie durchgeführt (Heyman-Packung mit Radium). Heutzutage werden jedoch fast ausschließlich High-dose-rate-(HDR)-Techniken mittels Afterloading-Verfahren angewendet. Hierfür steht eine Reihe unterschiedlicher Applikatoren zur Verfügung. Während früher in Anlehnung an die Heyman-Packung multiple Nadeln (Norman-Simon-Nadeln) für die HDR-Brachytherapie in den Uterus eingebracht wurden (üblicherweise 6–10 Stück), werden heutzutage fast nur noch standardisierte Applikatoren

klinisch eingesetzt. Hierfür stehen spezielle Applikatoren mit bis zu zwei oder drei intrauterinen Stiften zur Verfügung (in der Regel Y-förmig, z. B. „Rotte-Applikator“). Diese sind in verschiedenen Größen verfügbar und haben gebogene Enden, um die beiden Uterushörner zu erreichen. Ein dritter Stift kann hinzugefügt werden, um die Mitte des Uterusfundus zu erreichen. Bei Patientinnen mit einer maximalen Uterusbreite von 5 cm kann ggf. auch ein einfacher Stift für eine adäquate Zielvolumenabdeckung ausreichen [7].

Jüngste Fortschritte in der Bildgebung und der Strahlentherapie haben eine genauere und präzisere Definition des Zielvolumens ermöglicht. Eine bildgestützte 3D-geplante Brachytherapie ist deshalb heutzutage die Therapie der Wahl. Die MRT ist hierbei bei der Bestrahlungsplanung wichtig, um das Ausmaß und die Lage des Tumors, die Tiefe der Myometriuminvasion und die zervikale Ausdehnung zu beurteilen [6, 8].

*genaue und präzise
Definition des Ziel-
volumens*

Das klinische Zielvolumen (clinical target volume, CTV) wird unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen definiert, was die Hysteroskopiebefunde, CT- und MR-Bildgebung einschließt. Wann immer möglich, sollte die Zielvolumendefinition auf MRT-Bildern oder, falls nicht verfügbar, CT-Planungsbildern durchgeführt werden, mit dem Applikator in situ. Am besten ist der makroskopische Tumor (gross tumor volume, GTV) in der Regel in der T2-gewichteten MRT-Sequenz abgrenzbar. Wenn der Tumor auf das Corpus uteri begrenzt ist (FIGO-Stadium I) oder das Stroma der Zervix infiltriert (FIGO-Stadium II), bilden das gesamte Corpus uteri und die Zervix das CTV. Manche Studien empfehlen auch den Einschluss des oberen Drittels der Vagina (1–2 cm) in das CTV bei Stadium-II-Tumoren [9, 16, 17]. Je nach Tumorausdehnung kann bei fortgeschrittener Erkrankung im FIGO-Stadium III auch das parametranale oder paravaginale Gewebe in das Zielgebiet eingeschlossen werden [7]. Eine risikoadaptierte Zielvolumendefinition entsprechend der GEC-ESTRO-Empfehlungen für die Brachytherapie des Zervixkarzinoms wurde ebenfalls publiziert [10, 18, 19]. Hierbei werden der makroskopische Tumor (gross tumor volume, GTV) und die angrenzenden Schichten des Myometriums mit einem hohen Risiko für ein Wiederauftreten des Tumors eingestuft (Hochrisiko-CTV, HR-CTV). Befindet sich der Tumor oberflächlich, wird nur die innere Hälfte des Myometriums ins HR-CTV eingeschlossen, bei Infiltration bis in die äußere Hälfte wird das HR-CTV hingegen bis zur Serosa erweitert. Das intermediär-Risiko CTV (IR-CTV) umfasst den gesamten Uterus und Bereiche, die eine signifikante mikroskopische Tumorlast aufweisen könnten.

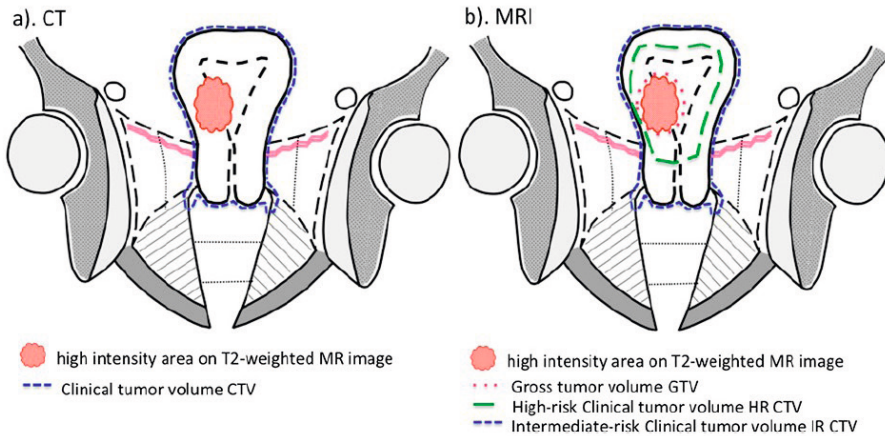


Abbildung 1 Beispiel für die risiko-adaptierte Zielvolumendefinition [10]

volumenbasierte Bestrahlungsplanung

Bei der volumenbasierten Bestrahlungsplanung wird angestrebt, den makroskopischen Tumor (GTV) mit einer Dosis von mindestens 80Gy EQD2 abzudecken. Die Gesamtdosis und das Fraktionierungsschema hängen hierbei natürlich davon ab, ob eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie erforderlich ist oder nicht (z. B. bei fortgeschrittenem Tumorstadium oder positiven Lymphknoten). Bei einer alleinigen Brachytherapie ist die angestrebte Zieldosis D90 (= Dosis auf 90 % des Volumens) für das IR-CTV: > 60Gy EQD2, HR-CTV: > 70Gy EQD2 und GTV: > 80Gy EQD2, wobei die Abdeckung des GTVs vorrangig ist. Dies entspricht beispielsweise einer HR-CTV-Verschreibung von 36–39 Gy in 5–6 Fraktionen [7, 15]. Wird die Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert, wird die EBRT (Corpus uteri mit Lymphabfluss) mit einer Gesamtdosis von beispielsweise 45 Gy in 25 Fraktionen verabreicht, gefolgt von einer Brachytherapie mit 18–20 Gy in 3–4 Fraktionen [7, 15].

Dosisrichtwerte für die Bestrahlungsplanung

Des Weiteren sollten die Risikoorgane (OAR) Harnblase, Rektum und Sigma analog der Leitlinien zur Zielvolumendefinition des Zervixkarzinoms konturiert werden [20]. Für die OARs sollte die minimale Dosis auf den am meisten exponierten 2 cm³ (D2 cm³) beachtet werden. Klassische Dosisrichtwerte für die Bestrahlungsplanung (kumulative Dosis für EBRT und Brachytherapie) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Fähigkeit, bei der Planoptimierung eine ausreichend hohe HR-CTV Dosis zu erreichen und gleichzeitig alle OAR Dosisrichtwerte einzuhalten, hängt prinzipiell mit der Größe des Uterus, der Lage der OAR und dem Typ des verwendeten Applikators zusammen. Bei der Planoptimierung hat die Einhaltung der OAR-Dosisrichtwerte jedoch immer Vorrang.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisrichtwerte (Dose Constraints) für Risikoorgane (kumulative Gesamtdosis aus perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie, EQD2 α/β : 3)

Risikoorgan	Harnblase D _{2cm³} EQD2 ₃	Rektum D _{2cm³} EQD2 ₃	Sigma D _{2cm³} EQD2 ₃	Darm D _{2cm³} EQD2 ₃
Angestrebter Dosisrichtwert	< 80 Gy	< 65 Gy	< 70 Gy	< 70 Gy
Absoluter Dosisrichtwert	< 90 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy

Perkutane Strahlentherapie

Eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie wird in der Primärsituation durchgeführt, wenn ungünstige prognostische Faktoren vorliegen, insbesondere Myometriuminfiltration > 50 % und Grad 3 oder Stadium II und höhere Stadien. Heutzutage werden bei der Bestrahlung des Endometriumkarzinoms in der Regel moderne intensitätsmodulierte Techniken (IMRT/VMAT) bevorzugt [21]. Die Anwendung der IMRT/VMAT kann vor allem das dosisexponierte Volumen der Risikoorgane (Harnblase, Rektum, Sigma und Darm) signifikant reduzieren [22, 23]. Dieser technische Fortschritt hat zu einer signifikanten Reduktion der Strahlentherapie-assoziierten Nebenwirkungen geführt [21, 23, 24]. Beim Zervixkarzinom war der Einsatz der IMRT im Vergleich zur 3D-konformen Bestrahlung (Vier-Felder-Box) im Rahmen einer Auswertung zur Lebensqualität auch mit einer signifikant geringeren Inzidenz von Darmbeschwerden korreliert [25]. Darüber hinaus erlaubt die Anwendung einer IMRT/VMAT-Technik auch eine Dosisescalation im Bereich von befallenen Lymphknoten (simultan integrierter Boost, „SIB“-Konzept) [26].

*perkutane
Strahlentherapie*

Für die Bestrahlungsplanung werden die Patienten üblicherweise in Rückenlage gelagert. Es sollten eine moderate Harnblasenfüllung und leeres Rektum vorliegen. Das Zielvolumen sollte den Primärtumor, das Parametrium/paravaginales Gewebe sowie den pelvinen Lymphabfluss (iliakal extern, intern und commun) umfassen. Bei Befall der Zervix sollten auch das obere Drittel der Vagina und der präsakrale Lymphabfluss eingeschlossen werden [27]. Wenn die bildgebenden Verfahren oder der histologische Befund Hinweise auf einen paraaortalen Lymphknotenbefall zeigen, kann der paraaortale Lymphabfluss auch eingeschlossen werden. Eine Ausblockung des Brachytherapie-Bereiches wird heutzutage in der Regel nicht durchgeführt. Vielmehr wird die Gesamtdosis der kombinierten Therapie berechnet und die entsprechende Dosis beider Modalitäten berücksichtigt (siehe Tabelle 1). Die Einzeldosis der perkutanen Bestrahlung beträgt in der Regel 1,8–2,0 Gy. Bestrahlt wird fünfmal in der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 45–50 Gy. Kleinvolumig kann auch höher dosiert werden (z. B. SIB auf befallene Lymphknoten mit 2,2–2,3 Gy bis 55–57,5 Gy).

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Techniken zur bildgesteuerten Strahlentherapie (image-guided radiotherapy, IGRT) entwickelt, wie integriertes kV-Röntgen, Kegelstrahl-CT (CBCT) oder MRT-Bildgebungsmodalitäten, welche direkt an das Bestrahlungsgerät gekoppelt sind. Diese Bildgebungsgeräte ermöglichen eine tägliche Lagekontrolle des Patienten in Behandlungsposition durchzuführen und können somit eine exakte und präzise Bestrahlung garantieren. Durch

*bildgesteuerte
Strahlentherapie*

die tägliche bildgeführte Patientenpositionierung kann die Präzision der Dosisapplikation des pelvinen Zielvolumens deutlich verbessert werden [28], und dadurch können die Planungszielvolumen-Sicherheitsabstände (PTV) reduziert werden. Außerdem können Füllstände von Risikoorganen wie Harnblase und Rektum sowie die interfractionelle Bewegung des Uterus beurteilt werden. Neueste Entwicklungen im Rahmen der online adaptiven Strahlentherapie haben hier zukünftig das Potenzial, auf diese Veränderungen in Echtzeit zu reagieren und durch eine tägliche Plananpassung die Dosisexposition von Risikoorganen und somit die Morbidität noch weiter zu reduzieren [29].

Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

Nutzen gegen potenzielle Risiken abwägen

Die adjuvante radioonkologische Therapie dient dem Ziel der Optimierung der lokoregionären Therapie durch Sterilisierung von Mikrometastasen. Ziel ist es, die lokoregionäre Rezidivrate (pelvin, vaginal, evtl. auch paraaortal) zu senken und damit die Überlebensrate zu beeinflussen, sofern diese nicht bereits durch noch unerkannte Fernmetastasen fixiert ist. Wie bei jeder Therapie muss auch bei der adjuvanten Strahlentherapie der Nutzen gegen potenzielle Behandlungsrisiken abgewogen werden. Angesichts der geringen Inzidenz und der meist untergeordneten klinischen Bedeutung der Komplikationen einer vaginalen Brachytherapie kann z. B. auch eine statistisch nur geringe Erhöhung der lokalen Kontrollrate als durchaus wünschenswert angesehen werden. Die adjuvante radioonkologische Therapie ist essenzieller Bestandteil der klinischen Standardtherapie, da ihr Stellenwert in Bezug auf die lokoregionäre Rezidivkontrolle durch eine Vielzahl von Studien belegt ist. Kong A. et al. [30] haben in ihren Metaanalysen wiederholt den Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie beleuchtet. Die aktuellste Metaanalyse analysierte 4273 Patientinnen im Stadium I aus 8 Studien. Für die Gesamtgruppe war das lokoregionäre Rezidivrisiko bei Patientinnen, welche eine adjuvante Nachbehandlung erhielten, signifikant um etwa zwei Drittel reduziert (HR=0,36).

Randomisierte Studien

neue Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

**Seit dem 01.01.2010 hat sich die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms geändert. Vor 2010 entsprach das Stadium pT1a einem auf das Endometrium begrenzten Tumor, das Stadium pT1b einem Tumor, der weniger als die Hälfte des Myometriums infiltrierte, und pT1c einem Tumor, der mehr als die Hälfte des Myometriums infiltrierte. Stadium pT1a und pT1b wurden zum Stadium pT1a zusammengefasst. Somit wird in älteren Studien ein Stadium pT1c angegeben, welches dem heutigen Stadium pT1b entspricht. Die FIGO-Klassifikation wurde analog angepasst.*

PORTEC-1-Studie

Die niederländische PORTEC-1-Studie [31, 32] randomisierte 715 Patientinnen mit pT1c*-G1-2- und pT1a-b*-G2-3-Tumoren zu einer alleinigen Operation (Hysterektomie und Adnektomie, keine systematische Lymphonodektomie) versus Operation plus 46 Gy perkutaner pelviner Strahlentherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten war die Lokalrezidivrate nach Strahlentherapie signifikant vermindert (4 % versus 15 %, $p < 0,0001$); die Gesamtüberlebensrate unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Wie die Autoren in einer weiteren Auswertung zeigten, konnten Patientinnen, die initial

nicht adjuvant behandelten wurden, im Falle eines lokoregionären Rezidivs sehr erfolgreich einer Salvage-Strahlentherapie zugeführt werden, sodass sich die Rezidivrate nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte [32]. Die onkologischen Ergebnisse einer PORTEC-Register-Subgruppe im Stadium pT1c* G3 blieben jedoch unbefriedigend: in 13 % konnte die adjuvante Strahlentherapie ein vaginales oder pelvines Rezidiv nicht verhindern und in 31 % entwickelten sich Fernmetastasen; die 5-Jahres-Überlebensrate betrug nur 58 %. Im Vergleich dazu lag die Rate an Fernmetastasen bei bestrahlten PORTEC-Patientinnen mit pT1b* G2 bei 3 %, pT1c* G2 bei 8 % und pT1b G3 bei 20 % [33], sodass die multivariate Analyse das Grading G3 als wichtigsten ungünstigen prognostischen Faktor identifizierte.

Auch die GOG-99-Studie [34] verglich den Stellenwert einer zusätzlichen perkutanen Strahlentherapie mit 50,4 Gy bei 392 Patientinnen mit intermediärem Risikostadium pT1b*, pT1c* oder pT2 nach vollständigem operativen Staging (pN0) und einem medianen Follow-up von 69 Monaten. Durch die Bestrahlung erhöhte sich die 2-Jahres-Progressionsfreiheit von 88 % auf 97 % ($p=0,007$). Es traten insgesamt nur drei Beckenrezidive in der Strahlentherapie-Gruppe auf (zwei davon bei Patientinnen, die eine Beckenbestrahlung verweigert hatten), während 18 Rezidive bei nicht bestrahlten Patientinnen auftraten. Die 4-Jahres-Überlebensrate war mit 92 % versus 86 % erhöht, allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,557$). Im Gegensatz zur Abschätzung bei der Fallzahlplanung war das Risikoprofil der meisten eingeschlossenen Patientinnen günstiger als vorhergesagt, denn in der Gruppe ohne Strahlentherapie traten nur halb so viele Rezidive auf wie erwartet, sodass für die Auswertung sekundär eine „high-intermediate-risk“-Gruppe definiert wurde, für die eine Kombination der Risikofaktoren Grading, Lymphgefäßinvasion, tiefe Myometriuminfiltration und Alter qualifizierte. Für diese Subgruppe hielten die Autoren eine Strahlentherapie des Beckens empfehlenswert, da sie die 2-Jahres-Rezidivrate von 26 % auf 6 % senken konnte.

GOG-99-Studie

In der 2009 publizierten ASTEC/EN.5-Studie [35] mit 905 Intermediate-/High-risk-Karzinomen (endometrioid: T1a G3, T1b* G1–3, klarzellig, serös, papillär) wurde die Rolle der adjuvanten pelvinen Bestrahlung (40–46 Gy) nach Resektion ($\pm$ Lymphonodektomie) mit alleiniger Observation verglichen. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen (84 % in beiden Gruppen), lokoregionäre Rezidive traten jedoch in der Beobachtungsgruppe in 6 % und in der Bestrahlungsgruppe in nur 3 % auf. Allerdings war dies mit deutlich höheren Akuttoxizitäten (57 % vs. 27 %) und etwas höheren Spättoxizitäten (7 % vs. 3 %) durch die perkutane Strahlentherapie verbunden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass 53 % der Beobachtungsgruppe eine vaginale Brachytherapie erhielten. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine perkutane Beckenbestrahlung bei Intermediate-/High-risk-Karzinomen im Frühstadium nicht erfolgen sollte.

ASTEC/EN.5-Studie

Diese 3 Studien [32, 34, 35] sowie die Metaanalyse von Kong A. et al. [30] zeigten eine Reduktion der Lokalrezidive in der intermediären Risikogruppe ohne Überlebensvorteil und mit höherer gastrointestinaler Akuttoxizität. Sowohl in der GOG-99- als auch in der PORTEC-1-Studie konnte eine High-intermediate-Subgruppe identifiziert werden, die verstärkt von einer perkutanen Beckenbestrahlung (5 % vs. 20 % in der Beobachtungsgruppe bei PORTEC-1 [31, 32]) profitierten.

Offen blieb jedoch die Frage, ob eine vaginale Brachytherapie die perkutane Beckenbestrahlung mit ähnlich gutem Erfolg, aber geringerer Toxizität ersetzen könnte. Diese Frage wurde in der 2010 veröffentlichten PORTEC-2-Studie [36] mit 427 randomisierten Patientinnen im intermediären und Hochrisiko-Stadium (pT1a G3–pT1b* G2/3) zwischen vaginaler Brachytherapie mit 21–30 Gy und perkutaner

PORTEC-2-Studie

Beckenbestrahlung mit 46 Gy genauer untersucht. Zuvor hatten die Patientinnen eine Hysterektomie ohne systematische Lymphonodektomie erhalten. Es zeigte sich eine nicht unterlegene lokale und lokoregionäre Kontrolle mit 1,8 % lokale Rezidive nach vaginaler Brachytherapie und 1,6 % Lokalrezidive nach perkutaner Beckenbestrahlung mit signifikant reduzierten gastrointestinalen Akuttoxizitäten bei der Brachytherapie (13 % BT vs. 54 % EBRT). Das 5-Jahres-Überleben war mit 85 % BT vs. 80 % EBRT nicht signifikant unterschiedlich. Daher schlussfolgerten die Autoren, dass in der intermediären und high-intermediären Gruppe von Patientinnen eine vaginale Brachytherapie vorzuziehen ist.

Die Nachfolgestudie PORTEC-3 (2018/2019) [37, 38] untersuchte Hochrisikopatientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom in den Stadien FIGO I mit tiefer Myometriuminvasion (pT1b), G3 und/oder LVSI sowie FIGO II und III sowie mit serösem/klarzelligem Endometriumkarzinom FIGO I–III. Es wurden 686 Patientinnen randomisiert und in den Gruppen adjuvante pelvine Bestrahlung mit 48,6 Gy vs. kombinierte Radiochemotherapie mit gleicher Bestrahlungsdosis und zusätzlich 2x Cisplatin (50 mg/m²) simultan und 4x Carboplatin AUC5/Paclitaxel 175 mg/m² sequenziell verglichen. Die erste Auswertung von 2018 zeigte zunächst eine nicht signifikante Verbesserung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens für die Radiochemotherapie (81,8 % vs. 76,7 % und 75,5 % vs. 68,6 %) bei deutlich erhöhten Grad-3-Toxizitäten im Radiochemotherapie-Arm (60 % vs. 12 %). Im Update von 2019 zeigte sich dann aber eine signifikante Verbesserung sowohl des Gesamt- als auch des rezidivfreien Überlebens für die Radiochemotherapie mit 81,4 % vs. 76,1 % bzw. 76,5 % vs. 69,1 %. Die Toxizitätsraten näherte sich für die Radiochemotherapie denen der alleinigen Beckenbestrahlung an, mit 8 % vs. 5 % Grad-3- bzw. 38 % vs. 23 % Grad-2-Toxizitäten. Weitere Langzeitdaten stehen derzeit noch aus.

Zur Beurteilung der lokalen Kontrolle nach kombinierter pelviner Radiochemotherapie (45 Gy mit Cisplatin 50 mg/m²) gefolgt von einer vaginalen Brachytherapie und weiterer Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel zeigte die RTOG9708-Phase-II-Studie exzellente Ergebnisse (Gesamtüberleben: 85 %, krankheitsspezifisches Überleben: 81 %) und keine Rezidive in den Stadien I–II. Eingeschlossen wurden 46 endometrioide Hochrisikokarzinome in den Stadien G2/3, pT1b–2* sowie Stadium III, welche ein Gesamtüberleben von 77 % und krankheitsspezifisches Überleben von 72 % aufwiesen [39, 40].

Auch Högberg et al. [41] sprachen sich nach ihrer gepoolten Analyse aus zwei randomisierten Studien mit 530 Patientinnen mit endometrioiden Karzinomen im Stadium Ib* G3, II und III sowie serösen und klarzelligen Endometriumkarzinomen für eine sequenzielle Radiochemotherapie (Kombination aus Platin mit Paclitaxel) nach perkutaner Beckenbestrahlung (EBRT mit mindestens 44 Gy und/oder BT) aus. Das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt zeigte nach fünf Jahren einen Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % (HR=0,63, 95 % CI 0,44–0,89; p=0,009). Auch das Gesamtüberleben zeigte einen Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR=0,69, 95 % CI 0,46–1,03; p=0,07). Generell profitierten Typ-I-Karzinome, während sich bei serösen und klarzelligen Karzinomen kein Vorteil durch die zusätzliche Chemotherapie ergab.

Die GOG-249-Studie (2019) [42] verglich das rezidivfreie Überleben zwischen adjuvanter pelviner Bestrahlung (45–50,4 Gy) und vaginaler Brachytherapie, gefolgt von Paclitaxel 175 mg/m²/Carboplatin (AUC 6) 3x alle 3 Wochen bei 601 Patientinnen mit endometrioidem Karzinom im Stadium I high-intermediate-risk, in Stadium II und von Patientinnen mit serös/klarzelligen Karzinomen in den Stadien I/II.

sequenzielle
Radiochemotherapie

Bei ähnlichem rezidivfreien und Gesamtüberleben in beiden Gruppen konnte keine Überlegenheit für die vaginale Brachytherapie in Kombination mit der Chemotherapie gezeigt werden. Die Autoren empfehlen daher bei höheren Akuttoxizitäten und ähnlichen Spättoxizitäten in der Brachytherapie-/Chemotherapie-Gruppe das Beibehalten der perkutanen Beckenbestrahlung für die untersuchten Patientinnengruppen.

Aufgrund ihrer geringeren Prävalenz sind nicht-endometrioiden (klarzellige/seröse) Endometriumkarzinome in randomisierten Studien meist unterrepräsentiert. In einer großen retrospektiven Studie [43] konnte ein Vorteil für eine Kombination der Bestrahlung mit einer Chemotherapie gezeigt werden. Für Karzinome im Stadium pT1a zeigte wiederum eine andere retrospektive Studie [44] eine ausreichende lokale Kontrolle (4–7 % Rezidive) bei alleiniger vaginaler Brachytherapie. Die GOG-94-Studie aus dem Jahr 2005 untersuchte als Phase-2-Studie den Stellenwert einer Ganzabdomenbestrahlung (30 Gy in 20 Fraktionen) mit einem Boost (15 Gy) auf das Becken und ggf. auf befallene paraaortale Lymphknoten bei Patientinnen in den Stadien III/IV [45]. In dieser Studie wurden 180 Patientinnen nach ausgedehntem Tumordebülking mit einer Resttumgröße von maximal 2 cm eingeschlossen. Trotz der intensiven chirurgischen Vorbehandlung wurde die Toxizität der Ganzabdomenbestrahlung als tolerabel eingeschätzt, im Vordergrund standen hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen (Grad 3–4: 13 % bzw. 15 %). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug je nach Histologie 31–35 %, alle Langzeitüberlebenden waren R0- oder R1-reseziert worden, weshalb die Autoren eine Indikation zur Ganzabdomenbestrahlung im Stadium III und IV für die Patientengruppe mit kompletter Resektion formulierten [45].

