

Endometriumkarzinom – Update 2009, Teil 1

Das Endometriumkarzinom gilt als das „harmloseste“ Genitalkarzinom der Frau, das meistens in einem frühen Stadium symptomatisch wird (Blutung) und deshalb eine relativ gute Prognose hat. Unter diesem Begriff verbirgt sich jedoch auch eine kleinere Gruppe von aggressiven Verlaufsformen mit schlechter Prognose, welche nach speziellen therapeutischen Konzepten verlangt.

Es steht in punkto Häufigkeit mit 6 % bei Frauen an 4. Stelle (Alle Karzinome = 100 %:

1. Mammakarzinom 26 %,
2. Lungen- bzw. Bronchuskarzinom 15 %,
3. Kolon- und Rektum-Ca 11 %),

bei der Mortalität an 8. Stelle (Jamal A. et. al. Cancer Statistic 2008; CA Cancer J. Clin. 2008; 58:71–96).

Hinter diesen Zahlen verbergen sich einerseits die Mehrzahl der prognostisch guten Fälle, aber auch eine Minderheit biologisch relativ aggressiver Verlaufsformen. Es heisst also für die überwiegende Mehrzahl mit guter Prognose eine Übertherapie zu vermeiden, aber auch durch einen gezielten Einsatz radikaler chirurgischer und adjuvanter Therapien (Strahlentherapie, Chemotherapie, Kombinationen) bei aggressiven Erscheinungsformen die Prognose zu verbessern.

Dieses Konzept könnte dazu beitragen, eine bessere Bilanz zwischen Wirkung und Nebenwirkungen zu erreichen, was bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die häufig zusätzliche Risikofaktoren aufweisen (Alter, Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus etc.), von Bedeutung ist.

Für das Verständnis von unterschiedlichem Verlauf und Wahl der Therapie ist u. a. die Kenntnis der verschiedenen Phänotypen des Endometriumkarzinoms wichtig.

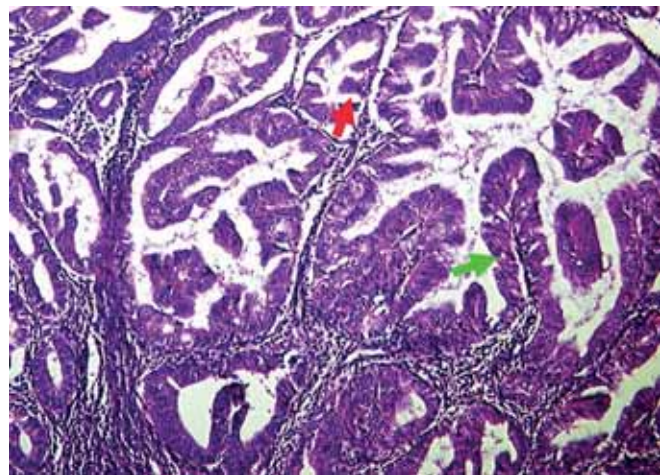


Abb. 1. Endometrioides Endometrium-Ca (Typ I)

- E+, PR+
- atypische Hyperplasie als Vorstufe,
- exophytisch
- typisches Risikoprofil (Adipositas, Nulliparität, Östrogene erhöht, Insulinresistenz)

Die drei Erscheinungsformen des Endometriumkarzinoms

Das endometroide Endometrium-Ca (Typ I)

Diese Form macht etwa 80–85 % aller Endometriumkarzinome aus. Dazu gehören auch die endometrioiden Karzinome mit plattenepithelialer Differenzierung wie das adenosquamöse Karzinom und Adenoakanthom.

Begünstigend für die vor allem in der Postmenopause auftretenden Karzinome ist eine interne oder externe, durch Gestagene nicht opponierte Östrogenstimulation (z.B. Adipöse, mit erhöhter Aromataseaktivität in den Fettzellen, die vermehrt Androgene der Nebennierenrinde in Östrogene umwandeln).

Heute vermutet man, dass für den Übergang von einer Hyperplasie über eine atypische Hyperplasie zum Karzinom eine Mutation des Tumorsuppressors PTEN verantwortlich ist. Das PTEN Protein repariert DNA-Schäden,

die bei jeder Zellteilung während der östrogenbedingten Proliferation auftreten oder löst, wenn die Reparatur nicht gelingt, eine Apoptose aus.