Die GOG-122-Studie [42] führte einen randomisierten Vergleich mit 396 Patientinnen des in der GOG-94-Studie beschriebenen Konzepts mit einer Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m² und Doxorubicin 60 mg/m² alle 3 Wochen durch. Insgesamt schnitt hier der Chemotherapie-Arm im progressionsfreien- und Gesamtüberleben besser ab. Dennoch ist bei der Interpretation der Daten Vorsicht geboten, da sich unter den untersuchten Patientinnen eine untypische Häufung an papillär-serösen Endometriumkarzinomen (50 %) zeigte und somit ein optimales Vorgehen weiterhin unklar bleibt.

Dies zeigt auch eine italienische Multicenterstudie [46]: 345 Patientinnen mit high-risk endometrioiden Endometriumkarzinomen in den Stadien IC⁺ G3, II G3 mit Myometriuminvasion > 50 % und III wurden nach Resektion randomisiert und erhielten entweder eine alleinige pelvine Bestrahlung (45–50 Gy) oder eine alleinige Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m², Adriamycin 45 mg/m² und Cyclophosphamid 600 mg/m² alle 4 Wochen über 5 Zyklen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Strahlentherapie- und Chemotherapie-Armen in Bezug auf das 3-, 5-, 7-Jahres-Gesamtüberleben und das 3-, 5-, 7-Jahr-progressionsfreie-Überleben. Die Strahlentherapie führte zu einer leicht besseren lokoregionären Kontrolle, während die Chemotherapie eine bessere distante Kontrolle zu haben schien. Allerdings waren beide Trends nicht statistisch signifikant.

Die 2019 veröffentlichte Phase-III-Studie GOG 258 [47] befasst sich mit der Frage, ob eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patientinnen im Stadium III/IVA zu einem längeren rezidivfreien Überleben führt als 6 Zyklen Chemotherapie alleine. Es wurden 707 Patientinnen randomisiert. Bei der kombinierten Radiochemotherapie erhielten die Patientinnen eine pelvine Bestrahlung bis 45 Gy mit simultan Cisplatin, gefolgt von sequenzieller Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, während bei der alleinigen Chemotherapie Carboplatin/Paclitaxel appliziert wur-

de. Insgesamt zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 47 Monaten keine Verbesserung des primären Endpunktes rezidivfreies Überleben (58 % vs. 59 %) durch die kombinierte Radiochemotherapie, wobei zu beachten ist, dass im Strahlentherapie-Arm nur etwa drei Viertel der Patientinnen die volle Anzahl der Chemotherapie-Zyklen erhielt. Dies könnte bei näherer Betrachtung zu der häufigeren Fernmetastasierungsrate (21,4 % vs. 12 %) geführt haben. Gleichzeitig führte die lokoregionäre Bestrahlung zu einer Reduktion der Lokalrezidive (1,9 % vs. 4,9 %) und der pelvinen Lymphknotenrezidive (3,5 % vs. 8,2 %).

In einer retrospektiven Analyse aus dem Jahre 2019 verglichen Syeda et al. [48] 20 873 Patientinnen im Stadium III, die entweder eine adjuvante Chemotherapie, eine alleinige EBRT oder eine kombinierte Radiochemotherapie (mit oder ohne vaginale Brachytherapie) erhalten hatten. Eine zusätzliche vaginale Brachytherapie war in allen drei Gruppen möglich. Insgesamt führte die Kombination aus Chemotherapie und perkutane Beckenbestrahlung zu einer Reduktion der Mortalität um 23 %, verglichen mit der alleinigen Chemotherapie, und zu einer Mortalitätsreduktion von 19 % im Vergleich zur alleinigen perkutane Beckenbestrahlung. Dies galt sowohl für Patientinnen im FIGO-Stadium IIIA als auch IIIC sowie für alle histologischen Subtypen.

Folgende Fragestellungen sind zurzeit Gegenstand randomisierter klinischer Studien:

Nach der kürzlich erfolgten Identifizierung von Risikofaktoren und der Definition einer high-intermediate Risikogruppe hat sich der Fokus nun auf die Identifikation von molekularen Faktoren verlagert. Die Arbeitshypothese der PORTEC-4a-Studie [49] ist, dass eine adjuvante Behandlung, welche auf molekularen Risikofaktoren basiert, dieselbe lokale Kontrolle und rezidivfreies Überleben bietet wie die aktuelle standardisierte adjuvante Brachytherapie. Hierdurch sollen high-intermediate-risk Patientinnen ohne diese Risikofaktoren vor einer Übertherapie und den entsprechenden Nebenwirkungen geschützt werden. Die zu untersuchenden molekularen Risikofaktoren wurden nach einer Subgruppenanalyse aus der PORTEC-2-Studie als L1-Cell-Adhesion-Molecule (L1-CAM) Überexpression, p53-Mutanten-Expression und mismatch-repair protein Expression definiert [50–53]. Als prognostisch günstigerer Faktor wird hingegen eine POLE-Mutation angesehen. Erste Ergebnisse hierzu werden Ende 2021 erwartet [49].

Indikation

Risikofaktoren

Zusammenfassend erfolgt die Indikation zur Strahlenbehandlung risikoadaptiert anhand tumorspezifischer Parameter. Folgende Risikofaktoren für ein vaginales bzw. pelvines Rezidiv, Fernmetastasierung und reduziertes tumorspezifisches Überleben werden in der Literatur genannt [34, 54–56]:

- höheres pT-Stadium,
- tiefe Myometriuminfiltration ≥ 50 %,
- Endozervikalbefall,
- Grading G3,
- Histologie eines Klarzell- oder papillär-serösen Karzinoms,
- Lymphovaskuläre Infiltration,
- höheres Lebensalter (≥ 60 Jahre),
- R1- oder R2-Resektion.

Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Ausführungen können für die adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms folgende Vorschläge gemacht werden, wobei hierbei zwischen Patientinnen mit komplettem operativen Staging und ohne einem solchen Staging unterschieden werden muss.

Patientinnen mit komplettem operativem Staging (pN0)

Zum kompletten operativen Staging gehören weiterhin die Hysterektomie, bilaterale Adnektomie und pelvine/paraaortale Lymphonodektomie.

Bei Patientinnen ohne komplettes operatives Staging (pNx und cN0)

Liegt bildmorphologisch kein Verdacht auf das Vorliegen von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen (cN0) vor, richtet sich die Indikation zur vaginalen Brachytherapie und perkutanen Becken-, ggf. auch paraaortalen Lymphknotenbestrahlung nach der zu erwartenden Rezidivwahrscheinlichkeit. Die Indikation zur postoperativen vaginalen Brachytherapie bzw. perkutanen Beckenbestrahlung bei Typ-II-Karzinom (serös oder klarzellig) sollte sich an den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioid) des Grading G3 desselben Stadiums orientieren.

zu erwartende Rezidivwahrscheinlichkeit

Zusammenfassend ergibt sich:

Tabelle 2

Risiko	Tumorstadium	Molekulare Marker	Therapie
Low risk	pT1a pNx/pN0 G1-2	FIGO I-II jedes Grading POLEmut FIGO IA G1-2 MMRd/ NSMP	keine adjuvante Bestrahlung
Intermediate risk	pT1a pNx/pN0 G3	FIGO IA G3 MMRd/ NSMP	alleinige vaginale Brachytherapie
	pT1b pNx/0 G1-2	FIGO IB G1-2 MMRd/ NSMP	alleinige vaginale Brachytherapie
	pT1a non-ECC	FIGO IA p53mut	Individuell, ggf. vaginale Brachytherapie
High-intermediate risk	pT1b pN0 G3 LVSI negativ	FIGO IB G3 MMRd/ NSMP	alleinige vaginale Brachytherapie
	pT1b pNx G3 (kein LK staging)	FIGO IB G3 MMRd/ NSMP	perkutane Becken- bestrahlung
	pT1a – pT1b jedes Grading und substan- tiell LVSI positiv	FIGO IA/B LVSI positiv MMRd/NSMP	perkutane Becken- bestrahlung
	pT2 pN0 G1 LVSI negativ	FIGO II MMRd/NSMP	alleinige vaginale Brachytherapie

	pT2 pN0 G2-3 oder pT2 pNx (kein LK staging)	FIGO II MMRd/NSMP	perkutane Beckenbestrahlung
High risk	pT3-4/pN+, R0	FIGO III/IV MMRd/NSMP	Ggf. perkutane Beckenbestrahlung
	Non-EEC, R0	FIGO I-IVA non-ECC MMRd/NSMP FIGO IB-IVA p53mut	Ggf. perkutane Beckenbestrahlung
	pT3b, R1- und R2-Resektionen, Tumorrest		perkutane Beckenbestrahlung, ggf. zusätzlich vaginale Brachytherapie
POLEmut: Polymerase-Epsilon-Mutation; MMRd: Mismatch Repair defizient; NSMP: non-specific molecular profile; ECC: endometriales Karzinom; p53mut: p53 mutiert			

Technik

Vaginale Brachytherapie

zylindrische Kunststoff-applikatoren

Für die adjuvante vaginale Brachytherapie werden zylindrische Kunststoffapplikatoren verwendet. Vor Durchführung der Brachytherapie wird eine vaginale Untersuchung durchgeführt, um sicherzustellen, dass der Scheidenabschluss gut abgeheilt ist, und um die Größe und Form der Vagina zu beurteilen, um einen geeigneten Applikator auszuwählen. Das Zielvolumen wird individuell festgelegt und umfasst in der Regel das obere Drittel der Vagina bis zu einer Tiefe von 5 mm. Die Brachytherapie wird in der Regel mittels HDR-Brachytherapie mit 21 Gy in 3 Fraktionen auf 0,5 cm dosiert (analog PORTEC2). Alternativ sind auch 30 Gy in 5 Fraktionen oder 24 Gy in 6 Fraktionen auf die Applikatoroberfläche [57] möglich. Wenn die Brachytherapie als Boost nach einer EBRT verabreicht wird, kann eine Dosis von ca. 10–18 Gy in 2–3 Fraktionen appliziert werden, dies kann bei Resttumor, positiven Schnitträndern oder initialem Scheidenbefall (T3b) indiziert sein. Eine genaue Übersicht findet sich in den Empfehlungen der American Brachytherapy Society [57]. Zur Bestrahlungsplanung werden häufig Standardbelegungen unter Verwendung von Standard-Therapieplänen je nach Applikatorgröße und Behandlungslänge verwendet. Alternativ kann eine bildgeführte adaptive 3D Brachytherapie erfolgen, bei der mittels Bildgebung (CT oder MRT) auch beurteilt werden kann, ob der Applikator gut an der Vaginalschleimhaut anliegt und eine genaue Berechnung der Dosisexposition von Risikoorganen erlaubt. Insbesondere wenn die vaginale Brachytherapie als Boost nach einer EBRT eingesetzt wird, ermöglicht dies die Überprüfung und Berechnung der kumulativen Dosis (siehe Abbildung 1). Außerdem wird die bildgesteuerte adaptive Brachytherapie empfohlen, wenn nach einer Operation ein vaginaler Resttumor vorliegt, wobei ähnliche Prinzipien wie bei der Behandlung von Rezidiven oder definitiven Therapiekonzepten angewendet werden.

Radiotherapie der Uterussarkome

Bei der Gruppe der Uterussarkome handelt es sich um seltene Tumoren mit unterschiedlichem biologischem Verhalten, die aber gemeinsam zu einem lokalen, ag-

Uterussarkome

gressiven Wachstum mit früher systemischer Metastasierung neigen. Der maligne Müllersche Misch tumor (MMMT) ist eine Subentität des Uteruskarzinoms und wird dieser Gruppe zugeteilt, entsprechend gelten für diese Entität die gleichen Therapieempfehlungen wie bei den klassischen Uteruskarzinomen. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen sind die Veröffentlichungen in der Mehrzahl retrospektiv und mit Fallzahlen von < 100 Patientinnen. Es besteht eine einzige prospektive, randomisierte Studie zum Stellenwert der Strahlentherapie [58]. Zudem werden in den meisten Publikationen alle Subtumor entitäten statistisch gemeinsam ausgewertet. Die Datenlage wird zusätzlich dadurch erschwert, dass zum Teil auch der Müllersche Misch tumor in die Statistiken und Publikationen einfließt.

Die vorhandenen Arbeiten stimmen grundsätzlich darin überein, dass in den Stadien I und II durch die adjuvante perkutane pelvine Strahlentherapie mit einer Dosis von mindestens 50,0 Gy die Rate an Lokoregionären Rezidiven deutlich gesenkt werden kann. Bei verschiedenen Autoren wird die perkutane Strahlentherapie durch eine Brachytherapie ergänzt [58–61]. Rovirosa et al. [62] konnten zwar bei 60 eigenen Patientinnen keinen Einfluss der Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben zeigen, aber in einem durchgeführten Review mit 2528 Patientinnen (davon 44 % bestrahlt) konnte der positive Einfluss der Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle in 70 % der Studien belegt werden. In 25 % der Fallserien wurde auch über eine Verbesserung des Gesamtüberlebens berichtet. Zu dem gleichen Ergebnis kam der Review von Brooks et al. [63], welcher die Daten von 2677 Patientinnen nach den verschiedenen Tumorentitäten und Stadien aufarbeitete. Im Stadium II zeigte sich eine Überlebensrate von 55 % im Vergleich zu 31 % zugunsten der adjuvanten Strahlentherapie. Auch die Patientinnen im Stadium III–IV profitierten von einer adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur Operation allein (33 % vs. 25 %).

Aus diesen Daten kann abgeleitet werden, dass eine adjuvante perkutane Strahlentherapie des Beckens zumindest zu einer verbesserten lokalen Kontrolle führt, auch wenn die retrospektiven Daten einer SEER-Analyse [64] keinen Vorteil finden konnten. Anhand der Datenlage stimmen neuere Arbeiten überein [65, 66], dass die adjuvante Behandlung der Uterussarkome aufgrund ihrer Seltenheit multidisziplinär besprochen werden sollte. Die wichtige Rolle der Strahlentherapie bei inoperablen oder R2-resezierten Patientinnen und in der metastasierten Situation ist unumstritten [67]. Es ist dabei darauf zu achten, dass eine ausreichende Dosierung in Analogie zu anderen Sarkomen (mindestens 50,0 Gy, wenn möglich 60,0–66,0 Gy) erfolgt, damit eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht wird.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] Boehm O (2019) Morbidity and lethality in anaesthesiology. Patient safety as the core competence of anaesthetists. *Anesthesiol und Intensivmed* 60: 488–500, doi: 10.19224/ai2019.488
- [2] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31: 12–39, doi: 10.1136/ijgc-2020-002230
- [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasms
- [4] Amant F, Mirza MR, Koskas M et al (2015) Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 131: S96–S104, doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.005
- [5] Kitajima K, Murakami K, Kaji Y et al (2011) Established, emerging and future applications of FDG-PET/CT in the uterine cancer. *Clin Radiol* 66: 297–307, doi: 10.1016/j.crad.2010.07.012
- [6] Frei KA, Kinkel K, Bonél HM et al (2000) Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 216: 444–449, doi: 10.1148/radiology.216.2.r00au17444
- [7] Hoskin P, Paulsen Hellebust T, Nout R et al (2016) Endometrial Cancer. In: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Part II: Clinical Practice, 3–24
- [8] Gill BS, Kim H, Houser C et al (2014) Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 13: 542–547, doi: 10.1016/j.brachy.2014.07.002
- [9] Coon D, Beriwal S, Heron DE et al (2008) High-dose-rate Rotte “Y” applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 779–783, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.026
- [10] Dankulchai P, Petsuksiri J, Chansilpa Y et al (2014) Image-guided high-dose-rate brachytherapy in inoperable endometrial cancer. *Br J Radiol* 87: 20140018, doi: 10.1259/bjr.20140018
- [11] Acharya S, Perkins SM, DeWees T et al (2015) Brachytherapy Is Associated With Improved Survival in Inoperable Stage I Endometrial Adenocarcinoma: A Population-Based Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93: 649–657, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.013
- [12] van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E et al (2016) Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 65: 172–181, doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.005
- [13] S3 (2018) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. AWMF-Regis
- [14] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Uterine Neoplasms, Version 1.
- [15] Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J et al (2015) Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy* 14: 587–599, doi: 10.1016/j.brachy.2015.06.002
- [16] Weitmann HD, Pötter R, Waldhäusl C et al (2005) Pilot study in the treatment of endometrial carcinoma with 3D image-based high-dose-rate brachytherapy using modified Heyman packing: clinical experience and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 468–478, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.10.013
- [17] Beriwal S, Kim H, Heron DE et al (2006) Comparison of 2D vs. 3D dosimetry for Rotte “Y” applicator high dose rate brachytherapy for medically inoperable endometrial cancer. *Technol Cancer Res Treat* 5: 521–527, doi: 10.1177/153303460600500509
- [18] Petric P, Limbergen E, Haie-Meder C (2011) Adaptive contouring of the target volume and organ at risk. In: Viswanathan AN, Erickson B (Eds.) *Gynecologic radiation therapy*, Springer: Berlin, Heidelberg: 99–118
- [19] Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E et al (2005) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74: 235–245, doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.015
- [20] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al (2006) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78: 67–77, doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
- [21] Mell LK, Mundt AJ (2008) Intensity-modulated radiation therapy in gynecologic cancers: growing support, growing acceptance. *Cancer J* 14: 198–199, doi: 10.1097/PPO.0b013e318178dda1
- [22] Forrest J, Presutti J, Davidson M et al (2012) A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24: e63–70, doi: 10.1016/j.clon.2011.06.008
- [23] Yang R, Xu S, Jiang W et al (2010) Dosimetric comparison of postoperative whole pelvic radiotherapy for endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *Acta Oncol* 49: 230–236, doi: 10.3109/02841860903410372
- [24] Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN et al (2003) Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. *Gynecol Oncol* 91: 39–45, doi: 10.1016/s0090-8258(03)00461-x
- [25] Wang X, Shen Y, Zhao Y et al (2015) Adjuvant intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent paclitaxel and cisplatin in cervical cancer patients with high risk factors: A phase II trial. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 41: 1082–1088, doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.018
- [26] Townamchai K, Poorvu PD, Damato AL et al (2014) Radiation dose escalation using intensity modulated radiation

- therapy for gross unresected node-positive endometrial cancer. *Pract Radiat Oncol* 4: 90–98, doi: 10.1016/j.prro.2013.07.002
- [27] Paravati A (2015) Uterine Cancer. In: Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Springer International Publishing: 339–348
- [28] Laursen LV, Elstrøm UV, Vestergaard A et al (2012) Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 105: 220–225, doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.012
- [29] Corradini S, Alongi F, Andratschke N et al (2019) MR-guidance in clinical reality: Current treatment challenges and future perspectives. *Radiat Oncol* 14: 1–12, doi: 10.1186/s13014-019-1308-y
- [30] Kong A, Johnson N, Kitchener HC et al (2012) Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 104: 1625–1634, doi: 10.1093/jnci/djs374
- [31] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM et al (2000) Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1404–1411, doi: 10.1016/s0140-6736(00)02139-5
- [32] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC et al (2003) Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89: 201–209, doi: 10.1016/s0090-8258(03)00126-4
- [33] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC et al (2004) Outcome of High-Risk Stage IC, Grade 3, Compared With Stage I Endometrial Carcinoma Patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 22: 1234–1241, doi: 10.1200/jco.2004.08.159
- [34] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al (2004) 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* 92: 744–751, doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048
- [35] Group AS, Blake P, Swart AM et al (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373: 137–146, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5
- [36] Nout RA, Smit V, Putter H et al (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375: 816–823, doi: 10.1016/s0140-6736(09)62163-2
- [37] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 295–309, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2
- [38] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L et al (2019) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20: 1273–1285, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X
- [39] Greven K, Winter K, Underhill K et al (2006) Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 103: 155–159, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.02.007
- [40] Greven K, Winter K, Underhill K et al (2004) Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol* 59: 168–173, doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.019
- [41] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al (2010) Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46: 2422–2431, doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002
- [42] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS et al (2019) Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 37: 1810–1818, doi: 10.1200/JCO.18.01575
- [43] Viswanathan AN, Macklin EA, Berkowitz R et al (2011) The importance of chemotherapy and radiation in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 123: 542–547, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.005
- [44] Barney BM, Petersen IA, Mariani A et al (2013) The Role of Vaginal Brachytherapy in the Treatment of Surgical Stage I Papillary Serous or Clear Cell Endometrial Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 85, 109–115, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.011.
- [45] Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN et al (2005) Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 97: 755–763, doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.011
- [46] Maggi R, Lissoni A, Spina F et al (2006) Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 95: 266–271, doi: 10.1038/sj.bjc.6603279
- [47] Matei D, Filiaci V, Randall ME et al (2019) Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 380: 2317–2326, doi: 10.1056/NEJMoa1813181
- [48] Syeda S, Chen L, Hou JY et al (2019) Chemotherapy, Radiation, or Combination Therapy for Stage III Uterine Cancer. *Obstet Gynecol* 134: 17–29, doi: 10.1097/AOG.00000000000003287
- [49] van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA et al (2020) PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 30: 2002–2007, doi: 10.1136/ijgc-2020-001929
- [50] Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA (1999) Prognostic Significance of Angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 Expression: A Population-Based Endometrial Carcinoma Study. *J Clin Oncol* 17: 1382, doi: 10.1200/jco.1999.17.5.1382
- [51] AlHilli MM, Mariani A, Bakum-Gamez JN et al (2014) Risk-scoring models for individualized prediction of overall sur-

- vival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 133: 485–493, doi: 10.1016/j.ygyno.2014.03.567
- [52] Bosse T, Nout RA, Stelloo E et al (2014) L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 50: 2602–2610, doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.014
- [53] Zeimet AG, Reimer D, Huszar M et al (2013) L1CAM in Early-Stage Type I Endometrial Cancer: Results of a Large Multicenter Evaluation. *JNCI J Natl Cancer Inst* 105: 1142–1150, doi: 10.1093/jnci/djt144
- [54] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al (1991) Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 40: 55–65, doi: 10.1016/0090-8258(91)90086-k
- [55] Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL et al (2004) High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 95: 120–126, doi: 10.1016/j.ygyno.2004.06.042
- [56] Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS et al (2005) Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol* 62: 111–117, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.054
- [57] Small W, Beriwal S, Demanes DJ et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 11: 58–67, doi: 10.1016/j.brachy.2011.08.005
- [58] Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al (2008) Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 44: 808–818, doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.019
- [59] Ferrer F, Sabater S, Farrús B et al (1999) Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the GRUP ONCOLOGIC CATALÀ-OCCTÀ. *Int J Radiat Oncol* 44: 47–52, doi: 10.1016/s0360-3016(98)00515-x
- [60] Knocke TH, Kucera H, Dörfler D et al (1998) Results of post-operative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 83: 1972–1979, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981101)83:9<1972::aid-cncr13>3.0.co;2-m
- [61] Livi L, Paia F, Shah N et al (2003) Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol* 57: 1366–1373, doi: 10.1016/s0360-3016(03)00750-8
- [62] Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J et al (2002) Is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplasms with a sarcomatous component? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int J Radiat Oncol* 52: 1320–1329, doi: 10.1016/s0360-3016(01)02808-5
- [63] Brooks SE, Zhan M, Cote T et al (2004) Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 93: 204–208, doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.029
- [64] Hosh M, Antar S, Nazzal A et al (2016) Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer* 26: 1098–1104, doi: 10.1097/igc.0000000000000720
- [65] Desai IME, Ottevanger PB, Benson C et al (2018) Systemic treatment in adult uterine sarcomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 122: 10–20, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.009
- [66] Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM et al (2018) Uterine Leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat* 41: 680–686, doi: 10.1159/000494299
- [67] Farooqi A, Mitra D, Guadagnolo BA et al (2020) The Evolving Role of Radiation Therapy in Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Curr Oncol Rep* 22, doi: 10.1007/s11912-020-00936-5

Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms und uteriner Sarkome

S. Fürst, V. Aivasova-Fuchs

Schlagwörter

adjuvante medikamentöse Therapie • Chemotherapie • endokrine Therapie

Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Frühstadien des Endometriumkarzinoms werden in der Mehrzahl durch alleinige Chirurgie inklusive Lymphonodektomie geheilt. Das Fünfjahresüberleben im chirurgischen Stadium I G1–3 liegt bei 88 % und erreicht im Stadium IA G1 Heilungsraten von bis zu 99 % [1, 2].

Die Hinzunahme einer adjuvanten Chemotherapie ergab in einer Analyse der Cochrane collaboration eine Risikoreduktion von 4 %; den größten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie scheinen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom in Stadien III-IV unabhängig vom histopathologischen Typ zu haben [3]. Patientinnen mit Risikofaktoren (tiefe myometrane Invasion (IB G3 und >II), Invasion des Zervixstromas, extrauterine Tumorausbreitung, seröser und klarzelliger Subtyp unabhängig vom Stadium) haben ein erhöhtes Rezidivrisiko und erleiden in 46 % innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv [4]. Über die Hälfte aller Rezidive sind hämatogene Metastasen. Ein wichtiger prädiktiver Faktor für hämatogene Metastasen ist eine myometrane Invasion über 50 % bzw. eine myometrane Invasion über 66 % im chirurgischen nodal-negativen Stadium IC [5, 6].

Laut der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (Version 1 – April 2018) [7] sollten Patientinnen im Frühstadium eines endometrioiden oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom (Stadium pT1a/b, G1 und G2, cN0/pN0) keine adjuvante Chemotherapie erhalten, dies wird auch für Patientinnen mit einem G3-endometrioiden oder anderen Typ-I-Endometriumkarzinom (pT1a, G3, cN0/pN0) empfohlen, da es auch hier keine ausreichenden Daten für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie gibt. Bei Patientinnen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom sowie Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom, Stadium pT1b/pT2, G3, pN0, kann eine adjuvante Chemotherapie diskutiert werden. Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom Stadium pT3 und/oder pN1 sowie Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom Stadium 4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor < 2 cm haben sollten eine Chemotherapie erhalten.

*neue Risiko-
klassifikation*

Um die Patientinnengruppen weiter zu selektieren, die am meisten von einer adjuvanten Therapie profitieren und um eine Übertherapie zu vermeiden wurde eine neue Risikoklassifikation erstellt, welche – neben den klassischen Parametern – nun auch verschiedene molekulare Marker einschließt [8]. Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt in Überarbeitung und es ist davon auszugehen, dass die Daten zu den molekularen Markern die Empfehlung zur Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie maßgeblich beeinflussen werden.

Risikoklassifikation

Wie in dem Kapitel „Histopathologie“ aufgeführt, wurde eine überarbeitete Risikoklassifikation erstellt, die neben der Histopathologie und dem postoperativen Ergebnis auch diverse molekulare Marker mit einbezieht.

In den ESGO/ESTRO/ESP Guidelines wurde 2020 diese überarbeitete Risikoklassifikation vorgestellt, die erstmals neben der Histopathologie und dem postoperativen Ergebnis auch molekulare Marker mit einbezieht – insbesondere die POLE-Mutation, der MMR/NSMP-Status und die p53-Überexpression haben hier einen hohen Stellenwert. Es hat sich gezeigt, dass Endometriumkarzinome mit POLE-Mutation eine sehr gute Prognose und mit p53abn eine relevant schlechtere Prognose haben, während Endometriumkarzinome mit MMRd/NSMP ein mittleres Risiko aufweisen [8].

In der PORTEC-3-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen auch mit einem high-grade oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom bei nachgewiesener POLE-Mutation eine sehr gute Prognose aufweisen. Somit könnte bei dieser Patientinnengruppe zukünftig bei Nachweis einer POLE-Mutation eine adjuvante medikamentöse Therapie zurückhaltend indiziert werden. Bei nachgewiesener p53-Überexpression scheinen Patientinnen hingegen sehr von einer adjuvanten Therapie zu profitieren [9, 10]. Dieses Thema wird sicher zentraler Punkt weiterer Studien sein, unter anderem widmet sich die aktuell rekrutierende PORTEC-4a-Studie dieser Frage.

Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms*Kombinationstherapie*

Lange galt die Kombinationstherapie Doxorubicin/Cisplatin als wirksamste Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. In der GOG209-Studie [11] konnte mit der Kombination Carboplatin – Paclitaxel über bis zu 7 Zyklen bei Endometriumkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko ($\geq$ Stadium III) ein vergleichbarer Effekt mit jedoch geringerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel/Doxorubicin/Cisplatin nachgewiesen werden, so dass die adjuvante Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel zunehmend die Therapie mit Doxorubicin/Cisplatin oder Paclitaxel/Doxorubicin/Cisplatin ersetzt.

Tabelle 1

Chemotherapie	Dauer	Darreichungsform	Intervall
Paclitaxel 175 mg/m ²	3 h	i. V. in 500 ml NaCL 0,9 %	alle 3 Wochen
Carboplatin AUC 5	30–60 Minuten	i. V. in 250 ml Glucose 5 %	alle 3 Wochen

Nach Vergleich mehrere randomisierter Studien wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie bei den verschiedenen Entitäten des Endometriumkarzinoms eine ähnliche Wirksamkeit zeigt, obwohl die Fallzahlen zur Überprüfung einer Signifikanz meist nicht ausreichend waren [12].

In der PORTEC-3-Studie wurde die alleinige Radiatio mit einer Radiochemotherapie verglichen, wobei sich eine Verbesserung des Gesamt- sowie rezidivfreien Überlebens im Radiochemotherapie-Arm zeigte [13, 14]. Dies wird im Kapitel "Radioonkologische Behandlung" ausführlich behandelt.

Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Anwendung einer adjuvanten endokrinen Therapie wird aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofil häufig diskutiert, jedoch liegen mehreren Cochrane-Analysen vor, die keine Verbesserung der Überlebensraten oder der Rezidivfreiheit nachweisen [15, 16]. Aufgrund nun mehreren vorliegenden Metaanalysen wird der Schluss gezogen, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Erstdiagnose keinen Vorteil bringt.

*adjuvante endokrine
Therapie*

Zusammenfassung

- Eine adjuvante Chemotherapie ist insbesondere beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom von Nutzen
 - Die Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel hat aufgrund eines besseren Nutzen/Nebenwirkungsprofil andere Chemotherapie-Schemata größtenteils ersetzt
 - Daten weisen zunehmend darauf hin, dass molekulare Marker (POLE-Mutation, MMR/NSMP-Status, p53-Überexpression) zur Planung der weiteren adjuvanten Therapie hinzugezogen werden sollten.
- Eine adjuvante endokrine Therapie hat in mehreren Studien und Cochrane-Analysen keinen Vorteil gezeigt und sollte daher nicht eingesetzt werden.

Adjuvante medikamentöse Therapie der uterinen Sarkome

Karzinosarkome des Uterus

Karzinosarkome des Uterus

Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (Version 1 – April 2018) [7] empfiehlt grundsätzlich bei Patientinnen mit Karzinosarkomen FIGO-Stadium I oder II eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Ifosfamid in einer Dosierung von Ifosfamid $1,6 \text{ g/m}^2$ i. v. Tag 1–4 und Cisplatin 20 mg/m^2 i. v. Tag 1–4 oder Carboplatin/Paclitaxel in einer Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m^2 Tag 1 und Carboplatin AUC 5 Tag 1. Eine Ifosfamid-haltige Kombinationstherapie hat einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie gezeigt, angesichts der hohen Toxizität dieser Kombination kann jedoch auch eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel angewandt werden. Die aktuelle S2k-Leitlinie Uterine Sarkome (Version 1 – April 2021) befasst sich mit uterinen Sarkomen exklusive Karzinosarkome und gibt daher hierfür keine Empfehlung ab [17].

uterine Leiomyo- sarkome

Uterine Leiomyosarkome

Bei uterinen Leiomyosarkomen ist eine adjuvante medikamentöse Therapie nicht unbedingt indiziert, kann jedoch abhängig von eventuell weiteren Risikofaktoren diskutiert werden [17].

In mehreren Studien konnte keineindeutiger Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden [18, 19]. Jedoch ist anzumerken, dass es einige Hinweise gab, dass eine adjuvante Chemotherapie von Vorteil sein könnte – viele Studien zu diesem Thema sind jedoch aufgrund u. a. schlechter Rekrutierungszahl, Heterogenität des Kollektivs, aufgrund vorzeitigen Abbruchs oder anderen Problemen nur eingeschränkt beurteilbar [20, 21].

Eine prospektive einarmige Phase-2-Studie zeigte ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei der Anwendung einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine plus Docetaxel gefolgt von Doxorubicin (4 Zyklen Gemcitabin 900 mg/m^2 d1 + 8 q21 plus Docetaxel 75 mg/m^2 d8 q21 gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin 60 mg/m^2 d1 q21). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass in der Studie lediglich ein historisches Kontrollkollektiv herangezogen wurde [22].

low-grade endometria- le Stromasarkome

Low-grade endometriale Stromasarkome (LG-ESS)

Die Datenlage für eine adjuvante Chemotherapie ist nicht ausreichend, daher sollte diese nicht erfolgen [17].

Die Durchführung einer adjuvant endokrinen Therapie kann jedoch bei zusätzlichen Risikofaktoren und/oder hohem Tumorstadium diskutiert werden, wenn Hormonrezeptoren im Tumor nachgewiesen werden konnten. Eine Metanalyse zeigte zwar keinen Einfluss auf das overall survival, jedoch auf das Rezidivrisiko [23].

Zur Anwendung bei einer endokrinen Therapie können folgende Medikamente kommen:

- Gestagentherapie:
 - Medroxyprogesteronacetat 200 mg/d
 - Megesterolacetat 80 – 160 mg/d
- Alternativ Aromataseinhibitoren:
 - Letrozol 2,5 mg/d
 - Anastrozol 1 mg/d
 - Exemestan 25 mg/d

High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS) und undifferenzierte uterine Sarkome

high-grade endometriale Stromasarkome

In einer retrospektiven Studie – mit jedoch geringer Rekrutierungszahl – konnte ein Vorteil im overall survival nach adjuvanter Chemotherapie gesehen werden [24], prospektive Daten liegen bisher nicht vor. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine adjuvante Chemotherapie nicht generell indiziert kann jedoch abhängig von eventuell weiteren Risikofaktoren individuell diskutiert werden [17].

Uterine Adenosarkome

uterine Adenosarkome

Die National Cancer Database konnte bei knapp 2000 ausgewerteten Fällen keine positive Auswirkung einer Chemotherapie auf das overall survival feststellen [17, 25].

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Aivazova-Fuchs war in den vergangenen drei Jahren Beraterin von Novartis und hat Honorare oder Kostenersatzungen von Novartis erhalten. S. Fürst gibt keine Interessenkonflikte an.

Fazit

- Bei Karzinosarkomen des Uterus sollte eine Kombinationstherapie mit Ifosfamid/Cisplatin oder Carboplatin/Paclitaxel erfolgen, wobei die Toxizität bei Carboplatin/Paclitaxel wesentlich geringer ist.
- Generell ist bei den weiteren uterinen Sarkomen eine adjuvante medikamentöse Therapie nicht unbedingt indiziert, kann jedoch abhängig von eventuell weiteren Risikofaktoren diskutiert werden.
- Sollte bei low-grade endometrialen Stromasarkomen eine adjuvante medikamentöse Therapie notwendig sein sollte eine Gestagentherapie (alternativ Aromataseinhibitoren) erfolgen.
- Sollte bei high-grade endometrialen Stromasarkomen oder bei undifferenzierten uterinen Sarkomen eine adjuvante medikamentöse Therapie notwendig sein kann eine adjuvante Chemotherapie diskutiert werden.
- Bei uterinen Adenosarkomen konnte bisher kein Nutzen einer adjuvanten Therapie belegt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Orr J, Holimon J, Orr P (1997) Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 176: 788–789, doi: 10.1016/s0002-9378(97)70601-x
- [2] Chan J, Wu H, Cheung M et al (2007) The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 106: 282–288
- [3] Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A et al (2014) Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD010681
- [4] Mariani A, Dowdy S, Podratz K (2005) Predictors of poor prognosis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15,2: 402
- [5] Mariani A, Wbb M, Keeney G et al (2001) Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 80(2): 233–238
- [6] Mariani A, Dowdy S, Keeney G et al (2004) High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 95(1): 120–126
- [7] Emons G, Steiner E, Bock N et al (2018) S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom
- [8] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al (2021) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 31: 12–39
- [9] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al (2020) Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*
- [10] Meng B, Hoang L, McIntyre J et al (2014) POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 134(1): 15–19
- [11] Miller D, Filiaci V, Mannel R et al (2020) Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38: 3841–3850
- [12] Johnson N, Bryant A, Miles T et al (2011) Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* CD003175
- [13] de Boer SM et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19(3): 295–309
- [14] de Boer SM et al (2019) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20(9): 1273–1285
- [15] Martin-Hirsch P, Bryant A, Keep S (2011) Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6
- [16] Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G (1996) Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65(2): 201–207
- [17] Uterine Sarkome (2021) *Leitlinienprogramm Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*
- [18] Bogani G, Fucà G, Maltese G et al (2016) Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 143: 443–447
- [19] Chae S, Shim S, Chang M et al (2019) Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 154: 638–650
- [20] Pautier P, Floquet A, Gladiéff L et al (2013) A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma group. *Ann Oncol* 24: 1099–1104
- [21] Hensley, M., Enserro, D., Hatcher, H., Ottevanger, P., Krarup-Hansen, A., Blay, J.-Y., et al. (2018). Adjuvant Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin Versus Observation for High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, pp. 36:3324–3330.
- [22] Hensley ML, Wathen JK, Maki RG et al (2013) Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 15; 119(8): 1555-1561
- [23] Cui R, Cao G, Bai H et al (2019) The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 300: 1167–1175
- [24] Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I et al (2019) Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: A retrospective series of the French Sarcoma Group. *Int J Gynecol Cancer* 29: 691–698
- [25] Seagle B, Kanis M, Strohl A et al (2016) Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol* 143(3): 636–641

Therapie in der Rezidiv- und Palliativsituation

C. Höß, V. Aivazova-Fuchs, S. Füst

Schlagwörter

Adenokarzinom • klinisches Bild • Diagnostik • Therapie • vaginales/zentrales/lokoregionäres Rezidiv • Z. n. Primär-OP ohne perkutane Radiatio • Z. n. Radiatio • Systemische Therapiemöglichkeiten • Systemische First-line-Therapie des metastasierten Endometriumkarzinoms • Systemische Second-line-Therapie des metastasierten Endometriumkarzinoms • weitere (spätere) Therapielinien • Hormontherapie • Chemo-Immuntherapie • Chemotherapeutika • Immuncheckpoint-Inhibitoren • Anti-PD-1-Antikörper • Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper • P13K/PTEN/AKT/mTOR-Signalweg-Inhibitoren • Uterine Karzinosarkome • Therapie in der rezidivierten/metastasierten Situation • Uterine Sarkome • Uterus-Leiomyosarkom • Zytoreduktion • Systemische Therapieoptionen für die Erstlinientherapie des metastasierten Leiomyosarkoms • Alternativen und Folgelinien-Therapieoptionen • Endokrine Therapie • Niedriggradiges endometriales Stromasarkom (LG-ESS) • Hochgradiges endometriales Stromasarkom (HG-ESS) und undifferenziertes Uterussarkom (UUS) • Uterustumor • der einem ovariellen Keimstrangtumor ähnelt (UTROSCT) • Adenosarkom

Adenokarzinom des Uterus

Die Mehrzahl der Frauen mit Adenokarzinomen des Uterus wurde primär durch Operation, Strahlentherapie, ggf. systemische Therapie adjuvant behandelt und hat eine meist gute Prognose. Jedoch entwickeln einige, vereinzelt sogar auch von den als Niedrigrisikofälle eingestuften Patientinnen eine erneute Tumormanifestation. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 3 Jahre und dann zu jeweils 50 % als lokoregionäre Rezidive bzw. Fernmetastasen auf. Gelegentlich stellt sich eine Patientin auch im primär metastasierten Stadium vor [1, 2].

Eine frühzeitige Entdeckung von asymptomatischen Rezidiven durch intensive labor- und bildgebungs-unterstützte Nachsorge zeigte gegenüber einer einfachen/minimalistischen klinischen Nachsorge aller Risikogruppen in einer aktuellen randomisierten kontrollierten Studie mit 1900 Patientinnen keine Unterschiede im 5-Jahres-Gesamtüberleben und den Parametern der Lebensqualität [3].

Während vaginale und manche ausschließlich auf das kleine Becken beschränkte zentrale Rezidive eine durchaus günstige Prognose haben können, werden die Ziele einer Therapie von Beckenwandrezidiven oder Fernmetastasen eher palliativ sein. Papillär-seröse und klarzellige Karzinome sind, obwohl primär selten, für etwa die Hälfte der Rezidive verantwortlich [2, 4].

So erfordert die Betreuung dieser Patientinnen eine individuelle, oft multimodale Therapieplanung.

Klinisches Bild

Rezidive des Endometriumkarzinoms bieten ein unterschiedliches klinisches Bild mit oft sehr diskreten unspezifischen Symptomen:

Blutungen aus Vagina, Blase oder Rektum zeigen ein dort lokalisiertes, z. T. perforierendes Tumorgeschehen an. Bei weiterer Ausdehnung kommen oft Schmerzen im Becken, Rücken oder Beckenboden und möglicherweise Schwellungen im Bereich des äußeren Genitale und/oder der unteren Extremitäten hinzu.

Eine systemische, insbesondere größere Tumorlast wird Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, ggf. Kurzatmigkeit, Husten, Brust- oder Knochenschmerzen zur Folge haben [4].

klinisches Bild

Diagnostik

(Siehe dazu auch das Kapitel *Bildgebende Diagnostik*.) Das erneute Erleben einer Tumorerkrankung geht für die Patientin mit hohen seelischen Belastungen einher und bedarf einer einfühlsamen Gesprächsführung, Berücksichtigung der vorausgehenden Ereignisse und Maßnahmen sowie eine individualisierte und gut kommunizierte Strategie des Vorgehens.

Für eine individuelle Therapieplanung ist eine möglichst präzise Kenntnis von Art, Lokalisation und Ausdehnung des Rezidivtumors bzw. der Metastasen und somit der therapeutischen Möglichkeiten erforderlich. Folgende Maßnahmen sind bei Verdacht auf erneutes Auftreten eines Endometriumkarzinoms indiziert, wobei bezüglich der Wertigkeit der einzelnen Maßnahmen für den weiteren Verlauf die vorliegenden Studien kein eindeutiges Bild ergeben.

individuelle Therapieplanung

- Ausführliche klinische gynäkologische (Inspektion der Scheide, rektovaginale Palpation) und allgemeine körperliche Untersuchung.
- Vaginalsonografie (Aussage bei Beckenrezidiven eingeschränkt), evtl. MRT Becken.
- Schnittbilddiagnostik in erster Linie durch CT Becken, Abdomen, Thorax, ggf. MRT.
- Evtl. PET/PET-CT, insbesondere bei Planung von chirurgischen Interventionen zur genaueren Diagnostik der Tumorausbreitung bei gesichertem Rezidiv. Durch eher geringere Falsch-positiv-Rate Vermeidung unnötiger Rezidivoperationen [5, 6]. Mit einer Sensitivität von 95,8 % (95 % CI 92,2–98,1 %) und einer Spezifität von 92,5 % (89,3–94,9 %) bei der Detektion eines Endometriumkarzinom-Rezidivs durch PET-CT, insbesondere durch Änderung des Therapieplans in 22–35 %, spricht eine Metaanalyse von 11 Kohortenstudien für dessen Relevanz [6].
- Histologische Sicherung mit Bestimmung von Rezeptoren (ER/PR), Immunhistochemie, evtl. Mismatch-Repair-Proteine/Mikrosatelliteninstabilität, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) bei serösem Tumortyp, Test bez. somatischer Mutationen

Therapie

Rezidive von Endometriumkarzinomen sind bei Beschränkung auf das kleine Becken häufig einer Operation oder Strahlentherapie zugänglich.

Nicht lokoregionär therapierbare Lokalrezidive, eine diffuse Tumoraussaat im Abdomen und die Behandlung von Fernmetastasen sind meist die Domäne der palliativen medikamentösen Therapie.

Vaginales/zentrales/lokoregionäres Rezidiv

Z. n. Primär-OP ohne perkutane Radiatio

lokoregionäre Rezidive

Handelt es sich um isolierte, ausschließlich lokale oder lokoregionäre Rezidive ohne Z. n. perkutaner Radiatio, aber durchaus nach alleiniger adjuvanter Brachytherapie, sind prinzipiell bei möglich erscheinender Komplettresektion eine chirurgische Sanierung, ebenso ein strahlentherapeutischer Ansatz möglich. Prospektive Studien hierzu liegen nicht vor, sodass das Vorgehen sehr individuell auf die klinische und persönliche Situation der Patientin abgestimmt sein sollte.

lokale Rezidive in der Vagina

Finden sich im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen lokale Rezidive in der Vagina oder werden sie durch Blutungen früh symptomatisch, haben sie noch eine eher gute Prognose. Auch das isolierte Rezidiv am Scheidenabschluss kann in kurativer Absicht angegangen werden.

So zeigte sich in der PORTEC-1-Studie bei 35 primär hysterektomierten, nicht vorbestrahlten Patientinnen mit isoliertem vaginalem bzw. Scheidenabschluss-Rezidiv, die in der Rezidivsituation in kurativer Absicht meist durch Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie behandelt worden waren, eine Komplettremissionsrate von 89 % mit 5-Jahres-Überlebensrate von 65 % und somit ein erneut kurativer Ansatz [7]. Nach Becken(wand)rezidiven erreichten diese im Weiteren günstige Prognose nur 4 von 10 meist bestrahlten Patientinnen.

In einer retrospektiven Nachuntersuchung von 41 nicht adjuvant, aber im vaginalen Rezidiv bestrahlten Patientinnen betonten Vargo et al. [8] die Effektivität und sehr geringe Morbidität einer externen Beckenbestrahlung (mediane Dosis 45 Gy in IMRT-Technik) und bildgestützter Brachytherapie (median 24 Gy in 5 Fraktionen). Die Daten von 2014 zeigen eine lokale Kontrolle von 95 % und rezidivfreies Überleben von 68 % nach 3 Jahren.

Manifestationen an der Beckenwand

Umschriebene zentrale Rezidive oder günstig lokalisierte Manifestationen an der Beckenwand können nach Schnittbilddiagnostik und Ausschluss von Fernmetastasen mit kurativer Intention auch operativ entfernt werden. Eine makroskopisch vollständige Resektion ist hierbei essenziell, da in den wenigen vorliegenden Studien jeweils das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden konnten, wenn mit der Operation die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelang [9].

Bei umschriebenem Rezidiv am Scheidenabschluss deuten die retrospektiv erhobenen Daten von Hadarson et al. [147] bei Frauen mit gutem Allgemeinzustand auf die Effektivität der primär operativen Sanierung hin, obwohl kleine Fallzahlen retrospektiv evaluiert werden. Bei nicht vorbestrahlten, abgesehen vom etwas unterschiedlichen BMI gut vergleichbaren Patientinnen lag die 2-Jahres-Rezidivrate nach Bestrahlung (n=26) bei 40 % (95 % KI 9,2–48 %) und nach R0-Resektion (n=5) bei 0 % (95 % KI 0–60 %), wobei 4 Monate später das erste Rezidiv erfolgte.

Die 2-Jahres-Überlebensraten betrugen 83 % nach Radiatio (95 % KI 71–100 %) bzw. 100 % nach OP (95 % KI 40–100 %).

Wie bei anderen Entitäten scheint die Größe des Residualtumors für das progressionsfreie und tumorspezifische Gesamtüberleben bei z. B. umschriebenen Rezidivtumoren von Endometriumkarzinomen die entscheidende Rolle für die Prognose zu spielen (43 vs. 10 Monate medianes krankheitsspezifisches Überleben bei ≤ 2 cm vs. > 2 cm nach nicht-exenterierenden Resektionen in der retrospektiven Studie von Awtray bei 27 Fällen 2006 [10]). Eine intraoperative oder postoperative Bestrahlungstherapie sowie systemische Therapie folgten in den meisten Fällen [10]. Dies wird in einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie der Mayo-Klinik bei 44 Patientinnen mit Lokalrezidiven gynäkologischer Tumoren, davon 21 Endometriumkarzinomen, unterstrichen, die bei vollständigen Resektionen ein 3-Jahres-PFS von 52% vs. 0 und ein 3-J-OS von 63% vs. 0 bei makroskopisch verbleibendem Residualtumor erreichen konnten. Hier waren die Verläufe mit und ohne Radiatio nicht verändert [148].

Entscheidet man sich zur Radiatio, ist die Rolle einer begleitenden oder für Strahlen sensibilisierenden Chemotherapie (mit z. B. Platin) im Rahmen von Studien noch zu klären (GOG 238).

Z. n. Radiatio

Vorbestrahlte Patientinnen mit lokoregionären Rezidiven haben eine meist schlechte Prognose, aber möglicherweise noch die Option einer chirurgischen Intervention.

Zentral im kleinen Becken gelegene und vorbestrahlte Rezidivtumoren sind nicht einfach resezierbar, dies sollte jedoch motivierten Frauen mit gutem Allgemeinzustand angeboten werden. Häufig wird diese Operation in Form einer partiellen oder totalen pelvinen Exenteration mit dem Ziel der lokalen Tumorfreiheit und möglicherweise der Ergänzung durch medikamentöse Maßnahmen erforderlich sein. Vergleichende kontrollierte Studien gegenüber anderen Therapieformen fehlen, jedoch werden bei vielen Berichten über lokoregionäre Rezidive einschließlich Beckenwand- oder Lymphknotenrezidiven 5-Jahres-Überlebensraten nach einer Operation mit 14 bis 50 % angegeben [2, 7, 11].

pelvine Exenteration

Es mag Sinn machen, eventuell für manche Regionen doch noch vorhandene Strahlenoptionen zu klären, die Möglichkeiten einer umschriebenen intraoperativen Radiatio auszuloten oder postoperativ stereotaktisch zu ergänzen [2, 12, 13, 14].