Bei einer PTEN-Mutation bleiben diese Schutzmassnahmen aus und so sammeln sich die Zellen mit geschädigter DNA an. Mit der Menstruation werden so mutierte Zellen ausgestossen, dieser Schutzmechanismus fällt nach der Menopause weg.

Progesteron bewirkt nicht nur eine endometriale Proliferationshemmung, sondern auch eine Involution von Zellen mit PTEN-Mutationen.

Das serös-papilläre oder hellzellige (clear cell)-Karzinom, Typ II

Meist sind ältere Frauen davon betroffen, die nicht das typische Risikoprofil eines Endometriumkarzinoms haben. Ca. 10% der Endometriumkarzinome sind papillär-serös oder hellzellig, undifferenziert oder Plattenepithelkarzinome und haben **durchwegs eine ungünstige Prognose**. Sie sind hormoninaktiv und exprimieren Östrogen und Progesteronrezeptoren in der Regel nicht. Sehr häufig

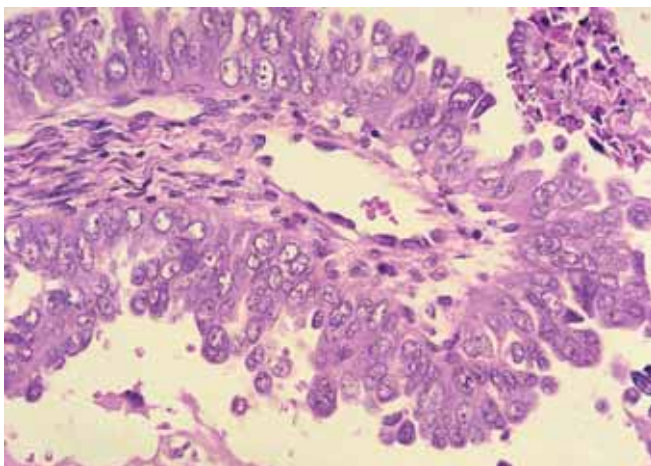


Abb. 2. Serös papilläres Endometriumkarzinom, G3

- aus Atrophie
- ältere, nicht adipöse Frauen
- endophytisch wachsend

ist die Ursache eine Mutation des Suppressorgens P53. Bei 20% ist auch das Gen für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Her-2) überexprimiert.

Das hereditäre Endometriumkarzinom (Typ III)

Die meisten hereditären Endometriumkarzinome gehören zum hereditären, nicht polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom). Die Ursache ist eine autosomal dominante Keimbahnmutation von Reparaturgenen (ähnlich wie bei PTEN). Die bei dieser Mutation ausbleibende DNA-Reparatur erzeugt eine tausendfach erhöhte Mutationsrate und damit genetische Instabilität. Da die Mutation bereits in der Keimbahn vorliegt, erkranken bereits jüngere Frauen. Bis zum 70. Lebensjahr haben 43–60% der betroffenen Frauen ein Endometriumkarzinom. Dieser Typ hat charakteristische Eigenschaften:

- trotz endometroider Histologie keine Östrogenabhängigkeit (HR neg.)
- medianes Alter ca. 45 Jahre
- diploid
- meist günstige Prognose

Bei Frauen, die an einem kolorektalen HNPCC erkranken, sollte man an ein synchrones Endometriumkarzinom denken und nach abgeschlossener Reproduktion eine prophylaktische Hysterektomie (evtl. mit Adnexektomie) empfehlen.

Prognostische Kriterien und Stadieneinteilung

Die FIGO-Stadieneinteilung erhielt dieses Jahr eine Anpassung. (Tab. 1)

Neu wurde das frühere Stadium Ia und Ib zusammengefasst, d.h., Ic wird nun Ib. Die intraperitoneale positive Zytologie (früher Stadium IIIa₁) wurde eliminiert. Das bedeutet, dass man ihr heute keinen eigenen prognostischen Wert mehr zuordnet. Neu ist die Unterscheidung zwischen positiven pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (IIIc₁ und IIIc₂).

Tab. 1. Endometriumkarzinom, Stadieneinteilung nach FIGO 2009

I	begrenzt auf das Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall
• Ia	begrenzt auf das Endometrium oder <50% des Myometriums infiltriert
• Ib	>50 % des Myometriums infiltriert
II	Zervixstromabefall
III	Ausbreitung jenseits des Uterus auf das Becken
• IIIa	Ausbreitung auf Uterusserosa und/oder Adnexe
• IIIb	Befall der Vagina und/oder Parametrien
• IIIc	Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
IIIc1	positive pelvine Lymphknoten
IIIc2	positive paraaortale Lymphknoten mit/ohne positive pelvine Lymphknoten
IV	Infiltration der (nichtgenitalen) Nachbarorgane und/oder Fernmetastasen
• IVa	Blasen- und/oder Rektumschleimhaut infiltriert
• IVb	Fernmetastasen und/oder Ausbreitung in Bauchhöhle und/oder inguinale Lymphknoten

(FIGO. J. Gynaecol. Obstet. 2009; 105:103-104)

Dazu kommt das wichtige Grading (G1–G3).