Lokoregionäre Rezidive, insbesondere umschriebene Tumoren an der Beckenwand, können im Rahmen einer chirurgischen Sanierung auch intraoperativ bestrahlt werden und 5-Jahres-Überlebensraten von 50–70 % [2, 10], in vollständig resezierbaren Fällen sogar nach Dowdy 71 % (n=7) erreichen [13]. Eine therapieassoziierte Morbidität – wie in dieser Studie von 64 % bei intensiv vorbehandelten Patientinnen – muss hierfür in Kauf genommen werden.

Wäre zur Komplettresektion eine Exenteration erforderlich, ist eine hohe Rate an schwerwiegenden Komplikationen zu erwarten. Die retrospektive multizentrische Kohortenstudie von Chiantera et al. [15] mit 21 selektierten Patientinnen zeigte eine relevante Komplikationsrate von 43 % und eine perioperative Mortalität von 5 %. Allerdings betrug das 5-Jahres-Überleben 40 %, das sich auf 53 % erhöhte, wenn durch die Operation makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte.

Bei ausgedehnten, einer kompletten Resektion nicht zugänglichen Rezidiven oder multimorbiden Patientinnen ist der Versuch einer erneuten Strahlentherapie (siehe Kapitel „Radioonkologische Behandlung“) und/oder in erster Linie die medikamentöse Behandlung (s. u.) indiziert.

Eine postoperativ (erneut) „adjuvant“ intendierte Systemtherapie ist bei Patientinnen mit sehr hohem Rückfallrisiko aufgrund ungünstiger Tumorbiologie, lymphovaskulärer Invasion, Becken- vs. isoliertem zentralen Rezidiv und vor allem verbleibendem Residualtumor zu empfehlen. So werden lokal nicht therapierbare Rezidive leitliniengemäß mit einer in der Regel Carboplatin und Paclitaxel [16] enthaltenden Chemotherapie behandelt. Alternativ sind Erfolge bei endokriner Therapie Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Megestrolacetat (MGA) am ehesten bei günstig differenzierten und für Östrogen- oder Gestagen-Rezeptor-positiven Tumoren zu erwarten. Die Dosierungen sind mit denen bei metastasierter Erkrankung identisch (s. u.).

Immunchekpoint-Inhibitoren (ICPi) und Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren spielen zunehmend auch beim Endometriumkarzinom eine Rolle und werden im Rahmen klinischer Studien evaluiert. Hierbei kommt dem molekularen Subtyp zur Selektion der geeigneten Patientinnen eine entscheidende Rolle zu (s. Abschnitt „Systemische Therapiemöglichkeiten“ (S.109)).

Eine mögliche Strategie, sich für eine systemische Therapie des rezidivierten Endometriumkarzinoms zu entscheiden gibt Abb. 1 (s.u.).

Fernmetastasen

systemische Therapie

In Fällen einer Erstdiagnose der bereits metastasierten Erkrankung wird – obwohl valide Daten hierzu fehlen – zur Symptomkontrolle eine chirurgische Sanierung ähnlich wie beim Ovarialkarzinom zu erwägen sein und die systemische Therapie folgen. Diese besteht in Anlehnung an die adjuvante Therapie von Hochrisiko-Endometriumkarzinomen vorzugsweise ebenfalls aus der Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel (GOG 209-trial), die bis zur Progression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt wird [17–20]. Diese Therapie ist der Dreifach-Chemotherapie mit Paclitaxel-Doxorubicin-Cisplatin (TAP) aufgrund insgesamt geringerer Nebenwirkungsraten und nicht unterlegenen onkologischen Resultaten vorzuziehen und wird als neuer Standard bei der Therapie fortgeschrittener oder metastasierter Endometriumkarzinome betrachtet [19].

Zytoreduktion

Eine Zytoreduktion scheint Frauen mit pelviner oder intraabdominaler Ausbreitung von Endometriumkarzinomen einen Überlebensvorteil zu verschaffen, aber es fehlen qualitativ hochwertige Daten zu dieser Entität, da das Management oft aus der Literatur zur Zytoreduktion bei Ovarialkarzinom extrapoliert wird. Möglicherweise ähneln sich die serösen und klarzelligigen Formen beider Erkrankungen und führen zu analogen Verläufen. Nichtsdestotrotz scheint das Überleben nach Debulking bei Endometrium-CA jedoch schlechter zu sein als das bei Frauen, die sich einer Zytoreduktion bei Eierstockkrebs unterziehen. Nach einer vergleichenden Studie [17] erreichten Endometriumkarzinom-Patientinnen (44 % endometrioid, 52 % serös, 3 % klarzellig, z. T. mit Nachbestrahlung), bei denen eine optimale Zytoreduktion gelang, ein Gesamtüberleben nach 2 Jahren von 57 %, Ovarialkarzinom-Patientinnen dagegen von 82 % ($p=0,02$).

Von einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer OP können vor allem Frauen mit der Primärdiagnose eines fortgeschrittenen serösen Endometriumkarzinoms profitieren [21].

Auch die Resektion von isolierten Fernmetastasen in Lunge oder Leber kann individuell Teil eines multimodalen interdisziplinären Therapiekonzepts sein.

Aus den verschiedensten Gründen nicht operable Frauen im primär metastasierten Stadium haben eine extrem schlechte Prognose mit unter 20 % relativem 5-Jahres-Überleben und sollten in palliativer Intention und mit psychoonkologischem Feingefühl beraten und betreut werden [20].

Treten Organmetastasen im Verlauf nach einer Primär-Operation auf, ist eine mit den bisher applizierten Substanzen abgestimmte, meist platinbasierte systemische Therapie nach allen Leitlinien die Option der ersten Wahl.

platinbasierte systemische Therapie

Sollte nach einem guten Ansprechen auf diese „neoadjuvante“ medikamentöse Therapie eine chirurgische Komplettresektion von Rezidiven oder Metastasen – wo auch immer gelegen – möglich erscheinen, ist sie mit einzelnen geeigneten Frauen zu diskutieren. Bei biologisch jüngeren und motivierten Patientinnen mit „Spätrezidiven“ i. e. langem platinfreiem Intervall ist dies mit einem besseren Überleben assoziiert [9, 20, 21, 22]. Bei primär oder sekundär metastasierten Adenokarzinomen des Corpus uteri mit wenigen oder einzelnen Lungenmetastasen konnte nach Resektion in der Publikation von Anraku et al. [22] ein 5-Jahres-Überleben von 75,7 % (n=23) erreicht werden. Ein krankheitsfreies Intervall von ≥ 12 Monaten war bei OP von mehreren pulmonalen Absiedelungen günstig, aber auch bei singulären Metastasen und < 12 Monaten DFS hatte die Lungenteilresektion noch Sinn.

Systemische Therapiemöglichkeiten

Systemische First-line-Therapie des metastasierten bzw. rezidierten, nicht ausreichend lokal behandelbaren Endometriumkarzinoms

Patientinnen mit metastasiertem Endometriumkarzinom werden entweder nach chirurgischer Zytoreduktion oder als Primärtherapie mit systemischer Therapie behandelt.

Die beiden am häufigsten verwendeten Schemata zur Behandlung metastasierter Endometriumkarzinome (EK) sind Carboplatin plus Paclitaxel oder die Dreifachkombination von Cisplatin, Doxorubicin plus Paclitaxel [18, 23–26]. Der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel wird meist gegenüber dem Dreifach-Regime der Vorzug gegeben, da es eine ähnliche Wirksamkeit hat, aber mit einer geringeren Toxizität verbunden ist. So wurden in der randomisierten Phase-III-Studie (GOG 209) 1300 Frauen im Stadium III, IV oder mit rezidivierendem Endometriumkarzinom in der First-line-Therapie nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Carboplatin plus Paclitaxel oder Doxorubicin [45 mg/m² an Tag 1, Cisplatin [50 mg/m² an Tag 1] plus Paclitaxel [160 mg/m² über 3 Stunden an Tag 2] alle 3 Wochen (DCP) zugeteilt. Jedes Regime wurde alle 3 Wochen über 7 Zyklen verabreicht. Carboplatin/Paclitaxel zeigte eine ähnliche Gesamtansprechrate (ORR) im Vergleich zu DCP (51 % in jedem Arm), ein ähnliches PFS (Median 13 Monate in jedem Arm; HR für Rezidiv 1,05) sowie ein ähnliches OS (Median 37 vs. 40 Monate). Eine statistisch signifikante Verringerung der Inzidenz von Toxizität Grad 2 oder höher, einschließlich sensorischer Neuropathie (19 % vs. 26 %), Thrombozytopenie (12 % vs. 23 %), Erbrechen (4 % vs. 7 %), Diarrhö (2 % vs. 6 %) und Stoffwechselstörungen (8 % vs. 14 %) wurde im Carboplatin-/Paclitaxel-Arm beobachtet [18].

In der Regel wird die Therapie bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

HER2

Bei Patienten mit metastasierendem serösem Endometriumkarzinom, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) überexprimieren, wird die Zugabe von Trastuzumab zur Erstlinien-Chemotherapie und die Behandlung bis zur Progression im „off Label use“ diskutiert.

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden Patienten mit primärem Stadium III oder IV oder rezidiviertem, HER2-positivem papillärem serösem Karzinom des Uterus für 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (Kontrollarm) ohne oder mit intravenöser Trastuzumab-Gabe (experimenteller Arm) randomisiert, die Trastuzumab-Therapie erfolgte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität [27]: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei allen 61 randomisierten Patientinnen betrug 8,0 (Kontrollarm) vs. 12,6 Monate (experimenteller Arm; Hazard Ratio [HR] 0,44, 90 % KI 0,26–0,76). Insbesondere trat der Effekt von Trastuzumab bei Primärdiagnose im Stadium III oder IV (n=41) mit einem PFS von 17,9 im experimentellen Arm gegenüber 9,3 Monaten im Kontrollarm zutage. Die Toxizität war zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich.

Systemische Second-line-Therapie des metastasierten bzw. rezidivierten, nicht ausreichend lokal therapierbaren Endometriumkarzinoms (s. auch Abb. 1)

Angeichts der Erkenntnis, dass ein rezidivierendes oder metastasierendes Endometriumkarzinom mit einer Immuntherapie behandelt werden kann, ist es für die Entscheidung bei der Auswahl wichtig bei allen Patientinnen mit gewissem Remissionsdruck, den Mismatch-Repair-Status (MMR) zu bestimmen.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Bei den Tumoren mit Mismatch-Reparatur-defizientem Endometriumkarzinom (dMMR), hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder hoher Tumormutationslast (tumor mutational burden/TMB) spielen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren eine wichtige Rolle:

Bei Progression einer Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie bei Frauen mit Tumormutationslast (TMB ≥ 10 Mutationen/Megabase) kann ein Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden. Für Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-defizientem (dMMR) Endometriumkarzinom sind in dieser Situation entweder Pembrolizumab oder Dostarlimab geeignete Optionen. Anämie, Kolitis und Diarrhö waren die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher, traten jedoch nur jeweils bei < 5 % der Patienten auf [28].

In einer einarmigen Studie mit über 70 Patienten mit fortgeschrittenem dMMR-Endometriumkarzinom betrug die objektive Ansprechrate auf den Immun-Checkpoint-Inhibitor Dostarlimab (Anti-PD-1-Antikörper) 42,3 %, wobei 13 % ein komplettes Ansprechen zeigten [29].

Dostarlimab (Jemperi 500 mg) ist in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz/hoher Mikrosatelliteninstabilität, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist, zugelassen. Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen [30].

Die Behandlung wird in der Regel bis zur Progression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Nach neueren Daten stellt auch die Kombination des Anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab mit dem Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Lenvatinib eine geeignete Option für Patientinnen mit fortgeschrittenem, platinresistentem Endometriumkarzinom mit MMR-Kompetenz dar [31]. Diese randomisierte Studie untersuchte Pembrolizumab und Lenvatinib im Vergleich zur Behandlung der Wahl des Arztes (TPC, zwischen Doxorubicin und Paclitaxel). Bei 827 Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie (697 davon kompetente MMR-Tumoren, 130 dMMR-Tumoren), führten Pembrolizumab und Lenvatinib insgesamt zu statistisch signifikanten Verbesserungen des medianen PFS gegenüber TPC (7,2 vs. 3,8 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,56) sowie des OS (18,3 vs. 11,4 Monate; HR 0,62). Auch die ORR war höher (32 % vs. 15 %). Bei der Untergruppe der Patienten mit kompetenten MMR-Tumoren führten Pembrolizumab und Lenvatinib zu ähnlichen Verbesserungen des PFS (medianes PFS 6,6 vs. 3,8 Monate; HR 0,60), OS (medianes OS 17,4 vs. 12,0 Monate; HR 0,68) und ORR (30 % vs. 15 %) im Vergleich zu TPC. Therapiebedingte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten bei 89 % der Patienten unter Pembrolizumab und Lenvatinib und zu 73 % unter TPC auf, wobei die häufigsten Hypertonie (64 %), Hypothyreose (57 %), Diarrhö (54 %) und Übelkeit (50 %) waren.

Die Checkpoint-Inhibitor-Immuntherapie wird in der Regel gut vertragen, ist zum Teil jedoch mit Toxizitäten einschließlich dermatologischer, gastrointestinaler, hepatischer, endokriner und anderer seltener entzündlicher Ereignisse verbunden. Bei Patientinnen, deren Tumoren keine dMMR oder MSI aufweisen und bei denen trotz vorangegangener Chemotherapie eine Progression aufgetreten ist, hängt die Wahl der Zweitlinientherapie vom behandlungsfreien Intervall ab.

Bei diesen Patientinnen kann im Rezidiv nach einem behandlungsfreien Intervall von ≥ 6 Monaten nach Carboplatin und Paclitaxel in der Regel eine erneute Behandlung mit Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden, obwohl es in diesem Zusammenhang keine prospektiven Daten für das Endometriumkarzinom im Vergleich zur Monotherapie gibt. Auch der Cut-off für ein platinfreies Intervall von 6 Monaten wurde aus der Definition der Platinsensitivität beim Ovarialkarzinom übernommen, wobei auch hier qualitativ hochwertige Daten fehlen.

Darüber hinaus ist die Kombination aus Pembrolizumab plus dem Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Lenvatinib (s. o.) von der FDA für fortgeschrittene Endometriumkarzinome zugelassen, die im Progress nach vorangegangener systemischer Therapie nicht MSI-H oder dMMR zeigen und nicht kurativ operiert oder bestrahlt werden können. In Deutschland ist diese Kombination seit November 2021 zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, zugelassen.

Dosierung: Pembrolizumab 200mg i.v. alle 3 Wochen für bis zu 35 Zyklen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg oral 1x tägl. Lenvatinib könnte über diesen Zeitpunkt hinaus fortgesetzt werden, wenn Patientinnen davon profitieren. Lenvatinib plus Pembrolizumab zeigten bei progredienten Endometriumkarzinomen auch unabhängig vom Tumor-MSI-Status vielversprechende Ergebnisse und hatten ein gut zu managendes Toxizitätsprofil [32].

Alternativ oder bei Patientinnen, die nach einem behandlungsfreien Intervall von < 6 Monaten nach Carboplatin und Paclitaxel einen Rückfall erlitten haben, können endokrine Substanzen (s. u.) oder eine Mono-Chemotherapie akzeptable Therapieformen sein.

*Pembrolizumab
plus Lenvatinib*

Mono-Chemotherapie

Da das Ansprechen bei all diesen Therapieformen limitiert und oft nur von kurzer Dauer ist und das Gesamtüberleben über alle Studien hinweg typischerweise weniger als ein Jahr beträgt, kann eine endokrine Therapie die Toxizitäten von Pembrolizumab/Lenvatinib und intensiverer Chemotherapie vermeiden.

Weitere (spätere) Therapielinien

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Endometriumkarzinom kann die endokrine Therapie als „Late-Line“-Option bei gering ausgeprägter klinischer Symptomatik und/oder einem Fortschreiten der Erkrankung unter den chemo- oder immuntherapie-basierten Optionen eingesetzt werden. Sie wird typischerweise bis zur Progression fortgesetzt. Die endokrine Therapie ist gut verträglich und weist nicht die üblichen Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie auf. Etwa 15 bis 30 % der Frauen sprechen auf eine endokrine Therapie an, am häufigsten bei niedriggradigen Tumoren. Während die meisten Remissionen unter endokriner Therapie nur partiell und von relativ kurzer Dauer sind, können jedoch einige Patientinnen über längere Zeiträume (> 2 Jahre) progressionsfrei bleiben [33, 34] (s. u. Abschnitt Hormontherapie).

Hormontherapie

Hormontherapie

Historisch galt die Hormontherapie mit Gestagenen als Therapie der ersten Wahl bei der systemischen Behandlung des Endometriumkarzinoms. Heute wird sie als Alternative zu den beschriebenen meist belastenderen zytotoxischen Formen der systemischen Therapie gesehen oder in der Folge nach erneuter Progression vorgeschlagen. Da Differenzierungsgrad und Hormonrezeptorgehalt im Rezidiv different zum Primärtumor sein können, ist es sinnvoll, diese erneut zu erfassen. Ist dies nicht möglich, kann bei asymptomatischen Patientinnen ein hormoneller Behandlungsversuch unternommen werden. Ein Therapieansprechen ist generell in 10–30 %, abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors und dessen Rezeptorstatus, zu erwarten: Eine Progesteron- oder Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung geht in über 30 % mit einer Tumorrogression einher (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Substanzen zur endokrinen Therapie [16, 20, 35–46]

	Dosis	Ansprechrate/ weitere Daten
Gestagene		
Megestrolacetat	160 mg/d	bis zu 24 %
Medroxyprogesteronazetat	200 mg/d	ca. 25 %
SERMs		
Tamoxifen	40 oder 20 mg/d	10–36 %/z. T. höher bei G1/2 Tumoren, evtl. sequenziell mit Gestagenen

Tabelle 1 Substanzen zur endokrinen Therapie [16, 20, 35–46]

	Dosis	Ansprechrate/ weitere Daten
SERDs		
Fulvestrant	250 mg/4 wö i. m.	1–31 %/möglicherweise auch Progesteron-Rezeptor-Status relevant
Aromataseinhibitoren		
Anastrozol	1 mg/d	9 %
Letrozol	2,5 mg/d	3 % CR/6 % PR/34 % SD
Exemestane	25 mg/d	< 10 %
GnRH-Analoga		
		ca. 12 %
Kombinationen		
Medroxyprogesteronacetat mit kontinuierlich Tamoxifen	200 mg/d sequenziell (wö) 40 mg/d	33 %
Megestrolacetat mit kontinuierlich Tamoxifen	160 mg/d 3 wö sequenziell 2x20 mg/d	27 % insg. 38 % bei G1-Tumoren 24 % bei G2-Tumoren 22 % bei G3-Tumoren ORR 27 %/med. PFS 2,7 Monate/ med. OS 14 Monate
Anastrozol, Letrozol mit mTOR-Inhibitor Everolimus		14–40 %
Letrozol plus Palbociclib		64 % nach 24 Wochen med. PFS 8,3 Monate

Für 200 mg Medroxyprogesteronazetat (MPA) fand Thigpen bei Progesteron- und Östrogen-positiven Tumoren ein Ansprechen von 37 % gegenüber 8 % bei negativem Rezeptorstatus. Auch bei G3-Tumoren liegen die Ansprechraten einer endokrinen Therapie unter 10 % [16, 20, 34, 37, 47, 48].

Aufgrund der eher kurzen Wirksamkeit wird die Rolle der Progesteronrezeptoren beim Ansprechen auf eine endokrine Therapie in Zellkulturen schon lange diskutiert: Da Gestagene die Progesteronrezeptoren downregulieren und östrogenartig wirkende Substanzen diese augmentieren, könnten Kombinationen erfolgversprechend sein [41, 49].

So haben trotz limitierter Evidenz manche Autoren Präferenzen für eine alternierende Therapie mit Megestrolazetat (2x80 mg/d oral für 3 Wochen), abwechselnd mit Tamoxifen (2x20 mg für 3 Wochen), da in einer Phase-II-Studie der GOG mit 56 einschließbaren nicht systemisch vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittener oder rezidivierter Erkrankung eine objektive Ansprechrate von 27 % mit medianem progressionsfreiem Überleben von 2,7 Monaten und medianem Gesamtüberleben von 14 Monaten resultierten. Das Ansprechen von G3-Tumoren mit sogar 22 % wird auf eine Induktion von Progesteron-Rezeptoren zurückgeführt [20, 42].

In einer anderen GOG-Studie [41] wurde Tamoxifen 2x20 mg/d (kontinuierlich) mit 2x100 mg MPA/d in zusätzlich wochenweise (jede geradzahlige Woche) alternierender Gabe bei ähnlicher Patientenzahl untersucht: 33 % (95 % KI 21–46 %) von 58 auswertbaren Patientinnen zeigten ein Ansprechen, das PFS betrug hier 3 Monate, das Gesamtüberleben 13 Monate.

Wiederum andere Autoren sehen keine Indikation zur Kombination von Gestagenen mit Tamoxifen, Chemotherapeutika oder Strahlentherapie. Auch belegen Studien bei Dosiserhöhungen von MPA oder MGA eher Überlebensnachteile, zumal sie auch mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen [16, 50].

Anti-Östrogentherapie

Weitere endokrine Therapiemöglichkeiten umfassen heute bei limitierter Evidenz die Anti-Östrogentherapie am Östrogenrezeptor in Form von selektiven Östrogen-Modulatoren (SERMs) oder Downregulierung durch selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs z. B. Fulvestrant) zur Proliferationshemmung: Tamoxifen wirkt stimulierend und blockend am Östrogenrezeptor, es werden bei rezeptorpositiven Tumoren 10–46 % Ansprechraten, jedoch nur 10 % bei gemischten Tumoren beobachtet [20, 39, 48].

Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren lassen bisher beim Endometriumkarzinom sehr geringe Ansprechraten erwarten, können aber bei individuellen Fällen in der palliativen Situation durchaus eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellen und sogar nach neueren Daten zur Kombination (z. B. Letrozol) mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchaus ein Ansprechen in 14–31, bis zu 40 % ermöglichen [20, 38, 44, 45, 51].

Auch die Kombination von Aromatasehemmern mit dem oralen selektiven CDK-4- und -6-Inhibitor Palbociclib ist für das fortgeschrittene oder rezidierte Endometriumkarzinom erfolgversprechend: Nach einer randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie (PALEO-Studie [45]) zeigten 73 auswertbare Fälle (88 % Rezidive, wenige Patientinnen mit Gestagenen vorbehandelt) unter Letrozol und Palbociclib gegenüber Placebo ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben von median 8,3 vs. 3,0 Monaten (HR 0,56 (95 % KI 0,32–0,98; $p=0,041$)) bzw. eine Erkrankungskontrollrate mit 64 % vs. 38 % nach 24 Wochen. Zwar kam es signifikant häufiger zu Nebenwirkungen Grad 3/4 mit einer Anämierate von 8 % vs. 3 %, Neutropenie in 42 % vs. 0 % und gelegentlicher Erfordernis zur Dosisreduktion, jedoch gleichen Zufriedenheitsraten bei den Patientinnen.

So kann bei rezidivierendem Hormonrezeptor-positivem Endometriumkarzinom mit niedrigem Remissionsdruck Letrozol plus Palbociclib als Therapieoption gelten und bei noch fehlender Zulassung nach Kostenübernaheantrag empfohlen werden.

GnRH-Analoga

Eine weitere hormonelle Therapieoption stellen GnRH-Analoga dar. Etwa 80 % der Endometriumkarzinome exprimieren hochaffine Rezeptoren für GnRH. Die berichteten Ansprechraten unter GnRH-Analoga liegen bei etwa 12 %, in 31 % konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Günstig ist die geringe Nebenwirkungsrate der GnRH-Analoga [47].

Zusammenfassend gibt es beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom keine zweifelsfrei belegte Evidenz für die Überlegenheit von Hormontherapien – ob als Einzelsubstanz oder Kombination – gegenüber anderen Substanzen oder einer palliativmedizinischen Betreuung bezüglich der 5-Jahres-Überlebensraten, da es keine kontrollierten Studien hierzu gibt [16, 50].

Nichtsdestotrotz können aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils endokrine Therapieformen einen durchaus gangbaren Weg für Patientinnen darstellen, deren Situation eine zytotoxische Therapie ausschließt, und individuell eine gute

Lösung für eine gewünschte systemische Therapie bei fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien eines Endometriumkarzinoms sein.

Für Frauen, die trotz einer Zweitlinien-Therapie progredient werden, liegen nur begrenzte Daten über den Nutzen einer nachfolgenden Behandlung vor. Bei einem Rückfall nach einer Erst- und/oder Zweitlinien-Chemotherapie ist mit einem Gesamtüberleben von dann ca. 12 Monaten oder weniger zu rechnen. Angesichts dieser schlechten Prognose sollte eine Palliativversorgung simultan zu einer eventuellen erneuten Behandlung angeboten werden.

Palliativversorgung

Für Frauen, die eine weitere Behandlung wünschen, sind folgende Monotherapien in Betracht zu ziehen:

Chemo-Immuntherapie

Chemotherapeutika

- Doxorubicin (60 mg/m² alle 3 Wochen) Da es als Erstlinienbehandlung eine objektive Ansprechrates (ORR) von 19 bis 37 % zeigt, lassen diese Daten auch für die „Later-Line-Therapie“ eine gewisse Wirksamkeit erhoffen, obwohl keine prospektiven Daten zum Nutzen in dieser Situation vorliegen [52, 53].
- Als Alternative zum dreiwöchigen Schema wird gerne Doxorubicin (20 mg absolute Dosis) wöchentlich, basierend auf Daten zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, durchgeführt, die ohne schwerwiegende Nebenwirkungen eine ORR von 19 % erzielen konnte [54].
- Die kumulative Doxorubicin-Dosis von mehr als 550 mg/m² ist mit der Gefahr der Entwicklung einer Chemotherapie-bedingten Kardiotoxizität verbunden. Höheres Alter, Herzerkrankungen in der Vorgeschichte und eine Strahlentherapie der Brustwand sind zusätzliche Risikofaktoren für eine behandlungsbedingte Kardiotoxizität. Für Patientinnen mit kardialen Risikofaktoren sollte eher Carboplatin oder Paclitaxel empfohlen werden als eine anthrazyklinhaltige Therapie.
- Paclitaxel (175 mg/m² alle 3 Wochen) ist eine Option in der Folgebehandlung, insbesondere bei Patientinnen, die zuvor nicht mit diesem Wirkstoff behandelt worden waren. In einer Studie bei 48 Paclitaxel-naiven Patienten führte diese Substanz zu einer 25-prozentigen ORR [55].
- Bei Patientinnen, die bereits mit Taxanen behandelt worden waren, könnte eher eine wöchentliche Gabe (80 mg/m²), analog zur bei Frauen mit platin- und paclitaxelresistentem Ovarialkarzinom nachgewiesenen Effektivität, sinnvoll sein. Mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (Toxizität Grad 3) war dort in 4 % zu rechnen [56].
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin hat in dieser Situation eine sehr begrenzte, jedoch, auch nach Chemo-, Hormon- oder Strahlentherapie, gewisse antitumorale Aktivität und ist mit begrenzter Myelotoxizität gut verträglich. Oft wird im klinischen Alltag insbesondere nach platinhaltiger Therapie im Vorfeld eine Dosis von 40 mg/m² verabreicht, um die behandlungsbedingten Toxizitäten (vereinzelt Ösophagitis, Hämaturie und Erbrechen) zu reduzieren. Laut einer Studie mit 42 auswertbaren Fällen bei Endometriumkarzinom im Rezidiv oder bei Persistenz betrug bei Patientinnen, die mit einer Dosis von 50 mg/m² in einem vierwöchigen Schema ggf. mit Dosisreduktion behandelt worden waren, die ORR 9,5 % und das mediane Gesamtüberleben 8,2 Monate [57].

anthrazyklinhaltige Therapie

Immunchekpoint-Inhibitoren

Anti-PD-1-Antikörper

Der o. g. Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab hat sich als Mono-Substanz vor allem bei Tumoren mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität als effektiv erwiesen und zeigte in einer Studie zu nicht-kolorektalen MMR-d-Tumoren bei 49 Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ein Gesamt-Ansprechen von 57,1 % bei statistisch nicht erreichter Verbesserung des medianen PFS (25,7 Monate) und des medianen OS (27,2 Monate) [58].

Auch zu Avelumab, Nivolumab Dostarlimab und Durvalumab liegen Zeichen für die Effektivität auch beim Endometriumkarzinom vor und zeigen die Bemühungen, je nach molekularem Subtyp geeignete Untergruppen herauszufinden [59].

Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper

Der monoklonale Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen) scheint ein aktiver Wirkstoff bei Endometriumkarzinom zu sein, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie. Obwohl es sich nicht um unsere Empfehlung als Standard in der Erst- oder Zweitlinientherapie handelt, halten wir es für eine sinnvolle Spätlinienoption für Patientinnen ohne Kontraindikationen (z. B. schlecht eingestellte Hypertonie). Es sind jedoch definitive Daten aus randomisierten Phase-III-Studien erforderlich, bevor Bevacizumab als Standardbehandlungsoption angenommen werden kann.

Der VEGF-Rezeptor-Multikinase-Inhibitor Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zugelassen (s. o.).

PI3K/PTEN/AKT/mTOR-Signalweg-Inhibitoren

Die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), das Phosphatase- und Tensin-Homolog (PTEN), die Proteinkinase AKT und mTOR (ehemals Säugetier-Target von Rapamycin) sind alle an einem Schlüsselweg beteiligt, der den Stoffwechsel, das Zellwachstum und das Überleben reguliert [60]. Mehrere dieser Wirkstoffe wurden evaluiert und sind für Frauen mit Endometriumkarzinom vielversprechend.

Temsirolimus (25 mg i. v. wöchentlich) ist ein mTOR-Hemmer. In einer Studie wurden 27 Frauen mit vorbehandeltem, rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom in einer einarmigen Phase-II-Studie mit diesem Wirkstoff behandelt. Hier war das Ansprechen in der Gruppe der Chemotherapie-naiven Patientinnen höher als bei den vorbehandelten und zeigte sich unabhängig vom PTEN-Status. Die ORR betrug zwar nur 7 %, aber 44 % hatten eine stabile Erkrankung. 8 Patienten erlitten schwere (Grad 3–4) Toxizitäten (Pneumonitis, Mukositis, Müdigkeit, Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und/oder Schmerzen) [61].

Kombinationen

Zur Kombination von Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor Lenvatinib s. o.

Bei Kombination von Temsirolimus mit Bevacizumab (10 mg/kg KG jede zweite Woche) wurde in einer separaten Studie mit 49 durch 1–2 Zytostatika-Regimes oder Strahlentherapie vorbehandelten Patientinnen eine Ansprechrate von 25 % beobachtet. Das mediane PFS betrug 5,6 und das Gesamtüberleben 16,9 Monate.

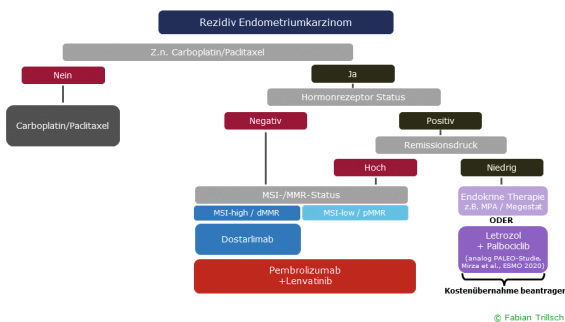
Allerdings führte diese Kombination zu schweren gastrointestinalen Toxizitäten, einschließlich Fistelbildungen (n=2), Darmperforationen (n=2) und möglicherweise 3 therapiebedingten Todesfällen [62].

Die Kombination des mTOR-Hemmers Everolimus mit dem Aromatase-Hemmer Letrozol hatte in einer Phase-II-Studie mit 38 Patienten mit rezidivierendem, metastasiertem Endometriumkarzinom eine beachtliche Rate an klinischem Nutzen (Remission oder stabile Erkrankung) von 40 % gezeigt, jedoch sind weitere Studien vor einer Behandlung in der klinischen Routine erforderlich [44].

Entscheidungswege LMU-Strategie

Rezidiertes Endometriumkarzinom

LMU KLINIKUM
Frauenklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner



© Fabian Trillsch

Abbildung 1 Entscheidungswege bei der systemischen Therapie des rezidierten Endometriumkarzinoms“ (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Fabian Trillsch, Frauenklinik der LMU).

Uterine Karzinosarkome

Uterine Karzinosarkome (maligne Müllersche Mischtumoren) sind seltene und aggressive Krebsarten, bei denen es sich um dedifferenzierte (metaplastische) Karzinome handelt, die aus karzinomatösen und sarkomatösen Elementen bestehen. Sie gelten als Hochrisikovariante des endometrialen Adenokarzinoms, da Karzinosarkome Ähnlichkeiten in Epidemiologie, Risikofaktoren und klinischem Verhalten eher mit Endometriumkarzinomen als mit Uterussarkomen aufweisen.

Karzinosarkome stammen nach bisherigem Stand der Forschung aus einem einzigen malignen epithelialen Zellklon, dem mit enormer Plastizität durch bestimmte Mutationen der Übergang in einen mesenchymalen Phänotyp gelingt. Hier bieten sich möglicherweise therapeutische Ansätze [63, 64, 65].

Rezidive eines Karzinosarkoms fallen gelegentlich mit Tumormarkererhöhungen auf, da – wie typisch für Ovarialkarzinome – ebenfalls in der Primärsituation oder vor allem bei peritonealer Ausbreitung das Krebsantigen CA-125 erhöht sein kann. Dies scheint signifikant mit einem höheren Krankheitsstadium, Metastasen, letztendlich mit ausgedehnter Tumormasse oder auch dem Vorhandensein einer serösen Komponente zu korrelieren [66].

*maligne Müllersche
Mischtumore*

Therapie in der rezidierten/metastasierten Situation

chirurgische Zytoreduktion

Während in der Primärsituation Frauen mit extrauteriner Erkrankung, die auf das Peritoneum beschränkt ist, eine chirurgische Zytoreduktion empfohlen wird, insbesondere wenn eine makroskopische Tumorfreiheit möglich erscheint, ist die Behandlung von Frauen mit metastasiertem Uteruskarzinom palliativ. Die Rolle der Operation und/oder systemischen Therapie sollte individuell angepasst werden, um krankheitsbedingte Symptome unter Berücksichtigung der persönlichen Behandlungsziele und des klinischen Status der Patientin zu mildern.

Dabei hängt die Therapieentscheidung vom Vorhandensein von Symptomen, dem Muster des Wiederauftretens und von der Art der Vorbehandlung ab. Für Frauen, bei denen ein isoliertes Vaginalrezidiv auftritt, wird eine lokale Therapie empfohlen. Der Behandlungsansatz ähnelt dem bei Frauen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom.

unbehandeltes metastasiertes Karzinom

Für Frauen mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Karzinom wird eine Chemotherapie aufgrund guter Wirksamkeit ähnlich wie beim Ovarialkarzinom empfohlen:

Meist kommen Substanzen wie Ifosfamid, Paclitaxel, Cisplatin oder Carboplatin, mit geringeren Ansprechraten auch Doxorubicin und Topotecan infrage, wobei Monotherapien denkbar, Kombinationen aber wirksamer sind und Platin- anstelle Ifosfamid-basierter Therapieformen aufgrund der geringeren Toxizität empfohlen werden [16, 67–71].

Als Standard werden heute Carboplatin und Paclitaxel empfohlen. Diese Kombination erreichte bei Frauen mit neu diagnostiziertem Karzinom der Stadien I bis IV oder rezidierten Chemotherapie-naiven Erkrankungen gegenüber Ifosfamid und Paclitaxel in Bezug auf das Gesamtüberleben 37 vs. 29 Monate und führte zu längerem progressionsfreiem Überleben mit 16 vs. 12 Monaten bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil (s. u. [71]).

Studien

Ifosfamid mit oder ohne Paclitaxel [70]

Die von der GOG (GOG 161) durchgeführte Phase-III-Studie schloss 179 Frauen mit zuvor unbehandelten Stadien III bis IV, rezidivierender oder fortgeschrittener Erkrankung ein und ordnete sie nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zu mit 21-tägigen Zyklen mit Ifosfamid als 2 g/m² täglich über 3 Tage) oder Ifosfamid (1,6 g/m² täglich über 3 Tage) plus Paclitaxel (135 mg/m² an Tag 1) für bis zu 8 Zyklen. Im Vergleich zu Ifosfamid als Einzelwirkstoff führte Ifosfamid plus Paclitaxel zu einer höheren Ansprechraten (45 vs. 29 %) und einer signifikanten Verringerung des Sterberisikos (medianes OS 14 vs. 6 Monate; HR 0,69, 95 % KI 0,49–0,97). Die sensorische Neuropathie (Grad 1–4) war mit der Kombinationstherapie allerdings signifikant mit 30 vs. 8 % ausgeprägter: Bei drei Patientinnen, die mit Ifosfamid als Einzelwirkstoff behandelt worden waren, aber 5 Patientinnen unter der Kombinationstherapie, wurde eine schwere (Grad 3/4) Toxizität des zentralen Nervensystems berichtet.

sensorische Neuropathie

Ifosfamid mit oder ohne Cisplatin [71]

Eine weitere Phase-III-Studie der GOG (GOG 108) verglich Ifosfamid mit oder ohne Cisplatin [65]: Im Vergleich zu Ifosfamid allein führte Ifosfamid plus Cisplatin zu einer höheren Ansprechrates (54 vs. 36 %) und einer signifikanten Verbesserung des PFS (Median 6 vs. 4 Monate, RR: 0,73, $p=0,02$). Es gab jedoch keine Verbesserung des OS (Median 9 vs. 8 Monate, RR 0,80, $p=0,07$). Die Kombinationstherapie führte zu schwerwiegenden Ereignissen (Grad 3/4) im Vergleich zu Ifosfamid als Einzelwirkstoff, einschließlich Anämie (17 vs. 8 %) und peripherer Neuropathie (12 vs. 1 %). Beide Behandlungen waren mit schwerer Toxizität des zentralen Nervensystems verbunden (14 vs. 19 %) [73].

Obwohl nicht direkt verglichen, scheint Ifosfamid plus Paclitaxel im Vergleich zu Ifosfamid und Cisplatin wirksamer und besser verträglich zu sein.

Kombination Paclitaxel/Carboplatin [71]

In dieser Phase-II-Studie (GOG 232B) bei Frauen mit Chemotherapie-naivem, Stadium III oder IV, persistierendem oder rezidivierendem Karzinosarkom bei 46 auswertbaren Fällen zeigte sich eine Ansprechrates von 54 % und ein medianes PFS und OS von 8 bzw. 15 Monaten.

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Hoskins et al. [69] und Lacour et al. [70].

Carboplatin/Paclitaxel vs. Ifosfamid/Paclitaxel [69]

In der GOG-261-Studie wurde Carboplatin/Paclitaxel mit Ifosfamid/Paclitaxel bei 637 Frauen mit neu diagnostiziertem Karzinosarkom der Stadien I bis IV oder rezidierten Chemotherapie-naiven Erkrankungen verglichen: Die Studie erreichte ihr primäres Ziel und zeigte, dass die Kombination Carboplatin/Paclitaxel in Bezug auf das Gesamtüberleben mit 37 vs. 29 Monaten (HR 0,87, 90 % KI 0,70–1,075) nicht schlechter war als Ifosfamid/Paclitaxel und zu längerem progressionsfreiem Überleben mit 16 vs. 12 Monaten (HR 0,73) führte. Zwar waren bei 90 % der Patientinnen, die Carboplatin und Paclitaxel erhalten hatten, Toxizitäten vom Grad ≥ 3 im Vergleich zu 65 % bei Ifosfamid und Paclitaxel aufgetreten, jedoch bestand der größte Teil aus hämatologischen Problemen, wobei eine G-CSF-Gabe selten erforderlich war. Verwirrung und urogenitale Blutungen waren bei den Patientinnen, die Ifosfamid und Paclitaxel erhalten hatten, ausgeprägter.

Für Frauen, die nach einer adjuvanten Kombinationschemotherapie eine Krankheitsprogression entwickeln, wird eine Monochemotherapie empfohlen. Es werden gleiche Wirkstoffe wie bei der Behandlung von metastasiertem Endometriumkarzinom eingesetzt.

Angesichts der begrenzten Evidenz für einen Überlebensvorteil mit doch nebenwirkungsbelasteter Behandlung ist jedoch eine palliative Versorgung frühzeitig in Betracht zu ziehen.

Uterine Sarkome

Rezidive dieser seltenen mesenchymalen Neoplasien des Uterus müssen aufgrund der sehr verschiedenen biologischen Verhaltensmuster nach ihren Primärtumoren betrachtet werden (siehe Kapitel *Histopathologie*). Im Einzelnen handelt es sich um:

*seltene mesenchymale
Neoplasien*

- Uterines Leiomyosarkom (LMS),
- niedriggradige endometriale Stromasarkome (LG-ESS),
- hochgradige endometriale Stromasarkome (HG-ESS),
- undifferenzierte Uterussarkome (UUS),
- Uterustumore, die einem ovariellen Keimstrangtumor ähneln (UTROSCT),
- Adenosarkome des Corpus uteri.

Sowohl die Zeit bis zum Progress als auch dann ihre weitere Aggressivität können extrem unterschiedlich sein [74–77].

Rezidivtumoren können asymptomatisch auftreten, je nach Vorbehandlung postmenopausale Blutungen verursachen oder bei einer Nachsorgeuntersuchung entdeckt werden. Meist sind Becken, Abdomen und Lunge betroffen.

*niedriggradiges
endometriales
Stromasarkom*

Die Diagnostik unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei Endometriumkarzinomen. Aufgrund eines manchmal charakteristischen Musters z. B. bei Primärtumoren wie Rezidivtumoren des niedriggradigen endometrialen Stromasarkoms (LG-ESS) lassen diese sich am besten in der MRT mit wurmartigen Projektionen in den Gefäßen oder entlang von Bändern mit diffus gewichteter Bildgebung darstellen [78].

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit Computertomografie (CT) kann den Verdacht auf gutartige bzw. bösartige Veränderungen erhärten, wurde jedoch nur in wenigen kleinen retrospektiven Studien untersucht [79].

Tumormarker für Uterussarkome existieren nicht.

Uterus-Leiomyosarkom

Im Vergleich zu anderen Arten von Uterusmalignomen ist das Leiomyosarkom (LMS) ein sehr aggressiver Tumor, der unabhängig vom Stadium mit einem hohen Rezidiv- und Mortalitätsrisiko verbunden ist. Bis zu 33 % der Patientinnen mit neu diagnostiziertem LMS des Uterus weisen eine Fernmetastasierung (Stadium IVB) auf. Bei Rezidiven ist am häufigsten das Becken, gefolgt von Lunge und Abdomen, seltener Knochen und Hirn betroffen [80–87].

Bei Rezidiven oder Fernmetastasen bestehen operative, strahlentherapeutische oder systemische Therapieoptionen.

Obwohl die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine Operation bereits in der Situation der Primärerkrankung bei multivariablen Tests nicht eindeutig belegt ist [86], können im Rezidiv oder bei Metastasierung eines LMS chirurgische Maßnahmen mit dem Ziel einer maximalen operativen Zytoreduktion in Betracht gezogen werden, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein und in manchen Aspekten gegenüber einer ausschließlichen Chemotherapie oder Radiotherapie eine verbesserte Prognose haben:

Eine totale Hysterektomie kann als Linderung für Frauen dienen, die erhebliche Beckensymptome wie Schmerzen oder vaginale Blutungen haben.

Die Resektion solitärer Metastasen kann bei geeigneten Patientinnen mit einer relativ geringen über die Peritonealhöhle hinausgehenden Krankheitslast erwogen werden (z. B. isolierte Herde in Lunge oder Leber). Bei diesen Patientinnen kann eine vollständige Resektion mit begrenzter Morbidität möglich und sinnvoll sein [89].

Studien

Zytoreduktion

2002 berichtet Leitao von Operationen bei 41 Patientinnen mit rezidiviertem Leiomyosarkom (17 lokal pelvin, 18 fernmetastasiert, davon 13 mit isolierten Lungenmetastasen, 6 kombiniert metastasiert), die eine erkrankungsspezifische 2-Jahres-Überlebensrate im gesamten Kollektiv von 71,2 % (95 % KI 58,1–87,3) erreichten. In der univariaten Analyse waren die Zeit bis zum ersten Rezidiv und die optimale Zytoreduktion signifikant entscheidend für ein längeres Überleben.

Nach Daten von Giuntoli et al. [90] sind in der multivariaten Analyse für ein verlängertes Überleben diejenigen Patientinnen mit LMS ideale Kandidatinnen für eine Operation im Rezidiv, die erst nach einem langen progressionsfreien Intervall > 12–18 Monate einen Rückfall erleiden und ein Einzelrezidiv haben, das einer vollständigen Resektion zugänglich ist. Weder Chemotherapie noch Radiation konnten relevante Effekte erzielen.

Bei 96 Patientinnen mit neu diagnostizierten extrauterin ausgebreiteten Leiomyosarkomen des Uterus führte die komplette chirurgische Zytoreduktion laut einer retrospektiven Analyse von wiederum der Arbeitsgruppe um Leitao et al. [88] zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 7,4 Monaten und einer OS-Verbesserung von 11,7 Monaten. Die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens blieb bei multivariablen Tests signifikant, jedoch nicht das Gesamtüberleben. Bei optimal möglich erscheinender Zytoreduktion muss so zwischen dem Benefit eines verlängerten PFS und den Risiken des Eingriffs abgewogen werden. Da eine Operation auch den Beginn der systemischen Behandlung verzögert, wird insbesondere bei Patientinnen mit wahrscheinlich nicht komplett möglicher Resektion eher eine medikamentöse Therapie als eine chirurgische Zytoreduktion sinnvoll sein.

Bei Frauen mit Metastasen, die einer vollständigen chirurgischen Resektion nicht zugänglich sind, wird die Behandlung mit palliativer Absicht durchgeführt. Eine Chemotherapie, mit Doxorubicin als Erstliniensubstanz, ist eine sinnvolle Option für Frauen mit metastasiertem LMS in gutem Allgemeinzustand, bei denen die Organfunktion den Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie zulässt [91]. Für andere Patientinnen wird „best supportive care“ angeraten.

Systemische Therapieoptionen für die Erstlinientherapie des metastasierten Leiomyosarkoms

Die Doxorubicin-basierte Chemotherapie ist seit Langem in der Erstlinienbehandlung des nicht operablen rezidivierten oder metastasierten Weichteilsarkoms einschließlich der uterinen Leiomyosarkome mit Ansprechraten um die 25 % etabliert. Andere Einzelsubstanzen wie Ifosfamid, Gemcitabine haben ebenfalls moderate, hingegen Cisplatin, Mitoxantron, Etoposid, Paclitaxel oder Thalidomid vernachlässigbare Aktivität.

Kombinationstherapien von Doxorubicin mit Ifosfamid oder Gemcitabin mit Docetaxel konnten die Ansprechraten verbessern, jedoch nicht immer das Gesamtüberleben.

Studien

Gemcitabin plus Docetaxel

In einer GOG-Phase-II-Studie wurden 42 Frauen in der First-line-Situation des metastasierten uterinen Leiomyosarkoms mit Gemcitabin plus Docetaxel bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 36 %. Die Haupttoxizität bestand in Myelotoxizität, wobei Neutropenie Grad 3 oder 4 bei 17 bis 20 % der Patientinnen neben Müdigkeit (bei 74 %), Magen-Darm-Beschwerden (14 %) und Lungentoxizität (9 %) auftrat. Diese Kombination wird sowohl in der First-line- als auch in der Second-line-Therapie als vielversprechend angesehen [92, 93].

Gemcitabin-Docetaxel vs. Gemcitabin alleine (bei Weichteilsarkomen)

Bei 119 metastasierten Weichteilsarkomen wurde in einer prospektiven klinischen Phase-II-Studie durch die Kombination Gemcitabin-Docetaxel gegenüber Gemcitabin alleine als Erst- oder Zweitlinientherapie eine objektive Ansprechrate von 16 vs. 8 % und ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,2 vs. 3 Monate und ein medianes Gesamtüberleben von 18 vs. 11,5 Monate bei allerdings erhöhter Toxizität nachgewiesen [94]. Damit stellt diese Kombination einen Hinweis für Therapieoptionen in der First-line-Therapie auch des uterinen LMS dar.

Gemcitabin-Docetaxel plus Bevacizumab oder Placebo

In einer doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten GOG-0250-Phase-III-Studie mit Gemcitabin-Docetaxel plus Bevacizumab oder Placebo verbesserte die Zugabe von Bevacizumab weder die Ansprechrate, die Ansprechdauer, das progressionsfreie Überleben (PFS) noch das Gesamtüberleben (OS) bei LMS. Die objektiven Ansprechraten in beiden Armen dieser Studie waren ähnlich denen, die in der Erstlinien-Phase-II-Studie mit Gemcitabin-Docetaxel beobachtet worden waren. Einige Patienten zeigten auch nach Beendigung der aktiven zytotoxischen Therapie anhaltendes Ansprechen [95].

Gemcitabin mit fester Dosierung plus Docetaxel vs. Doxorubicin (bei verschiedenen Sarkomen)

Eine randomisierte Phase-III-Studie verglich bei 257 Patientinnen Gemcitabin mit fester Dosierung plus Docetaxel vs. Doxorubicin als Erstlinientherapie für metastasierende Sarkome (unabhängig von Lokalisation oder Histologie). 27 % der Patienten hatten fortgeschrittene oder metastasierte Leiomyosarkome. Die Schemata bewirkten ähnliche Ansprechraten und PFS (46,4 vs. 46,3 % nach 24 Monaten), sodass die Autoren folgern, Doxorubicin als Standard der First-line-Therapie für die meisten der Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen beizubehalten [96].