Nicht in der Stadieneinteilung erfasst sind weitere, möglicherweise bedeutsame Risikofaktoren wie:

- Lymph- bzw. Blutgefässeinbrüche im Myometrium
- Tumorgrosse (Tumordurchmesser in der Uteruswand evtl. TFD = tumorfreie Distanz von der Serosa bis zur Spitze der tiefsten Infiltration in der Uteruswand <1 cm)
- Unterscheidung Typ I (endometroides) oder Typ II (serös papilläres bzw. clear cell)
- biomolekulare Risikomarker (p53, p16, evtl. Ki67 oder Her2)

Als Beispiel für die Bedeutung von Risikofaktoren seien zwei grössere Statistiken erwähnt, die klar einen Zusammenhang mit einer niedrigen 5-Jahresüberlebens-wahrscheinlichkeit zeigen und dies wahrscheinlich trotz adjuvanter Strahlentherapie bei vielen dieser Patientinnen (Tab. 2 und Abb. 3).

Tab. 2. Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms (GOG Studie mit 895 Patientinnen)

Tumorausdehnung innerhalb des Uterus	Pat. (n)	5-Jahres-überleben
• Grad 3	146	60 %
• tiefe Myometriuminvasion	132	64 %
• Lymphgefässinvasion	56	64 %
• Mikroinvasion der Zervix	109	95 %
• Alter > 71 Jahre	121	64 %
• Alter < 51 Jahre	100	95 %
ausserhalb des Uterus		
• positive paraaortale Lymphknoten	48	42 %
• positive pelvine Lymphknoten	43	65 %
• Adnexmetastasen	34	59 %
• positive peritonelle Zytologie	53	74 %

Morrow, P.C. et al. Gynecol. 1991; 40: 55-65

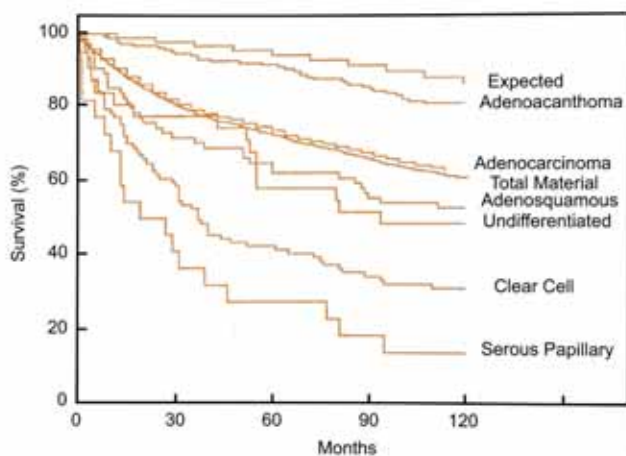


Abb. 3. Einfluss des histologischen Typs (I und II) auf die Prognose 1974 Patientinnen, die im norwegischen Radium Hospital behandelt wurden. (Trope, C. et al. Clin Obstet. Gynecol. 2001; 15:433–440)

Zu den älteren Zahlen aus der GOG (1991) gilt es zu bemerken, dass die Lymphknotenzahlen nicht auf einer systematischen Lymphonodektomie sondern auf einem sog. sampling beruhen, was die Aussagekraft mindert.

Auch die positive Peritonealzytologie ist wahrscheinlich kein unabhängiger Risikofaktor (siehe neue Stadieneinteilung FIGO).

Wie in der FIGO-Stadieneinteilung erkennbar ist, misst man dem Lymphknotenbefall eine besondere Bedeutung zu. (z. B. führt ein positiver Befund nach Lymphonodektomie automatisch zu einer Zuteilung zum Stadium IIIC (sog. „stage migration“))

Der Hauptmangel der FIGO-Einteilung ist die grosse Spannweite der 5 Jahres Überlebensrate im Stadium I von über 95% bis unter 50%. (Amang, TF et al Lancet 2005; 366:491–505).