Doxorubicin- Monotherapie

Für Patientinnen mit gutem venösen oder zentralvenösen Zugang und normaler Herzfunktion ist Doxorubicin (75 mg/m² alle 3 Wochen) sowohl eine vernünftige

First-line-Alternative zu Gemcitabin und Docetaxel bei metastasiertem LMS, aber auch eine sinnvolle Zweitlinientherapie für Patientinnen, die Gemcitabin-Docetaxel als Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Doxorubicin mit oder ohne Cyclophosphamid

In einer älteren GOG-Studie wurden 104 Chemotherapie-naïve Frauen mit Leiomyosarkom randomisiert einer Behandlung mit Doxorubicin mit oder ohne Cyclophosphamid (500 mg/m²) zugeteilt. Die ORR betrug in beiden Armen 19 %. Das OS war ebenfalls ähnlich (Median 12 Monate mit Doxorubicin vs. 11 Monate mit der Kombination) [97].

Doxorubicin mit Olaratumab

Die Kombination von Doxorubicin und Olaratumab zeigte in einer Phase-II-Studie einen Vorteil gegenüber Doxorubicin allein bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom, dies konnte in der multizentrischen, randomisierten und doppelt verblindeten Phase-III-Studie bei anthracyclin-naïven Patienten mit nicht operablen Weichteilsarkomen jedoch nicht bestätigt werden [98].

Alternativen und Folgelinien-Therapieoptionen

Bei Patienten, die keine Doxorubicin-basierte Erstlinienbehandlung erhalten haben, kann Doxorubicin als Zweitlinientherapie verabreicht werden.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (50 mg/m² intravenöse Therapie [IV] alle 4 Wochen) kann für Patientinnen mit geringerer Krankheitslast und ohne drohende Organdysfunktion eine sinnvolle Wahl sein, da bei solchen Patienten eine stabile Erkrankung mit geringerer Toxizität erreicht werden kann. Die meisten Patientinnen benötigen keinen zentralvenösen Zugang und haben selten eine Alopezie. Pegyliertes liposomales Doxorubicin erzielte bei 16 % der Patientinnen mit Uterus-LMS als Erstlinientherapie in einer Phase-II-Studie mit 35 Patientinnen ein objektives Ansprechen. Obwohl diese Ansprechrate niedriger ist als bei Doxorubicin zu erwarten wäre, wird pegyliertes liposomales Doxorubicin besser vertragen [99].

Gemcitabin Monotherapie

Einige Patienten mit geringerer Krankheitslast und ohne drohende Organdysfunktion können mit Gemcitabin als Einzelwirkstoff (1000 mg/m² i. v. über 30 Minuten in einem dreiwöchigen/einwöchigen Schema) eine Krankheitskontrolle mit geringerer Toxizität erreichen als mit Gemcitabin und Docetaxel. Eine randomisierte Studie ([94] s. o.) zeigte bei Patienten mit Weichteilsarkomen zwar mit der Kombinationstherapie höhere Ansprechraten, längeres PFS und verbessertes OS im Vergleich zu Gemcitabin allein; Gemcitabin hat jedoch auch als Monotherapie in der Zweiten Linie nach Chemo- und z. T. Strahlentherapie eine ORR von immerhin 20,5 % [100]. Schwerwiegende Toxizität (Grad 4) bestand aus Neutropenie (16 %), Übelkeit und Erbrechen (4,5 %) und Hautausschlag (2,3 %).

Gemcitabin plus Docetaxel in der Zweitlinientherapie

In der Phase-II-Studie 131G der Gynäkologischen Onkologie-Gruppe (GOG) erhielten 48 auswertbare Patientinnen mit einem nicht operablem Rezidiv eines Leiomyosarkom des Uterus, bei denen nach Erstlinienbehandlung mit meist Doxorubicin-basierten Schemata eine Krankheitsprogression auftrat, Gemcitabin 900 mg/m² Tag 1 und 8 über 90 Minuten plus Docetaxel 100 mg/m² an Tag 8 bei 21-tägigem Zyklus und Gabe eines Granzulozyten-Wachstums-Faktors. Patientinnen im Z. n. Beckenbestrahlung erhielten niedrigere Dosierungen. Die objektive Ansprechrate betrug 27 % (6,3 % komplett, 20,8 % partiell) mit medianer Dauer von > 9 (3,9–24,5) Monaten. 50 % erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung für median 5,4 Monate, letztendlich waren 52 % der Patientinnen nach 6 Monaten progressionsfrei. Haupttoxizität war die unkomplizierte Myelosuppression, bei auftretenden Lungenproblemen gab es keine Pneumonitis/Hypoxie [93].

Ifosfamid-Monotherapie

Ifosfamid (1,5 g/m² i. v. für 5 Tage mit harnwegsprotektivem Mesna, alle 3 Wochen) wurde in einer GOG-Phase-II-Studie bei 35 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem LMS nach Hysterektomie oder Strahlentherapie ohne Chemotherapie-Vorbehandlung untersucht und ergab eine ORR von 17 % [101].

Ifosfamid plus Doxorubicin

Eine zweite GOG-Studie untersuchte Ifosfamid plus Doxorubicin als erste Chemotherapie-Linie bei 34 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierten LMS, die zu einer 30%igen ORR führte, obwohl die Ansprechdauer nur 4 Monate betrug [102].

Trabectedin

Trabectedin (1,5 mg/m² i. v. über 24 Stunden alle 3 Wochen) zeigt als Monotherapie von Leiomyosarkom-Rezidiven bei guter Verträglichkeit sogar unabhängig von der Zahl der vorausgehenden Chemotherapieformen noch aktive Wirkung und ist mit einem PFS von median 4,2 Monaten und objektiver Ansprechrate von 9,9 % laut einer multizentrischen Phase-III-Studie eine rationale Zweit- oder Drittlinienbehandlungsoption für Patientinnen mit LMS, die zuvor eine Anthrazyklinterapie erhalten haben [103, 104, 105]. Trabectedin wird über einen zentralvenösen Zugang verabreicht und erfordert eine normale kardiale Auswurfraction. Trabectedin ist in Europa zur Behandlung bei Progress nach einer anthrazyklinbasierten Behandlung zugelassen.

Trabectedin mit Doxorubicin

Auch in Kombination ist Trabectedin zusammen mit Doxorubicin einsetzbar: Laut einer auch 47 Patientinnen mit LMS einschließenden multizentrischen nicht randomisierten Phase-II-Studie ergab sich bei dieser Gruppe in 60 % ein partielles Ansprechen und in 28 % eine stabile Situation mit gut managebaren Nebenwirkungen in Form von Neutropenie Grad 3 oder 4 bei 78 % der Patientinnen, Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 bei 37 % und febrile Neutropenie in 24 % [106].

Trabectedin mit Doxorubicin vs. Doxorubicin alleine

In einer anderen, randomisierten Phase-II-Studie bei Weichteilsarkomen war in der Erstlinienbehandlung die Kombination von Trabectedin mit Doxorubicin vs. Doxorubicin alleine nicht überlegen (Ansprechraten 17 % in jedem Arm oder PFS ca. 5,5 Monate in jedem Arm). Die Toxizitäten waren bei der Kombinationsbehandlung ausgeprägter [107].

Dacarbazin/Temozolomid

Dacarbazin (1200 mg/m² alle 3 Wochen) und sein orales Prodrug Temozolomid (50–75 mg/m² oral täglich über 6 von 8 Wochen) können geringe bis mäßige Aktivität bei Weichteilsarkomen haben [108, 109]. Die Datenlage bei hier 15 Patientinnen mit Temozolomid im Rezidiv eines Leiomyosarkoms ist begrenzt. Prospektive Phase-III-Daten haben gezeigt, dass Trabectedin/Dacarbazin bei Patienten mit Liposarkom und auch bei 423 mit fortgeschrittenen Leiomyosarkomen, die zuvor eine Anthrazyklin-basierte Therapie erhalten haben, im PFS überlegen war, aber bezüglich des Gesamtüberlebens (13,7 vs. 13,1 Monate) gleich ist [103, 105].

Pazopanib

Pazopanib (800 mg einmal täglich), ein oraler Multi-Target-Tyrosinkinasehemmer, kann eine sinnvolle Option für Patienten mit guter Magen-Darm-Funktion sein, die kein hohes Risiko für Lungenblutungen oder Darmperforationen haben. Es ist für die Behandlung von metastasierenden Weichteilsarkomen nach Krankheitsprogression unter einer anthrazyklinbasierten Therapie zugelassen. In einer Phase-III-Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer bei 372 Patienten mit metastasierten Weichteilsarkomen, die nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung mit Pazopanib oder Placebo zugeteilt worden waren, führte Pazopanib im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des medianen PFS (5 vs. 2 Monate; HR 0,31, 95 % KI 0,24–0,40), allerdings ohne signifikanten Unterschied im medianen OS (13 vs. 11 Monate; HR 0,86, 95 % KI 0,67–1,11). Die objektive Ansprechrate auf Pazopanib betrug 6 % [110].

Eribulin

Eribulin (1,4 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus), ein Mikrotubulin-Inhibitor, kann bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom, bei denen eine vorherige Anthrazyklin-Therapie versagt hat, eine sinnvolle Wahl für die Dritt- oder Mehrlinientherapie sein. Eribulin wurde mit Dacarbazin in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit LMS oder adipozytischem Sarkom verglichen, die zwei oder mehr Therapielinien einschließlich einer vorherigen Anthrazyklintherapie erhalten hatten. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen in Bezug auf das PFS (2,6 Monate in jedem Arm) oder den Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Wochen progressionsfrei waren (33 gegenüber 29 %). Die Behandlung mit Eribulin war in der Gesamtkohorte mit einem geringen Anstieg des OS (13,5 vs. 11,5 Monate) verbunden, jedoch nicht in der LMS-Untergruppe (12,8 Monate mit Eribulin vs. 12,3 Monate mit Dacarbazin). In der LMS-Untergruppe betrug das PFS 2,2 Monate mit Eribulin und 2,6 Monate mit Dacarbazin [111].

Endokrine Therapie

Mit Aromatasehemmern (Anastrozol oder Letrozol) wurden bei Patienten mit LMS mit einer niedrigen ORR (weniger als 10 %) erreicht: 18 Patientinnen im Rezidiv eines uterinen Sarkoms blieben zu 87 % für Monate stabil, insbesondere Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 36 vs. 16 Monate bei negativem Hormonstatus ($p=0,004$) [112].

Bei einigen Patientinnen mit starker und diffuser Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor-Expression bei fortgeschrittenem uterinen Leiomyosarkom, bei denen die Krankheitslast gering und das Tempo der Progression langsam ist, kann somit eine Behandlung mit dieser gut verträglichen antihormonellen Therapie sinnvoll sein [113], wenn auch die Prognose von den Anteilen des Tumors bestimmt wird.

Niedriggradiges endometriales Stromasarkom (LG-ESS)

Endometriale Stromasarkome niedrigen Malignitätsgrades sind hormonrezeptorpositive Tumoren mit langsamer Progressionstendenz und hohen Rezidivraten, die meist spät, laut Cheng et al. [114], nach einem medianen progressionsfreien Intervall von 108 Monaten auftreten. Frührezidive beruhen am ehesten auf einer versehentlichen Stimulation durch z. B. Hormonsubstitution oder Tamoxifen-Therapie [115]. Am häufigsten betreffen sie das Abdomen/Becken (40 bis 50 %), gefolgt von der Lunge (ca. 25 %), es wurden jedoch auch ossäre und hämatologische Rezidive beschrieben [114, 116–118].

Die Behandlung einer metastasierten Erkrankung hängt davon ab, ob und welche Art von adjuvanter Therapie verabreicht wurde.

Ohne vorausgehende Behandlung

zytoreduktive Operation

Generell sollte, wenn möglich, eine zytoreduktive Operation mit dem Ziel der makroskopischen Kompletresektion erfolgen [119]. Postoperativ ist insbesondere bei bestehendem Tumorrest eine anti-endokrine Therapie z. B. mit Gestagenen oder Aromatasehemmern indiziert [114, 115, 120–122].

Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat sind die am häufigsten verwendeten Gestagene und wurden mit dauerhaften Remissionen in Verbindung gebracht (4 von 13 Patientinnen in der retrospektiven Studie von Dahhan et al. [122] (Überleben von > 120 Tagen bei 3 von 5 lungenmetastasierten Patientinnen unter Erhaltungstherapie mit MPA in der retrospektiven Arbeit von Nakayama et al. [123])).

Aromatasehemmer

Für Aromatasehemmer ist die Datenlage dünner, jedoch scheinen sie (Letrozol 2,5 g/die, Anastrozol 1 mg/die oder Exemestan 25 mg/die) mit Remissionen in ca. 60 % bzw. stabiler Erkrankung in 40 % nach median 4 Jahren einen günstigen Effekt zu haben [120, 124, 125] und ebenso laut der Arbeit von Altman et al. [126] in Zusammenschau eigener retrospektiver Daten (4 Patienten mit ESS) und der Literatur ein Gesamtansprechen von 67 % (komplett 7 % und partial 60 %) zu erreichen.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga: Bei Einzelfällen konnte im Progress eines ESS erneutes Ansprechen durch das GnRH-Analagon Triptorelin erreicht werden [127, 128].

Die Effektivität verschiedener endokriner Therapieformen beschreibt eine retrospektive Studie bei 47 Patientinnen mit rezidivierendem LG-ESS, von denen 30 mit

einer endokrinen Therapie entweder als Monotherapie (n=22) oder in Kombination mit einer anderen Therapie behandelt worden waren. 5 Patientinnen (17 %) hatten ein vollständiges, drei Patientinnen (10 %) ein partielles Ansprechen und 53 % erreichten eine stabile Erkrankungssituation mit einer Rate des klinischen Nutzens von 80 %. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten des Neoplasmas betrug 24 Monate [114].

In einer weiteren Studie bei 13 Patienten mit metastasiertem ESS führte die anfängliche Behandlung mit endokriner Therapie (Aromataseinhibitoren, Gestagene, GnRH-Analoga) zu einer objektiven Ansprechrate von 46,2 % (bei keiner Patientin vollständiges Ansprechen, bei 6 Patientinnen partielles Ansprechen), einem medianen progressionsfreien Überleben von 4 Jahren und einer Rate an Progressionsfreiheit bei 30,8 % der Frauen [129].

Es gab mehrere Berichte über die Assoziation selektiver Östrogenrezeptormodulatoren (SERM; z. B. Tamoxifen oder Toremifen) mit der Entstehung von LG-ESS [127–129]. So sollten Frauen mit LG-ESS SERMs aus Sorge um eine Risikoerhöhung nicht verabreicht werden. Dies wurde ihrer agonistischen Aktivität auf endometriale Stromazellen zugeschrieben [115, 121].

Auch eine Hormonersatztherapie ist wie in der Primär-Situation kontraindiziert.

Therapie nach Vorbehandlung

Patientinnen, deren Erkrankung nach der anfänglichen Hormontherapie progredient wird, können immer noch von einer Zweitlinien-Hormontherapie profitieren. Bei 10 Patienten mit LG-ESS, die zuvor eine Hormontherapie erhalten hatten, erreichten alle mit einer endokrinen Zweitlinientherapie eine stabile Erkrankung für > 6 Monate. Alle verfügbaren Optionen antihormoneller Therapieformen (Aromatasehemmer/Gestagene/GnRH-Analoga) sollten in einer Sequenz auch im weiteren Management erneuter Rezidive eingesetzt werden, da sie objektive Ansprechraten von gut 46 % und klinischen Nutzen in gut 92 % erbringen können [129].

Zweitlinien-Hormontherapie

Die chirurgische Resektion solitärer Metastasen ist für geeignete Frauen mit rezidivierendem LG-ESS insbesondere mit Beteiligung der Lunge eine sinnvolle Option. Mehrere Berichte legen nahe, dass ein langfristiges Überleben für Frauen mit ESS nach chirurgischer Resektion möglich ist:

- Levenback et al. [133] beschreiben Resektionen bei Lungenmetastasen uteriner Sarkome und erzielen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 43 bzw. 35 %.
- Anraku et al. [22] berichten über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,3 % (95 % KI 53,0 %–79,5 %, p 0,01) bei einem Patientinnengut mit verschiedenen lungenmetastasierten Tumoren des Corpus uteri.

Bei Patientinnen, deren Tumore nicht komplett resektabel sind und die auf eine endokrine Therapie nicht mehr ansprechen, kann eine gezielte perkutane Strahlentherapie eingesetzt werden.

gezielte perkutane Strahlentherapie

Sind alle Optionen ausgeschöpft, bleibt nur noch eine zytotoxische Chemotherapie. Die Vorgehensweise ist hier ähnlich wie bei Patientinnen mit metastasiertem oder rezidivierendem Leiomyosarkom, z. B. Gemcitabin, Docetaxel und Doxorubicin. Letztendlich konnte für Kombinationen keine Überlegenheit gezeigt werden (Leitlinie: [134]). Die Datenlage stützt sich nur auf Kasuistiken und Phase-II-Studien, in denen auch andere Uterussarkome behandelt worden waren.

Hochgradiges endometriales Stromasarkom (HG-ESS) und undifferenziertes Uterussarkom (UUS)

Chemotherapie ist die Behandlung der Wahl für Patientinnen mit rezidivierenden oder metastasierten HG-ESS und UUS. Wie bei Patienten mit metastasiertem LG-ESS sollten nur ausgewählte Patienten mit einer solitären Metastasierung für den Versuch einer Resektion in Betracht gezogen werden (s. o.).

Chemotherapeutika

Es sind nur wenige Daten verfügbar, um die Wahl der Chemotherapie zu lenken. Medikamente mit Aktivität bei undifferenzierten Weichteilsarkomen, insbesondere Gemcitabin plus Docetaxel, Ifosfamid und Doxorubicin, haben aber eine gewisse Wirksamkeit gezeigt [135, 136].

Möglicherweise spielen molekulare Gen-Tests gerade bei mesenchymalen Tumoren des Uterus zunehmend eine Rolle, da eine retrospektive Analyse von 7 Patienten mit YWHAЕ-rearrangiertem HG-ESS auf ein verbessertes Ansprechen auf eine anthrazyklinbasierte Chemotherapie hindeutet [137]. Ansonsten ist das Vorgehen bei diesen Patientinnen ähnlich wie bei metastasierten oder rezidivierenden Leiomyosarkomen und undifferenzierten Weichteilsarkomen.

Uterustumor, der einem ovariellen Keimstrangtumor ähnelt (UTROSCT)

Die Ursprungszelle für die den ovariellen Keimstrangtumoren ähnlichen uterinen Malignome ist noch nicht definiert. UTROSCT werden typischerweise durch Merkmale beschrieben, die ovariellen Keimstrangtumoren ähneln und mit einer positiven Färbung für mindestens zwei der bei letzteren typischen Markern positiv sind. UTROSCT wurden in das Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2014 für Endometrium-Stroma-Sarkome (ESS) und verwandte Tumoren aufgenommen. Ursprünglich beschrieb man zwei Typen von UTROSCT: Gruppe I umfasste Endometrium-Stroma-Knötchen (ESN) oder geringgradige Endometrium-Stroma-Sarkome mit keimstrangartigen Elementen, und Gruppe II umfasste Tumoren mit keimstrangartigen Elementen ohne stromale Komponenten [135]. Der Begriff UTROSCT ist jetzt Tumoren der Gruppe II vorbehalten, während Tumore der Gruppe I unter LG-ESS klassifiziert werden.

Für Patientinnen mit rezidivierendem UTROSCT gibt es nur begrenzte Daten, um das Management zu leiten. In der Praxis wird, sofern technisch machbar, eine chirurgische Nachresektion angeboten. Für Patientinnen, für die eine Operation nicht infrage kommt, werden eine Strahlentherapie bei lokalisierten Erkrankungen und eine systemische Therapie bei Metastasen empfohlen. Hierbei kann an Carboplatin/Paclitaxel, eher nicht an eine endokrine Therapie gedacht werden [139].

Adenosarkom

Eine Variante des Uterussarkoms, das sehr seltene gemischt epithelial-nichtepitheliale Neoplasma, das mit einem nicht-neoplastischen Drüsenepithel assoziiert ist, wird als Adenosarkom bezeichnet. Das klinische Erscheinungsbild und mögli-

che Therapieformen des Uterusadenosarkoms ähneln denen der endometrialen Stroma-Neoplasmen und sind in anderen Kapiteln dieses Manuals beschrieben. So scheint bei Patientinnen mit rezidivierendem Adenosarkom des Uterus, die für eine Operation geeignet sind und eine vollständige Resektion erhoffen lassen, eine sekundäre Zytoreduktion sinnvoll und mit einem verbesserten Überleben assoziiert zu sein: Nach Carroll et al. [140] war das mediane Gesamtüberleben (ab Primär-OP) durch eine sekundäre OP im Rezidiv auf 58,4, vs. 30,1 Monate ohne OP (n. s.) tendenziell verbessert. Hierbei betrug das mediane Überleben ab sekundärer OP 16,1 vs. 8,4 Monate ohne OP (HR 0,85, 95 % CI 0,35–2,08, $p=0,7$ (n. s.)). Nathansen [141] berichtet in einer retrospektiven Studie bei 41 operierten Patientinnen von einem medianen Gesamtüberleben nach erster Rezidiv-OP von 26,3 vs. 15,1 Monate ($p=0,54$). Nachdem schon für den Zeitpunkt der Primärtherapie die National Cancer Database bei knapp 2000 ausgewerteten Fällen keine positive Auswirkung einer adjuvanten Chemotherapie auf das Overall Survival feststellen konnte (siehe Kapitel *Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms*), existieren für die Rezidivsituation ebenfalls wenig valide Daten zur adjuvanten Systemtherapie.

Bezüglich einer Chemotherapie in der ersten Therapielinie des rezidierten oder metastasierten Adenosarkoms können nach Daten der o. g. Studie von Nathansen bei 21 Patientinnen Doxorubicin/Ifosfamid mit 40 % (CR+PR) und 87,5 % CR+PR+stable disease (SD) und Gemcitabine/Docetaxel die wirksamsten Kombinationen sein.

Letztendlich kann man sich ggf. nach inkompletter OP in Abhängigkeit von den histologischen Kriterien an der Systemtherapie von HG-ESS bzw. LG-ESS orientieren: Rezidive ohne sarkomatöse Überwucherung (sarcomatous overgrowth) sollten ähnlich wie metastasierte LG-ESS endokrin behandelt werden, obwohl nur wenige Daten zum Ansprechen auf eine Hormontherapie vorliegen.

Bei Patientinnen mit metastasierten Adenosarkomen, die eine sarkomatöse Überwucherung von 25 % aufweisen, ist eine schlechtere Prognose zu erwarten und die Beurteilung und Therapie wie bei den oben beschriebenen undifferenzierten Uterussarkomen (UUS) oder HG-ESS anzuraten. Für Patientinnen, bei denen eine Operation nicht infrage kommt, können Chemotherapeutika wie liposomales Doxorubicin, Ifosfamid, Gemcitabine, Docetaxel oder Trabectedin wirksam sein, es besteht jedoch kein Konsens darüber, welche Schemata angewendet werden sollen. Valide Daten zur Radiotherapie existieren nicht, nach kompletter Operation scheint eine Strahlentherapie sogar einen negativen Effekt zu haben. Nur in Einzelfällen kann eine palliativ intendierte Bestrahlung Sinn machen [140–146].

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Höß hat in den vergangenen drei Jahren Vortragshonorare vom Referenzzentrum Mammographie München erhalten. V. Aivazova-Fuchs war in den vergangenen drei Jahren Beraterin von Novartis und hat Honorare oder Kostenersatzungen von Novartis erhalten. S. Fürst gibt keine Interessenkonflikte an.

Fazit

Die Therapiekonzepte für eine Patientin in der Rezidivsituation eines Endometriumkarzinoms sind sehr individuell zu gestalten und hängen vom klinischen Muster, der histologischen Beschaffenheit des Tumors und der persönlichen Situation ab. Derzeit wird das Augenmerk der Forschung vor allem auf prädiktive Faktoren und den molekularen Subtyp zum anderen auf das Nebenwirkungsprofil gelegt.

Je nach Lage und Ausdehnung des Rezidivs und insbesondere der vorausgegangenen Behandlungen kann eine operative Sanierung und/oder Strahlentherapie erfolgen. Nicht resezierbare, diffuse metastasierte, vor allem schlecht differenzierte Tumoren sind chemotherapeutisch anhebar, wobei Carboplatin/Paclitaxel in erster Linie infrage kommt. Für hoch Rezeptor-positive Tumoren bieten sich endokrine Substanzen, meist MPA oder MGA, an. Zunehmend zeigen sich auch bei Endometriumkarzinomen Erfolge durch Immuncheckpoint-Inhibitoren wie der Kombination aus Pembrolizumab mit dem VEGFR-Multikinaseinhibitor Lenvatinib. Es wird empfohlen, den Mismatch-Repair-Status (MMR) bei allen Patientinnen zu bestimmen.

Das isoliert lokal rezidierte Karzinosarkom kann wie das Endometriumkarzinom behandelt werden. Für Frauen mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Karzinosarkom wird aufgrund guter Wirksamkeit eine Chemotherapie ähnlich wie beim Ovarialkarzinom empfohlen, wobei als Standard Carboplatin und Paclitaxel gilt.

Die heterogene Gruppe der uterinen Sarkome muss ebenfalls nach histologischen Kriterien, ggf. endokrinem Ansprechen und Metastasierungsmuster angegangen werden.

Uterine Leiomyosarkome haben eine meist ungünstige Prognose und sollten im Rezidiv – vor allem bei > 12-monatigem krankheitsfreiem Intervall – oder bei umschriebener Metastasierung möglichst vollständig reseziert werden. Der Nutzen einer angeschlossenen „adjuvanten“ Chemotherapie ist nicht belegt und kann ein verlängertes Gesamtüberleben kaum erhoffen lassen. Bei nicht vollständig resezierbaren Rezidiven oder diffusen Metastasen liegt eine letztendlich palliative Situation vor, in der Doxorubicin als Erstlinientherapie, Ifosfamid und Gemcitabine mögliche chemotherapeutische Ansätze mit gewissem Ansprechen darstellen, Kombinations-Schemata haben bislang keine überzeugenden Daten geliefert. Von Trabectedin oder Pazopanib kann in manchen Fällen eine Stabilisierung erwartet werden. Ein gezielter Einsatz strahlentherapeutischer Interventionen dient ggf. der lokalen Kontrolle.

Die low-grade endometrialen Stromasarkome haben eine bessere Prognose, können aber noch nach vielen Jahrzehnten rezidivieren und einer auch wiederholten operativen Therapie mit vor allem bei Residualtumor anschließenden oder bei nicht resezierbaren Fernmetastasen eingesetzten endokrinen Therapie (Gestagene, Aromatasehemmer) zugänglich sein. Eine gezielte Strahlentherapie oder Mono-Chemotherapie sind letzte Optionen.

High-grade Stromasarkome und undifferenzierte Sarkome des Uterus werden analog zum LMS operativ und in schwierigeren Fällen chemotherapeutisch (Doxorubicin, Ifosfamid oder Gemcitabine) behandelt, endokrine Therapien sind für Mischtypen zwar möglich, klinisch aber meist irrelevant und bei Fehlen von Rezeptoren ohnehin nicht wirksam.

Für Adenosarkome des Uterus sind Versuche der operativen Komplettremission indiziert und systemische Behandlungen – je nach Subtyp (mit bzw. ohne sarkomatöse Überwucherung) – endokrin wie LG-ESS bzw. mit Chemotherapie wie die HG-ESS sinnvoll.

In der Situation eventuell mehrfach wiederkehrender Rezidive oder Fernmetastasierung ist eine begleitende psychoonkologische Betreuung und ggf. die frühe Einbindung eines palliativmedizinischen Teams sinnvoll. Unterstützende Angebote für die Patientin, ihre Familie und möglicherweise Supervision für das eigene Team können individuell entlasten und die Qualität der ärztlichen Versorgung erhöhen.

Literatur

- [1] Salani R, Backes FJ, Fung Kee Fung M et al (2011) Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 123: 205–207
- [2] Campos SM, Cohn DE (2021) Management of locoregional recurrence of endometrial cancer. UpToDate Wolters Kluwer www.uptodate.com Februar 2021
- [3] Zola P, Ciccone G, Piovano E et al (2021) Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study—NCT00916708). *J Clin Oncol* 39: 5506–5506
- [4] del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO (2011) Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 54: 266–277
- [5] Kara PO, Kara T, Kaya B et al (2012) The value of FDG-PET/CT in the post-treatment evaluation of endometrial carcinoma: a comparison of PET/CT findings with conventional imaging and CA 125 as a tumour marker. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 31: 257–260
- [6] Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G et al (2013) Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 128: 397–404
- [7] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC et al (2003) Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89: 201–209
- [8] Vargo JA, Kim H, Houser CJ et al (2014) Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol* 113: 126–131
- [9] Barlin JN, Puri I, Bristow RE (2010) Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 118: 14–18
- [10] Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM et al (2006) Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 102: 480–488
- [11] Barakat RR, Goldman NA, Patel DA et al (1999) Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 75: 99–102
- [12] Abusaris H, Hoogeman M, Nuytens JJ (2012) Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 11: 591–597
- [13] Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA et al (2006) Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 101: 280–286
- [14] Krenfli M, Pisani C, Deantonio L et al (2017) Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiat Oncol* 12: 18–27
- [15] Chiantera V, Rossi M, Pierandrea De Iaco P et al (2014) Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 24: 880–884
- [16] Emons G et al (2018) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Version 1.0 AWMF-Registernummer: 032/034-OL
- [17] Landrum LM, Moore KN, Myers TK et al (2009) Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 112: 337–341
- [18] Miller D, Filiaci V, Fleming G et al (2012) Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Annual Meeting on Women's Cancer. *Gynecol Oncol* 125: 771
- [19] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al (2020) Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38: 3841–3850
- [20] Campos SM, Cohn DE (2021b) Treatment of metastatic endometrial cancer. UpToDate Wolters Kluwer www.uptodate.com Mai 2021
- [21] Tobias CJ, Chen L, Melamed A et al (2020) Association of Neoadjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Women With Metastatic Endometrial Cancer. *JAMA Netw Open* 3: e2028612. Epub 2020 Dec 1
- [22] Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K et al (2004) Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 1107–1112
- [23] Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al (2004) 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* 22: 2159–2166
- [24] Fleming GF (2007). Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol* 25: 2983–2990
- [25] Michener CM, Peterson G, Kulp B et al (2005) Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 131: 581–584
- [26] McMeekin DS (2005) Updates in chemotherapy in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15: 407–408
- [27] Fader AN, Roque DM, Siegel E et al (2018) Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 36: 2044–2051
- [28] FDA: US Food and Drug Administration, FDA news release (2017) FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm> Letzter Zugriff 02.08.2021
- [29] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al (2020) Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6: 1766–1772

- [30] Fachinformation Jemperi 2021
- [31] Makker V, Colombo N, Herraez AC et al (2021) A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *Gynecol Oncol SGO* #11512
- [32] Makker V, Taylor MH, Carol Aghajanian C et al (2020) Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 38: 2981–2992
- [33] Markman M (2005) Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 41: 673–675
- [34] Decruze SB, Green JA (2007) Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 17: 964–978
- [35] Emons G, Günthert A, Thiel FC et al (2013) Phase II study of fulvestrant 250 mg/month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer: a study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Gynecol Oncol 129: 495–499
- [36] Lentz SS, Brady MF, Major FJ et al (1996) High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 14: 357–361
- [37] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al (1999) Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736–1744
- [38] Rose PG, Brunetto VL, VanLe L et al (2000) A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 78: 212–216
- [39] Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al (2001) Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19: 364–367.
- [40] Ma BB, Oza A, Eisenhauer E et al (2004) The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers—a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 14: 650–658
- [41] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ et al (2004) Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 4–9
- [42] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P et al (2004) Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 10–14
- [43] Covens AL, Filiaci V, Gersell D et al (2011) Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 120: 185–188
- [44] Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS et al (2015) Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 33: 930–936
- [45] van Weelden WJ, Massuger LFAG, Pijnenborg JMA et al (2019) Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol* 9: 359 (1–12)
- [46] Mirza MR, Bjørge L, Marmé F et al (2020) LBA28 – A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol* 31: 1142–1215
- [47] Hanf V, Günthert AR, Emons G (2003) Endometrial cancer. *Onkologie* 26: 429–436
- [48] Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ et al (2007) Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 106: 325–333.
- [49] Mortel R, Levy C, Wolff JP et al (1981) Female sex steroid receptors in postmenopausal endometrial carcinoma and biochemical response to an antiestrogen. *Cancer Res* 41: 1140–1147
- [50] Kokka F, Brockbank E, David Oram D et al (2010) Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD007926
- [51] Lux MP, Wenkel EM, Beckmann A et al (2006) Fulvestrant: A Further Treatment Option for Patients with Metastatic Uterine Cancer? *Onkologie* 29: 577–580
- [52] Cohen CJ (1986) Cytotoxic chemotherapy for patients with endometrial carcinoma. *Clin Obstet Gynaecol* 13: 811–824
- [53] Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ et al. (1994) A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12: 1408–1414
- [54] Sigurdsson H, Johansson-Terje I, Aspegren K et al (1986) Weekly-dose doxorubicin (WDA) in advanced breast cancer. *Radiother Oncol* 7: 133–139
- [55] Lincoln S, Blessing JA, Lee RB et al (2003) Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 88: 277–281
- [56] Markman M, Blessing J, Rubin SC et al (2006) Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 101: 436–440
- [57] Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J et al (2002) Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20: 2360–2364
- [58] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 38: 1–10
- [59] Green AK, Feinberg J, Makker V (2020) A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 40: 1–7
- [60] Engelman JA, Luo J, Cantley LC (2006) The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 7: 606–619
- [61] Oza AM, Elit L, Tsao MS et al (2011) Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 29: 3278–3285

- [62] Alvarez EA, Brady WE, Walker JL et al (2013) Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 129: 22–27
- [63] Somarelli JA, Boss MK, Epstein JI et al (2015) Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol* 30: 673–687
- [64] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E et al (2016) EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 35: 645–654
- [65] Zhao S, Bellone S, Lopez S et al (2016) Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 12238–12243
- [66] Huang GS, Chiu LG, Gebb JS et al (2007) Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 107: 513–517
- [67] Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L et al (2000) A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 79: 147–153
- [68] Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga et al (2004) Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 94: 774–778
- [69] Hoskins PJ, Le N, Ellard S et al (2008) Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed müllerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 108: 58–62
- [70] Lacour RA, Euscher E, Atkinson EN et al (2011) A phase II trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 21: 517–522
- [71] Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML et al (2019) A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG oncology trial. *J Clin Oncol* 37: 5500
- [72] Homesley HD, Filiaci V, Markman M et al (2007) Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 526–531
- [73] Powell MA, Filiaci VL, Rose PG et al (2010) Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28: 2727–2731
- [74] Park JY, Kim DY, Suh DS et al (2008) Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989–2007. *J Cancer Res Clin Oncol* 134: 1277–1287
- [75] Chan JK, Kavar NM, Shin JY et al (2008) Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 99: 1210–1215
- [76] Tse KY, Crawford R, Ngan HY (2011) Staging of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25: 733–749
- [77] Conklin CM, Longacre TA (2014) Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol* 21: 383–393
- [78] Tamai K, Koyama T, Saga T et al (2008) The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 18: 723–730
- [79] Tirumani SH, Ojili V, Shanbhogue AK et al (2013) Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdom Imaging* 38: 397–411
- [80] Moskovic E, MacSweeney E, Law M et al (1993) Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. *Br J Radiol* 66: 1009–1015
- [81] Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D et al (1993) Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 50: 105–209
- [82] Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS et al (2003) Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 89: 460–469
- [83] Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr et al (2004) The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990–1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol* 92: 648–652
- [84] Sandruck J, Escobar P, Lurain J et al (2004) Uterine leiomyosarcoma metastatic to the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 92: 701–704
- [85] Kapp DS, Shin JY, Chan JK et al (2008) Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 112: 820–830
- [86] D'Angelo E, Prat J. (2010) Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 116: 131
- [87] Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A et al (2012) A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 118: 660–669
- [88] Leitaio MM Jr, Zivanovic O, Chi DS et al (2012) Surgical cytoreduction in patients with uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 125: 409–413
- [89] Leitaio MM, Brennan MF, Hensley M et al (2002) Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 87: 287–294
- [90] Giuntoli RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE et al (2007) Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 106: 82–88
- [91] Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al (2009) Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 112: 563–567
- [92] Hensley ML, Blessing JA, Mannel R et al (2008a) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 109: 329–334
- [93] Hensley ML, Blessing JA, Degeest K et al (2008b) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 109: 323–328
- [94] Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al (2007) Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 25: 2755–2763

- [95] Hensley ML, Miller A, O'Malley DM et al (2015) Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. 33: 1180–1185
- [96] Seddon B, Strauss SJ, Whelan J et al (2017) Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial *Lancet oncol* 18: 1397–1410
- [97] Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ et al (1985) Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 55: 1648–1653
- [98] Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P et al (2020) Effect of Doxorubicin Plus Olaparumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323: 1266–1276
- [99] Sutton G, Blessing J, Hanjani P et al (2005) Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 96: 749–752
- [100] Look KY, Sandler A, Blessing JA et al (2004) Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 92: 644–647
- [101] Sutton GP, Blessing JA, Barret RJ et al (1992) McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 166: 556–559
- [102] Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH (1996) Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62: 226–229
- [103] Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al (2016) Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 34: 786–793
- [104] Gadducci A, Grosso F, Scambia G et al (2018) A phase II randomised (calibrated design) study on the activity of the single-agent trabectedin in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma. *Br J Cancer* 119: 565–571
- [105] Patel S, von Mehren M, Reed DR et al (2019) Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer* 125: 2610–2620
- [106] Pautier P, Floquet A, Chevreau C et al (2015) Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16: 457–464
- [107] Martin-Broto J, Pousa AL, de Las Peñas R et al (2016) Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. *J Clin Oncol* 34: 2294–2302
- [108] García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al (2011) Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 29: 2528–2533
- [109] Anderson S, Aghajanian C (2005) Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 98: 99–103
- [110] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al (2012) Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379: 1879–1886
- [111] Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al (2016) Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 387: 1629–1637
- [112] Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS et al (2009) Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 115: 466–471
- [113] George S, Feng Y, Manola J et al (2014) Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 120: 738–743
- [114] Cheng X, Yang G, Schmeler KM et al (2011) Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol* 121: 323–327
- [115] Reich O, Regauer S. (2007) Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. *Curr Opin Oncol* 19: 347–352
- [116] Batista LM, Carvalho CH, Acioly MA et al (2011) Spinal metastasis of endometrial stromal sarcoma: clinicopathological features and management. *Surg Oncol* 20: e78–83
- [117] Huang MI, Debernardo RL, Rodgers M et al (2011) Endometrial stromal sarcoma metastasis to the lumbar spine and sphenoid bone. *Rare Tumors* 3: e27
- [118] Thomas MB, Keeney GL, Podratz KC et al (2009) Endometrial stromal sarcoma: treatment and patterns of recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 19: 253–256
- [119] Nam JH (2011) Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynecology* 25: 751–760
- [120] Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L et al (2001) Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozol. *Gynecol Oncol* 82: 384–388
- [121] Pink D, Lindner T, Mrozek A et al (2006) Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 101: 464–469
- [122] Dahhan T, Fons G, Buist MR et al (2009) The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144: 80–84
- [123] Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y et al (2010) Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. *Int J Clin Oncol* 15: 179–183
- [124] Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P et al (2004) Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 95: 769–771

- [125] Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F et al (2015) Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 25: 1645–1651
- [126] Altman AD, Nelson GS, Chu P et al (2012) Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 22: 1006–1012
- [127] Mesia AF, Demopoulos RI (2000) Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1140–1141
- [128] Burke C, Hickey K. (2004) Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 104: 1182–1184
- [129] Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K et al (2015) Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. *Clin Sarcoma Res* 5: 8–13
- [130] Christie DB, Day JD, Moore AB et al (2008) Endometrial stromal sarcoma development after hysterectomy and tamoxifen therapy. *Am Surg* 74: 726–728
- [131] Engin H. (2008) High-grade endometrial stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 108: 253–254
- [132] Kashiyama T, Oda K, Kawana K et al (2013) Low-grade endometrial stromal sarcoma developing in a postmenopausal woman under toremifene treatment for breast cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 39: 424–429
- [133] Levenback C, Rubin SC, McCormack PM et al (1992) Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 45: 202–205
- [134] Denschlag D (2021) Uterine sarcoma. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/074 April 2021). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html>
- [135] Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr. et al (2012) High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 127: 27–131
- [136] Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al (2009) Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10: 1188–1198
- [137] Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR et al (2017) YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 145: 531–435
- [138] Clement PB, Scully RE (1976) Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 66: 512–525
- [139] Endo D, Todo Y, Okamoto K et al (2016) A case of recurrent group II uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumors, against which two hormonal agents were ineffective. *Taiwan J Obstet Gynecol* 55: 751–753
- [140] Carroll A, Ramirez PT, Westin SN et al (2014) Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 135: 455
- [141] Nathenson MJ, Conley AP, Lin H et al (2017) Treatment of Recurrent or Metastatic Uterine Adenosarcoma. *Sarcoma* 3: 1–9
- [142] del Carmen MG, Lovett D, Goodman A (2003) A case of Müllerian adenosarcoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 88: 456–458
- [143] Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM Jr. et al (2013) Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 129: 140–144
- [144] Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET et al (2013) Clinical benefit of trabectedin in uterine adenosarcoma. *Med Oncol* 30: 501–503
- [145] Ulrich UA, Denschlag D (2018) Uterine Adenosarcoma. *Oncol Res Treat* 41: 693–696
- [146] Nigro MC, Nannini M, Rizzo A et al (2021) Current status on treatment of uterine adenosarcoma: updated literature review. *Gynecol Pelvic Med* 4: 15–26
- [147] Hardarson HA, Heidemann LN, dePont-Christensen R et al (2015) Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients – Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep* 11: 26–30
- [148] Delara R, Yang J, Suárez-Salvador E et al (2021) Radical Ex-tirpation With Intraoperative Radiotherapy for Locally Recurrent Gynecologic Cancer: An Institutional Review.
- [149] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al (2022) Len-vatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *NEJMonline* 19. January 2022 DOI: 10.1056/NEJ-Moa21080330

Nachsorge

H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs

Schlagwörter

Nachsorgeziele • Nachsorgeinhalte • Begrenzter Nutzen für Patientinnen

Die Nachsorge soll analog dem Zervixkarzinom [1] auch beim Endometriumkarzinom symptombezogen sein. Sie ist in dieser Form einem aufwendigen apparativen/ bildgebenden Vorgehen nicht unterlegen [2]. Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb von drei Jahren nach einer primären Behandlung auf. Basierend auf einer systematischen Überprüfung von 16 Beobachtungsstudien kann man anmerken, dass ca. 70 % der Rezidive des Endometriumkarzinoms mit Symptomen verbunden sind [3]. Die häufigsten Rezidivlokalisationen sind das Scheidengewölbe, das Becken, das Abdomen und die Lunge [4]. Die Früherkennung des Vaginalrezidivs und des zentralen Rezidivs am Scheidenende hat aufgrund der noch häufig kurativen Therapiemöglichkeiten eine besondere Bedeutung. Dagegen bestehen bei Fernmetastasen in der Regel lediglich palliative Therapieoptionen. Die Früherkennung symptomloser Fernmetastasen bietet daher keinen nachweisbaren Vorteil für die betroffenen Patientinnen. Die Nachsorgeuntersuchungen sind in den ersten drei Jahren vierteljährlich vorzunehmen, da über drei Viertel der Rezidive in diesem Zeitraum auftreten. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Art der Nachuntersuchungen für tumor- und beschwerdefreie Patientinnen. Grundsätzlich gibt es keine Belege, dass Nachsorgeuntersuchungen zu einer Verlängerung des Überlebens führen [5–7]. Aktuelle Untersuchungen prüfen, ob die Nachsorgeintervalle bei Low-risk-Karzinomen verlängert werden können und ob auf klinische Untersuchung sogar verzichtet werden kann, wenn als Ersatz Gespräche auf Augenhöhe stattfinden. Es gibt Nachsorgemodalitäten mit elektronischer Anbindung der Patientin an das onkologische Zentrum mittels Computer, Tablet oder Smartphone und eine Einladung der Patientin zur Untersuchung ab einem kritischen „recurrence score“ [8]. Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Weltsituation müssen auch neue Kommunikationsformen in der Onkologie akzeptiert werden.

Nachsorgemodalitäten

Tabelle 1 Nachsorgeprogramm nach abgeschlossener Primärtherapie

	1.–3. Jahr	4.–5. Jahr	> 5 Jahre
Allgemeinstatus	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Gynäkologische einschließlich rektale Untersuchung. Inguinale, supraklavikuläre Lymphknoten. Ggf. Zytologie, Kolposkopie Vaginalsonografie.	größzügiger Einsatz		empfehlenswert
Nierensonografie	größzügiger Einsatz		empfehlenswert
Sonstige apparative/bildgebende Verfahren nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen. Mammografie im Rahmen des Mammografie-Screenings und entsprechend dem Tumormanual Mammakarzinom.			

Zwischenanamnese

Durch gezielte Fragen lässt sich dem Verdacht auf ein Rezidiv/eine Tumorprogression und auch auf Störungen an den Nachbarorganen (Darm, Harnblase) nachgehen:

Tumorprogression

- Vaginalblutungen, Dyspareunie, Postkoitalblutungen, Fluor?
- Miktions- und Defäkationsbeschwerden mit/ohne Blutungen?
- Knochenschmerzen, insbesondere im Beckenbereich?
- Rückenschmerzen, „Ischiasbeschwerden“?
- Beinödeme, Zunahme des Leibesumfanges?
- Husten, Beschwerden beim Atmen?
- Körperliche Leistungseinbuße, Gewichtsverlust?

Körperliche Untersuchung

Zur körperlichen Untersuchung gehören Gewichtskontrolle, Palpation des Abdomens, gynäkologische, einschließlich einer rektalen Untersuchung und ggf. Zytologie (wobei die Deutung der Zellbilder nach einer Bestrahlung schwierig sein kann).

Sonografie

Die Vaginalsonografie ergänzt die klinische Untersuchung und kann lokoregionäre Rezidive erkennen. Die abdominale Sonografie kann zur Beurteilung der Nieren (Hydronephrose) ergänzend eingesetzt werden [9]. Weitere bildgebende Untersuchungen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden [3].

Weitere Nachsorgemaßnahmen

Wenn Hinweise auf ein Rezidiv bestehen und klinische Konsequenzen daraus abzuleiten sind, ist der Einsatz weiterer apparativer Diagnostik erforderlich. Ein für das Endometriumkarzinom spezifischer Tumormarker ist nicht bekannt.

In der Literatur wird wiederholt auf die Häufung von Zweitkarzinomen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom hingewiesen [10]. Nach den aktuellen Auswertungen des Tumorregisters München liegt die Zweitkarzinomrate bei ca. 10 % und damit nicht höher als bei vielen anderen Tumoren.

Viele Patientinnen mit Endometriumkarzinom weisen typische Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hyperlipidämie bei Adipositas auf. Gegebenenfalls ist auf eine adäquate internistische Therapie hinzuweisen und eine adäquate Lebensweise (Gewichtsnormalisierung!). Ebenso soll zu einer genetischen Beratung für Patientinnen mit einer Familienanamnese, die auf ein Lynch-Syndrom hindeuten, geraten werden.

*Gewichts-
normalisierung*

Psychosoziale Situation

„sprechende Medizin“

Stellvertretend für eine die innere Wirklichkeit der Patientin berücksichtigende sowie die psychosoziale Dimension erfassende Haltung des betreuenden Arztes steht der Begriff der „sprechenden Medizin“, der für die Patientin fundamentale Bedeutung hat. Dennoch klagen Tumorpatientinnen zunehmend, dass ihre Probleme im Gespräch mit ihrem Arzt nicht immer thematisiert werden.

Bei Patientinnen mit Korpuskarzinom ist die Zeit nach Abschluss der Primärtherapie ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten geprägt von Ängsten vor einem aufgetretenen oder sogar zu spät entdeckten Rezidiv. Sicherheit – angesichts dieser existenziell verunsichernden und belastenden Situation – sucht die Patientin bei ihrem betreuenden Arzt, der ihr diese zwar nicht bieten kann, wohl aber das Gefühl der Geborgenheit durch eine lebensermutigende Begleitung. Dies gelingt auch durch Beachtung der Balance zwischen „sprechender“ und „untersuchender“ Medizin, das heißt durch Verzicht auf unnötige, eventuell auch Angst auslösende apparative und laborchemische Untersuchungen. Denn vermehrte Zuwendung im Sinne eines gelingenden Gesprächs mit beidseitiger spürbarer Resonanz mit Zeigen, Aufgreifen und Ernstnehmen von Bedürfnissen ist Voraussetzung für eine gute Compliance und bahnt den Weg hin zur Förderung auch salutogenetisch orientierter Nachsorge, die dem Patienten hilft, wieder Gleichgewicht, Autonomie und lebensfördernde Kräfte zu entwickeln. Diese im Begriff „sprechende Medizin“ implizierte „Gefühlsarbeit“ setzt voraus, dass sie als Bestandteil der professionellen Tätigkeit anerkannt wird [11]. Sie ermöglicht das Verstehen auf der Basis eines tragenden Beziehungsaspektes, der das Nachsorgegespräch kennzeichnen sollte.

Im weiteren Verlauf der posttherapeutischen Phase zwingen sich existenzielle Fragen auf, wie nach dem Sinn des Lebens und damit auch des Leidens. Hilfe für die Patientin in dieser Auseinandersetzung mit dem existenziellen Anforderungscharakter des Lebens bietet eine Orientierung in Richtung „heilende Partnerschaft“ und eine Orientierung an der Logotherapie (sinnzentrierte Psychotherapie) V.E. Franks [12].

Nach Abschluss der Primärtherapie verlagert sich demnach das therapeutische Ziel ärztlicher Tätigkeit vom kurativen zum rehabilitativen Ansatz und hat vorrangig die Behandlungsfolgen und die psychosoziale Situation im Blick, ohne jedoch die klinisch-symptomorientierte Untersuchung und symptomorientierte apparative Diagnostik zu vernachlässigen.

Zielvorstellungen von Tumorpatientinnen

In einer Studie über Zielvorstellungen von Tumorpatientinnen an die stationäre Heilbehandlung wurden diagnoseunabhängig in 97 % angegeben, dass das oberste Ziel die körperliche und seelische Erholung sei. Bei 80 % der Patientinnen sind spezifische Nachsorgeziele wie Hilfe zur Lebensveränderung, Auseinandersetzung mit der Krankheit und Aufklärung sowie Informationen über die Krankheit von Bedeutung [13].