Es gibt heute zahlreiche Daten die belegen, dass die Mehr-

heit der Patientinnen einer niedrigen Risikogruppe („low risk“) zuzuordnen sind mit einem Rezidivrisiko von 2–4% und einer 5 Jahresüberlebenschance von über 95% (Tab. 3).

Tab. 3. Endometriumkarzinom: „low risk“

- Endometrioides CA mit oder ohne plattenepitheliale Differenzierung
- Stadium IA (aktuelle FIGO-Klassifikation)
- G1 und G2
- Tumordurchmesser in der Uteruswand < 2 cm

Mariani et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 182: 1506-19

Die Lymphknotenfrage

Zweifellos kommt dem Lymphknotenstatus eine wichtige prognostische Bedeutung zu.

Eine Kernfrage, die nach wie vor kontrovers diskutiert wird, ist, ob die Lymphonodektomie darüber hinaus auch eine therapeutische Bedeutung hat.

Hier müssen wir unterscheiden zwischen Makrometastasen und solchen, die im Rahmen einer Lymphonodektomie histologisch entdeckt werden. Erfolgt eine vollständige Entfernung makroskopisch tumorbefallener vergrößerter Lymphknoten, hat diese Massnahme wahrscheinlich einen gewissen therapeutischen Wert (Bristof RE et al. FIGO III c, Int. J. Gynecol. Cancer 2003; 13:664–72). Das gilt auch für das Debulking beim Stadium IV B. (Gynecol. Oncol. 1997; 67:56–60, Gynecol. Oncol. 2000; 78:85–91).

In jüngster Zeit sind nun zwei grössere randomisierte Multi-centerstudien publiziert worden, die **keinen Überlebensvorteil für die alleinige pelvine Lymphonodektomie** nachweisen konnten. (Benedetti-Panici, B. et al., J. Nat. Cancer Inst. 2008; 100:1707–1760; ASTEC-Trial Lancet 2009; 273:125–136).

Bedeutung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie

Hier ist die Datenlage etwas spärlicher. Es gibt keine prospektiv randomisierte Studien. Die wichtigsten Zahlen stammen aus der Mayo-Clinik (Mariano, A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109:11–18).

Bei Pat. mit endometroidem Karzinom, mit G₃, mehr als 50 % Myoinvasion und einem Tumordurchmesser von mehr als 2 cm, sowie bei allen nicht endometrioiden Histologien (serös papillär, hellzellig) wurde eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zu den Nierengefässen durchgeführt. Bei dieser „high risk“ Gruppe waren 63 von 281 Patientinnen nodal positiv, 34 von 209 mit endometroidem Karzinom (16 %) und 29 von 72 (40 %) mit serös papillärem oder hellzelligem Typ. Die durchschnittliche Zahl der entfernten Lymphknoten war mit $36,5 \pm 13,4$ (pelvine) sowie $17,4 \pm 8,1$ (paraaortale) relativ hoch, d.h. sicher repräsentativ.

Von den 57 Pat. mit vollständiger pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie hatten 33 % lediglich positive pelvine Lymphknoten 51 % pelvine + paraaortale und 16 % nur positive paraaortale Lymphknoten. Anders gesagt, 84 % hatten positive pelvine Lymphknoten und 67 % paraaortale. Die Mehrzahl der Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten zeigten einen Befall zwischen Nierengefässen und Arteria mesenterica inferior (IMA). Dies ist von Bedeutung, da vielerorts in der Vergangenheit eine sog. paraaortale Lymphonodektomie nur bis zur IMA ging. (Abb. 4)

Unbeantwortet ist aber die Frage, ob im Gegensatz zur pelvinen Lymphonodektomie alleine eine vollständige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie zu einem Überlebensvorteil führt. (z. B. durch die Anwendung adjuvanter Therapien).

Aus diesen Zahlen lässt sich ableiten, dass es sich lohnen kann, bei Patientinnen mit „high risk“- Endometriumkarzinom eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen, um bei Lymphknotenbefall eine adjuvante Therapie zu begründen.

Perioperatives Vorgehen

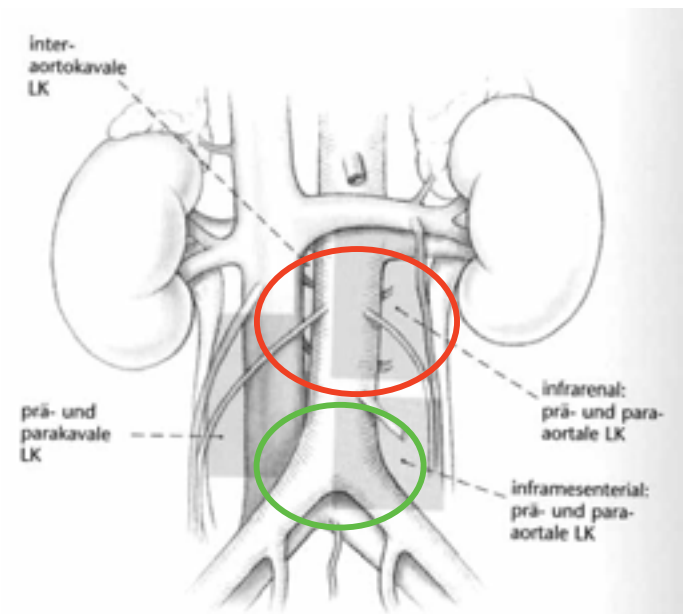
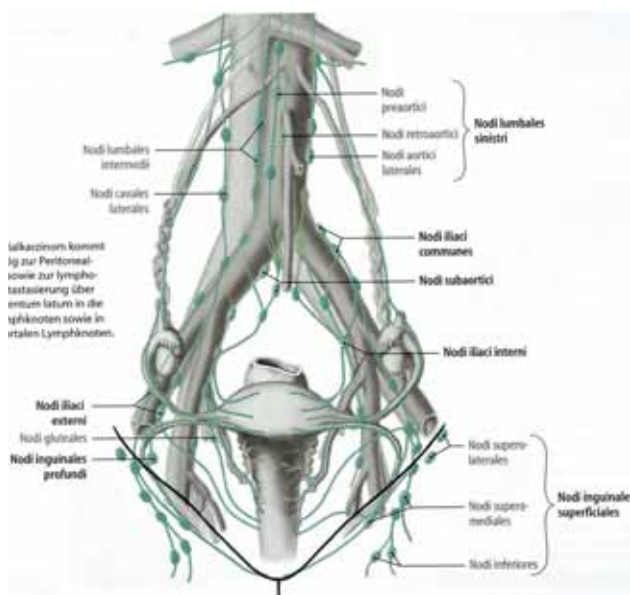
Im folgenden beschreiben wir unser eigenes Vorgehen mit Kommentaren.

Wir legen Wert auf eine präoperative Sonographie. Hinweise über die Architektur des Endometriums, mögliche myometrane Invasionstiefe, Tumorgrosse, Zervix- und Adnexbeteiligung sind wichtige Hinweise für die operative Planung.

Das MRI hat allerdings zusätzlich den Vorteil, möglicherweise Metastasen (retroperitoneal etc) nachzuweisen. Wahrscheinlich ist das MRI exakter als der Ultraschall, hat aber auch seine Limiten. Beispielsweise lediglich 54 % Sensitivität für tiefe myometrale Invasion (Hricak, H. et al. *Radiolog.* 1991; 179:829–832).

Der Tumormarker CA 125 ist lediglich in 10 bis 15 % der Pat. mit Stadium I erhöht, beim Stadium II steigt dies auf 33 %, im Stadium III sogar auf 62 %. Ein neuerer Tumormarker (HE4) sieht derzeit vielversprechend aus. Er hat eine grössere Sensitivität als Ca 125 bei der Entdeckung früher Endometriumkarzinome und die Kombination mit Ca 125 führte zu einer weiteren Erhöhung der Sensitivität (Moore, R.G. et al. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110:196–201).

Die meisten der uns zugewiesenen Patientinnen haben noch keine Diagnose (z. B. Pipelle de Cornier). Um den oft internistisch belasteten Pat. eine weitere Narkose zu ersparen, besprechen wir eine „one step“ Operation. Dies bedeutet, dass wir uns auf eine intraoperative Schnellschnittdiagnose abstützen. Wir sind uns bewusst, dass



- 84 % pelvin**
- 33 % nur pelvin**
- 51 % pelvin und paraaortal**
- 16 % nur paraaortal**

- 67 % paraaortal positiv:**
- 71 % Iliaca comm. neg**
- 60 % unter der Art. Mesenterica inferior (IMA) neg**
- 77 % oberhalb IMA pos.**

Abb. 4. Topographie positiver Lymphknoten nach systematischer pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, Mayo Clinic Studie mit 57 Patientinnen.

insbesondere hinsichtlich Grading, aber auch histologische Typen, die definitive Diagnose in ca 10–30% davon abweichen kann, meistens im Sinne eines upstaging (z. B. G3 statt G2 oder G1).