Rehabilitation

Nach unterschiedlich ausgedehnter operativer, radiotherapeutischer und chemotherapeutischer Primärbehandlung sind gesundheitliche Folgestörungen und Einschränkungen im Sinne von Funktionsunfähigkeiten und Behinderungen möglich. Zur Kompensation dieser, die somatische, psychische und soziale, insbesondere auch berufliche Dimension betreffenden Beeinträchtigungen ist die Rehabi-

litation unabdingbar. Die Patientinnen sind deswegen über die gesetzliche Möglichkeit von Rehabilitationsmaßnahmen zu informieren und sollten bei Zutreffen der Kriterien Zugang zu einer stationären oder auch schon vereinzelt möglichen ambulanten Anschlussrehabilitation finden. Allerdings profitieren nicht alle Patientinnen von einer Anschlussheilbehandlung (AHB). Es ist deshalb notwendig, bedürftige Patientinnen zu identifizieren. In Ermangelung systematischer Screeninginstrumente bedarf es der ärztlichen Kompetenz, die Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und auch -prognose festzustellen [14].

Anschluß-
heilbehandlung

Rehabilitationsspezifische Anamnese und Nachsorgediagnostik

Eine zielorientierte Rehabilitationsplanung hat zwei Voraussetzungen: Die Nachsorgediagnostik (siehe Tabelle 1) sowie eine behinderungsorientierte Anamneseerhebung mit körperlicher Untersuchung zur Feststellung der Fähigkeitsstörungen im Sinne einer rehabilitationsspezifischen Funktionsdiagnostik.

Neben der körperlichen und medizinischen Diagnostik ist die Erfassung von sechs spezifischen Belastungsbereichen erforderlich, um eine umfassende Kompensation krankheitsbedingter oder therapiebedingter Beeinträchtigungen zu erreichen:

- körperliches Wohlbefinden/Schmerzen,
- psychische Störungen,
- Informationsdefizit,
- Leistungsdefizit,
- Sozialverhalten,
- Partnerschaft.

Festlegung der Rehabilitationsziele

Die Rehabilitationsziele werden abgeleitet aus den rehabilitationsorientierten Untersuchungsergebnissen. Die entsprechenden Rehabilitationsmaßnahmen können somatischen, funktionsbezogenen, beruflich-sozialen, psychoonkologischen und edukativen Bereichen zugeordnet werden.

Im Rahmen einer stationären Rehabilitationsmaßnahme werden einerseits die Rehabilitationsziele mit der Patientin erörtert, zum anderen wird die Patientin auch über die zukünftig notwendigen Nachsorgemaßnahmen informiert. Nicht nur Art und Zeitintervalle gynäko-onkologischer Untersuchungen sind zu thematisieren, sondern auch der Verzicht auf routinemäßige apparative Untersuchungen oder auf beim Endometriumkarzinom unspezifische Tumormarker.

Rehabilitationsziele

Tabelle 2 Rehabilitation beim Korpuskarzinom – Beispiel für definierte Therapieziele

Somatische Zielsetzungen	Verminderung intestinaler Störungen, Linderung von Blasen-funktionsstörungen, Verbesserung der körperlichen Lei-stungsfähigkeit, Minderung eines Beinlymphödems, ggf. Schmerzlinderung, Linderung von Hormonausfallserschei-nungen
Funktionsbezogene Zielsetzungen	Selbstversorgung, Aktivitäten täglichen Lebens
Psychoonkologische und soziale Ziel-setzungen	Krankheitsbewältigung, soziale und berufliche Integration
Edukative Zielsetzungen	Information über: krankheitsgerechtes Verhalten, Krankheits-verständnis, Verstehen der bisherigen Therapiemaßnahmen, Ernährung, Prophylaxe eines Lymphödems, Gewichtsreduk-tion, Stressbewältigung, Reduzierung von Risikoverhaltens-weisen

Rehabilitationsspezifische Therapie

Harntrakt

Besondere Bedeutung kommt der Kontrolle des Harntrakts nach OP und/oder Ra-diatio zu. Eine wichtige Maßnahme ist der sonografische Ausschluss einer Ureter-striktor mit konsekutiver Harnstauung.
Strahlenreaktionen der Harnblase werden durch Anwendung von Lokalanästheti-ka, Spasmolytika, Anticholinergika, Alpha-Adrenergika, Glukokortikoiden und Ös-trogenen, ggf. auch durch eine antibakterielle Therapie, gelindert.

Darmtrakt

Zusätzlich zur Stuhlregulierung und zur entblähenden Medikation können bei postaktinischen Darmbeschwerden Sulfasalazin-, Mesazolin- und Sucralfat-Präpa-rate, Glukokortikoide oder Lebertran-Zubereitungen angewendet werden. Be-deutsam ist eine diätetische Führung und Beratung. Bei Akutreaktionen sollte die erforderliche Diät ballaststoffarm und leicht verdaulich sein. Bei Adhäsionsbe-schwerden sind mehrere kleine Mahlzeiten mit schlackenarmer, leicht verdauli-cher, eiweiß- und vitaminreicher Kost für das Wohlbefinden förderlich.

Genitalbereich

Geschlechtsverkehr kann wiederaufgenommen werden, wenn es der Lokalbefund zulässt, was im Allgemeinen im Rahmen der ersten Untersuchung nach Abschluss der Primärtherapie (Operation und/oder Bestrahlung) zu beurteilen ist. Eine Ver-zögerung begünstigt eine Vaginalverklebung nach Radiotherapie mit Schrump-fungen, Elastizitätsverlust und spätere verstärkte Dyspareunie. Zur Reduzierung von Bestrahlungsfolgen hat sich der Einsatz von Vaginaldilatoren (z. B. Amielle) als

Dyspareunie

vorteilhaft erwiesen. Entsprechende Hilfen, unter anderem Gleitmittel, sind anzubieten. Die lokale Therapie einer Strahlenreaktion der Vagina besteht in der Applikation von östrialhaltigen Salben oder Suppositorien, ggf. von antimikrobiellen Substanzen, Lokalanästhetika und Glukokortikoiden.

Lymphödem

Nach pelviner Lymphonodektomie kommt es zu Lymphödem der Beine mit einer Umfangsdifferenz von über 3 cm in etwa 3 %, bei zusätzlicher Nachbestrahlung in 5–15 % der Fälle, zum Teil mit Lymphzysten. Bei einem plötzlichen Auftreten eines Lymphödems sollte ein Rezidiv ausgeschlossen werden. Eine konsequent durchgeführte komplexe Entstauungstherapie mit Hochlagerung der Extremität, manueller Lymphdrainage, Kompressionsbehandlung (z. B. Kompressionsstrumpf/-strumpfhose nach Maß Kompressionsklasse 2) soll eine Zunahme verhindern. Wärmeeinwirkung sowie Hautverletzungen sollen vermieden werden. Kühlung wird als wohltuend empfunden.

Sensibilitätsstörungen

Im Falle chemotherapiebedingter peripherer Polyneuropathie kann eine elektrophysikalische Behandlung das subjektive Empfinden dieser Störung mindern.

Hormonausfallserscheinungen

Eine Hormonersatztherapie nach Behandlung des Endometriumkarzinoms sollte bei dem östrogenabhängigen Tumor kritisch betrachtet werden. Retrospektive Untersuchungen wiesen zwar auf keine Prognoseverschlechterung durch eine hormonelle Substitution nach Behandlung eines Endometriumkarzinoms hin. In einer fallkontrollierten Studie profitierten die Frauen durch eine Hormonsubstitution bezüglich krankheitsfreiem Intervall und Rückfallfrequenz sogar in bemerkenswerter Weise verglichen mit der Kontrollgruppe [15]. Bis auf die GOG-137A-Studie, deren Ergebnisse noch nicht vollständig veröffentlicht vorliegen, fehlt es allerdings an prospektiven randomisierten Studien. Allerdings war die Anzahl der Rezidive zu niedrig, um sichere Rückschlüsse ziehen zu können. Abgesehen davon ist aus den vorliegenden Studien auch nicht abzuleiten, ob der Zusatz von Gestagenen einen Einfluss ausübt. Über diese unsichere Datenlage müssen Patientinnen vor einer Hormonersatztherapie informiert und auf andere Möglichkeiten der Behandlung hingewiesen werden.

Hormonsubstitution

Zur symptomatischen Behandlung des klimakterischen Symptomenkomplexes können auch folgende Substanzen eingesetzt werden: Homöopathika, Phytotherapeutika, *Cimicifuga racemosa*, phytoöstrogenhaltige Ernährung, Psychopharmaka (Venlafaxin, Paroxetin, Fluoxetin, Gabapentin).

Entspannungsverfahren, Hydro- und Bewegungstherapie, Reduktion der Körpertemperatur (kühle Getränke und Umgebungstemperatur, angemessene leichte Kleidung, Meiden heißer Speisen und Getränke), Gewichtsreduktion bei Adipositas unterstützen die Wirkung.

Zur topischen Anwendung von Östrogenmangel-bedingten Folgen im Vaginalbereich sind östrialhaltige Salben und Suppositorien geeignet. Scheidentrockenheit kann auch hormonfrei mit hyaluronidasehaltigen Substanzen oder z. B. Vagisan

Feuchtcreme oder pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln wie z. B. Femisanit symptomlindernd behandelt werden.

Zur Osteoporosebehandlung finden neben körperlicher Aktivität und Kalziumzufuhr Vitamin D und Bisphosphonate Anwendung – Etidronat, Risedronat und Alendronat sind dazu zugelassen. Von den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) führt Raloxifen durch Erhöhung der Knochendichte zu einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, während eine Verminderung der extravertebralen Frakturrate nicht nachgewiesen werden konnte.

Sozialtherapeutische Betreuung

Die sozialmedizinische Beratung umfasst häufige Inhalte wie: Information über sozialrechtliche Möglichkeiten, praktische Hilfe im Umgang mit Behörden (Erstellung von Schwerbehindertenausweisen, Anerkennung von zusätzlichen Behinderungen usw.), Beratung zum Schwerbehindertenrecht (Kündigungsschutz, steuerliche Vergünstigungen), Fragen zu Sozialversicherung, Krankengeld, Pflegeversicherung, Leistungen der Arbeitsverwaltung, wirtschaftliche Sicherung, Probleme am Arbeitsplatz. Bei entsprechenden sozialen Voraussetzungen haben Krebspatientinnen als Behinderte Ansprüche auf Sozialhilfe. Neben anderen Lebensthemen ist auch die Unterstützung zur Wiedereingliederung in das Berufsleben ein Ziel des Konzeptes „Return to Work“ [16]. Bei der Unterstützung in sozialrechtlichen Fragen kann auch auf Wege hingewiesen werden, die die Patientin im Umgang mit psychosozialen Stress stärken, wie z. B. Achtsamkeitsübungen (www.mbsr-verband.de).

Achtsamkeitsübungen

Bei der Orientierung in der Sozialgesetzgebung für die Patientin sind Sozialdienstmitarbeiter der Krankenhäuser, der Reha-Einrichtungen und der Krankenversicherungen als Mitglieder des Rehabilitationsteams beratend tätig. Sie weisen in der Regel auch auf die Frauenselbsthilfegruppen mit deren Betroffenenkompetenz und Betroffenenperspektive hin.

Psychoonkologische Begleitung

Basierend auf den sechs psychosozialen Belastungsfaktoren wird die Indikation für eine psycho- oder sozialtherapeutische Intervention gestellt. Die Korpuskarzinom-Patientin unterscheidet sich in den wichtigsten psychosozialen Belastungsfaktoren kaum von den anderen onkologischen Diagnosegruppen. Das therapeutische Spektrum kann, wie in Tabelle 3 angeführt, eine umfassende Begleitung ermöglichen. Weitergehende Ausführungen bezüglich psychoonkologischer Begleitung finden sich im Manual „Psychoonkologie“ des Tumorzentrums München.

Edukative Therapieziele

Die Patientin soll Expertin ihrer Erkrankung werden und benötigt zur Entwicklung von Autonomie entsprechende Informationen und Aufklärung über gesunde Lebensführung sowie das Nachsorgeprogramm. Bei belastenden Funktionsstörungen von Harnblase und Darm oder gar Stomata sind Schulungen und Hilfestellungen erforderlich. Letztlich dient die Aufklärung der Angstreduktion, insbesondere, wenn lebensermutigende Aspekte und Wahrhaftigkeit das Gespräch prägen.

Tabelle 3 Psychoonkologische Angebote

Vorträge und Seminare	Information, Motivation, Schulungen, Autonomiesteigerung. Salutogenese: z. B. Psyche und Krebs, Angst und Lebensmut, Gesundheit
Entspannung und Imagination	AT, PMR, geleitete Imaginationen, Klangreisen
Ausdruckstherapien	Maltherapie, meditativer Tanz
Achtsamkeit	Meditation, Atemtherapie, Yoga, Tai-Chi
Einzeltherapien	supportive lösungsorientierte Therapieverfahren

Nachsorge nach Strahlentherapie

Eine besondere Situation ergibt sich für Patientinnen, die im Rahmen der Primärbehandlung bestrahlt worden sind. Aus Punkt 7.3.3 der aktualisierten und derzeit gültigen Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ (14.07.2014) ergeben sich folgende Pflichten für Nachsorgeuntersuchungen und Dokumentation: „Die Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden. Hierzu werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht. Daher muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren. Der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz kann Teile der Kontrolluntersuchungen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der diesem die Ergebnisse dann übermittelt.“ Es erfüllen also auch andere ausreichend erfahrene Nachsorgeärzte diese Verpflichtung durch Informationsübermittlung und -verwertung der Untersuchungsbefunde, soweit von denen regelmäßige Berichte vorliegen. Ein Zeitfenster für die Nachsorge (Untersuchungsintervalle, Dauer der Nachsorge) durch den Strahlentherapeuten wird in der neuen Fassung der Richtlinie nicht mehr festgelegt. Bei Patientinnen, die eine adjuvante Strahlentherapie erhalten und oft auch eine innovative systemische Therapie, ist nicht nur mit den bekannten Spätfolgen im Strahlenfeld wie Dyspareunie, Dysurie, Diarrhoe und Induktion von Zweittumoren zu rechnen, sondern auch mit neuen Therapiefolgen bei Langzeitüberlebenden [17].

Die ärztliche Stelle der BLÄK führt alle zwei Jahre ein Audit bei den Strahlentherapeuten durch. Hierbei wird insbesondere auch auf die dokumentierte Nachsorge nach einer Strahlentherapie Wert gelegt. Eine nicht ausreichend belegte Nachsorge kann den Auditerfolg und dadurch eine Rezertifizierung des beteiligten Krebszentrums in Gefahr bringen, sodass auf eine zeitgerechte radioonkologische Verlaufsdokumentation zu achten ist.

In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu erwähnen, dass die strahlentherapeutische Nachsorge keine Konkurrenz zur gynäkologischen Nachsorge darstellt, sondern diese sinnvoll ergänzt.

Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender

Nachsorgekalender

Große Bedeutung haben die Selbsthilfegruppen erlangt, über deren Kontaktadressen die Patientinnen informiert werden sollten.

Das Tumorzentrum München hat bereits in den ersten Jahren seines Bestehens einen Nachsorgekalender eingeführt, der durch die primär behandelnde Klinik oder den primär behandelnden niedergelassenen Arzt ausgestellt werden soll, jedoch auch später noch jederzeit nachträglich angelegt werden kann. In den Nachsorgekalender werden die individuellen Tumordaten des Patienten und die im Verlauf der Nachsorge erfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingetragen. Ein so geführter Nachsorgekalender unterstützt die Kommunikation zwischen den an der Betreuung des Patienten beteiligten Ärzten und stellt auch für die Patientin eine Dokumentation der durchgeführten Maßnahmen dar. Dem betreuenden Arzt bietet ein sorgfältig geführter Kalender eine unschätzbar wertvolle schnelle Transparenz und Kommunikation, ohne sich durch Stapel von Briefen und Befundberichten kämpfen zu müssen. Der Patient kann in einem separaten Feld wichtige Fragen für das nächste Nachsorgetreffen vermerken.

Spätestens mit der Ausstellung des Kalenders ist der Patient über die Inhalte der Krebsregistrierung in Bayern zu informieren, die im Anfangsteil des Kalenders erklärt wird. Grundlage hierfür ist nunmehr das im Jahr 2013 vom Bundestag verabschiedete Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG). Laut Bayerischem Krebsregistergesetz (BayKRegG) vom März 2017 bzw. der Verordnung über die Durchführung vom Juni 2018 werden die Primär- und Nachsorgedaten weiterhin an die zuständigen Regionalstellen (bisherige Tumorregister) gemeldet, dort überprüft und an die Zentralstelle Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung (ZKFR) am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) weitergeleitet. Die Meldung der Erstdiagnose und die Nachsorgedaten sind für medizinische Einrichtungen verpflichtend und werden von den Krankenkassen vergütet. Die Patientin sollte auf einer gewissenhaften, vollständigen und leserlichen Führung des Nachsorgekalenders durch den nachsorgenden Arzt bestehen.

Falls im Rahmen einer langjährigen Erkrankung ein Folgekalender ausgestellt werden muss, sollte die Nummer des Erstkalenders übertragen und die Nummer des Folgekalenders gestrichen werden.

Bezugsquelle für den Nachsorgekalender:

Bayerische Landesärztekammer

Mühlbauerstraße 16

81677 München

Tel.: 089 41442-09

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Aivazova-Fuchs war in den vergangenen drei Jahren Beraterin von Novartis und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Novartis erhalten. H. Sommer gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] Sommer H et al (2020) Nachsorge. In: Manual Zervixkarzinom. 4. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München: 929–9
- [2] Tjalma WAA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ (2004) The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 14: 9319–37
- [3] Fung-Kee-Fung M et al (2006) Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 101(3): 5205–29
- [4] Menczer J (2000) Endometrial carcinoma. Is routine intensive periodic follow-up of value? *Eur J Gynaecol Oncol* 21: 461
- [5] Carrara L et al (2012) Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: An Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer* 22(6): 10131–019
- [6] Uleer C, Wight E, Tempfer C (2021) Nachsorge Endometriumkarzinom. *Der Gynäkologe* 2.54: 838–8
- [7] Zola P (2021) Intensive versus minimalist follow-up in Patients treated for Endometrial Cancer: A Multicentric Randomized Controlled Trial The Totem Study – NCT00916708. 2021 ASCO Annual Meeting
- [8] Jeppesen MM et al (2019) How do we follow up patients with endometrial cancer? *Curr Oncol Rep* 21: 57
- [9] Testa AC et al (2005) The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol* 99(3): 6967–03
- [10] Schünemann H, Jourdain M (1989) Mehrfachtumoren beim Korpuserkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 49: 7437–46
- [11] v Uexküll Th (1994) Psychosomatische Medizin. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore: 1203
- [12] Frankl VE (1998) Ärztliche Seelsorge, Grundlagen der Logotherapie und Existenzanalyse. 7. Auflage. Fischer, Frankfurt am Main
- [13] Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P et al (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. *Prax Klin Verhaltensmed Rehabil* 45: 738–1
- [14] Rick O, Daulesberg T (2020) Indikationen zur onkologischen Rehabilitation. *Forum* 6: 4524–59
- [15] Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaja PJ (2001) Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 97: 5555–60
- [16] Stäudle J, Helbig J (2021) Return to Work: Weg zurück ins Leben. *Forum* 36: 1331–38
- [17] Hoeller U, Borgmann K, Oertel M et al (2021) Late sequelae of radiotherapy – the effect of technical and conceptual innovations in radiation oncology. *Dtsch Arztebl Int* 118: 2052–12
- [18] Tumorregister München, www.tumorregister-muenchen.de

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. V. Aivazova-Fuchs
Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf
Klinik Bad Trissl
83080 Oberaudorf

Dr. N. Amann
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. med. C. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. S. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. T. Berg
MVZ für Gynäkologie und Pathologie
Maximilianstraße 38, 80539 München

Dr. med. F. Bergauer
Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)
Labor Becker & Kollegen
Nymphenburger Straße 77, 80636 München

Dr. T. Blankenstein
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

M. Brandlhuber
Klinik für Radiologie, Medizinische Klinik und
Poliklinik III
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München

Dr. med. A. Burges
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München

Dr. med. D.-M. Burgmann
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern/Campus Innenstadt/Maistraße
Marchioninstraße 15, 81377 München

PD Dr. med. S. Corradini
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München

PD Dr. med. B. Czogalla
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Dettmar
Pathologie München-Nord
Ernst-Platz-Str. 2, 80992 München

Dr. S. Dewes
Radioonkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. D. Dian
Klinik MedNord
Heidemannstraße 5b, 80939 München

Dr. med. F. Dobler
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister München
IBE/Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Melanie Esser
Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)
Labor Becker & Kollegen
Führichstraße 70, 81671 München

Dr. med. S. Frangini
Frauenklinik
München Klinik Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. med. A. Frank
Prannerstraße 15, 80333 München

Dr. med. S. Fürst
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern/Campus Innenstadt/Maistraße
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Hantschmann
Gynäkologie und Geburtshilfe
Kreisklinik Altötting
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Dr. med. I. Himsl
Frauenklinik
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. med. C. Höß
Maria-Theresia-Straße 3a, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Kolben
Praxis für Frauengesundheit
Bahnhofstraße 9, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. T. Kolben
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. V. Koliogiannis
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. M. Kurz
Klinik Med München-Nord
Heidemannstraße 5b, 80939 München

Prof. Dr. med. H. Lindner
Klinikum Ingolstadt
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Dr. med. B. Löhres
Frauenklinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84036 Landshut

Prof. Dr. V. Nüssler
Geschäftsführung Tumorzentrum München
Pettenkoferstraße 8a, 80336 München

Prof. Dr. med. D. Mayr
Pathologisches Institut
der Universität München
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. F. S. Oduncu
Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

PD Dr. med. M. Pölcher
Frauenklinik
Rotkreuzklinikum München
Taxisstraße 3, 80637 München

Dr. M. Rottmann
Tumorregister München/IBE
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. P. Schaffer
Filialpraxis Oberaudorf
MVZ RoMed
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. E. Schmoeckel
Pathologisches Institut
der Universität München
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. Ch. Scholz
Frauenklinik
München Klinik Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München/IBE
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. L. Schüttrumpf
Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. H. Sommer
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. T. Starrach
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

PD Dr. med. F. Trillsch
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Weißenbacher
Minimal Invasive Chirurgie
Terminalstraße Mitte 18, 85356 München-Flughafen

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE

Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft

Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06

80336 München

Tel.: 089/4400-53344

Fax: 089/4400-54787

E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs“ in Ihrer Nähe:

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html>

2. Homepage der AG-Ernährung

Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/>

3. Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark“ – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs“ informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.

<http://news.tumorzentrum-muenchen.de/>

4. Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.

Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und

Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.

Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07

80336 München

Tel.: 089/4400-53351

Fax: 089/4400-53354

E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psycho-sozialer/psycho-onkologischer Beratungsangebote im Raum München/Oberbayern:
<http://www.tumorzentrum-betreuung.de>

5. Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.

Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisiko zu senken.

Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren

Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06

80336 München

Tel.: 089/4400-57417

Fax: 089/4400-54787

E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html>

6. AG „Komplementärmedizin“

Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html>

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. Komplementärmedizinische Sprechstunde an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-4501

Fax: 089/4140-4882

E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de

Homepage: <http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde>

2. Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde

Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Dr. med. D. Paepke

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-9408

Fax: 089/4140-4912

E-Mail: zigg@mri.tum.de

Homepage: <http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementaermedizin>

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Standort Northwest (O2 Tower München)

Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C), 3. Stock
80992 München
Tel. 089 / 289 - 24441
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Zentrum (Klinikum rechts der Isar) Präventionszentrum

Ismaninger Straße 22, Bau 523, 1. Stock
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Südwest Zentrum für Kardiologie (am Klinikum Starnberg)

Oßwaldstraße 1, EG
82319 Starnberg
Tel. 089 / 4140 - 6775
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html>

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. Psychoonkologische Beratung im CCCM:

Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)

Medizinische Klinik und Poliklinik III/

Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Leitung: Dr. med. Friederike Mumm
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel.: 089/4400-74917

E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html

2. Funktionsbereich Psychosoziale Onkologie

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
Langerstraße 3
81675 München
Tel.: 089/4140-7490
E-Mail: A.Dinkel@tum.de

Homepage: <https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psychosoziale-onkologie>

Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors

Tel.: 089/4140-7421

E-Mail: d.pouget-schors@tum.de

Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. Ernährungsberatung für onkologische Patienten

**Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
Klinikum der Universität München**

in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)

Campus Großhadern

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 01525 4847892

E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de

Tel.: 089/4400 75246

Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen

2. Ernährungsteam Klinikum rechts der Isar der TU München

Prof. Dr. Marc Martignoni und Dr. Alexander v. Werder

Andrea Jaworek, M.Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-5021

E-Mail: Ernaehrungsteam@mri.tum.de

Homepage: <https://www.mri.tum.de/ernaehrungsteam>

3. Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ)

Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner

Gregor-Mendel-Straße 2

85354 Freising-Weihenstephan

Tel.: 08161/71-2001

E-Mail: ekfz@tum.de

Homepage: <https://www.ekfz.tum.de>