Da wir meistens minimal invasive laparoskopische Hysterektomie-Techniken anwenden, ist auch ein sekundäres Staging (nach Vorliegen aller histologischen Risikofaktoren) zu verantworten, wenn nicht eine erhebliche medizinische Komorbidität ohnehin dagegen spricht.

Eine traditionelle Curettage hat in unserer Erfahrung aber keine Vorteile gegenüber der Schnellschnittuntersuchung, da es auch hier Diskrepanzen zur definitiven Histologie gibt.

Finden wir bei der Curettage kein diagnostisch suspektes oder wenig Material, aber auch bei negativer Schnellschnittdiagnose, schliessen wir eine Hysteroskopie an (evtl. dann gezielte Gewebeentnahme).

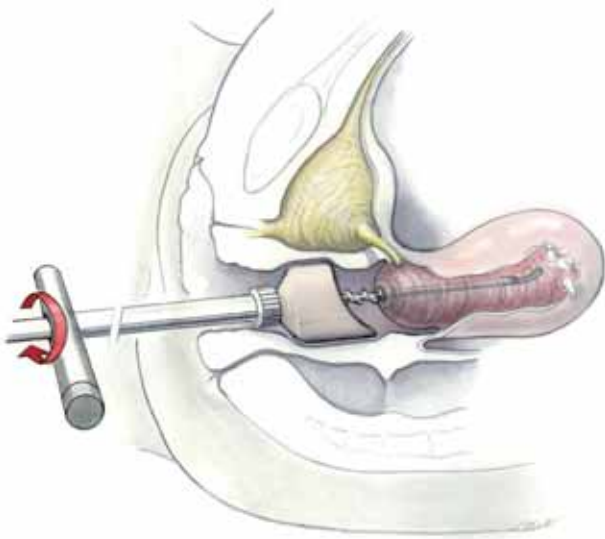


Abb. 5. Okklusion der Zervix durch Helixschraube des Hohl-Manipulators

Bei Karzinomdiagnose schliesst sich unmittelbar die definitive chirurgische Therapie bzw. das Staging (vor allem Lymphonodektomie) an. Falls der Uterus nicht zu gross ist, um intakt aus der Vagina entfernt werden zu können, ist dies für uns die minimal invasive totale laparoskopische Hysterektomie. Die Verschraubung der Zervix mit unserem Manipulator entspricht der von der Erlanger Schule seit vielen Jahren empfohlenen Vernähung der Zervix zur Vermeidung von Impfmetastasen in die Vagina (Kindermann G. Geb. Frauenheilk. 1981; 41:650 ff) (Abb. 5). Nach Einführen der Optik und Entnahme einer Spülzytologie verschliessen wir die Tuben proximal mittels Bikoagulation. (Abb. 6)

Die meisten Endometriumkarzinome werden durch eine alleinige Hysterektomie geheilt. Da nicht selten synchron (in ca 11%) oder seltener metastasierend die Ovarien betroffen sind, gehört fast immer die bilaterale Adnexektomie dazu.



Abb. 6. Bikoagulation der Tuben zu Operationsbeginn

Die Hysterektomie erfolgt im Gegensatz zur benignen Indikation extrafaszial evtl. mit Mitnahme einer kleinen Vaginalmanschette (Nutzen nicht erwiesen). Nach der Hysterektomie stellt sich die Frage einer Lymphonodektomie. Die Indikation kann sich aufgrund einer intraoperativ ermittelten „high risk“ Situation ergeben. (Tab. 4)

Falls eine Indikation besteht, ist eine systematische pelvine und paraaortale bis zu den Nierengefässen logischer als eine alleinige pelvine. Allerdings werden auch bei „high risk“-Situation beim Typ I (endometrioides Karzinom) bei systematischer Lymphonodektomie lediglich ca in 15–20% positive Lymphknoten gefunden.

Beim Typ II (serös, hellzellig) steigt diese Zahl auf etwa 40%. Deshalb ist hier die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ziemlich unumstritten.

Bei papillär serösem und klarzelligem Karzinomtyp entspricht die Metastasierung dem eines Ovarialkarzinoms. Deshalb ist eine zusätzliche Omentektomie (laparoskopisch möglich) indiziert.

Tab. 4. Indikationen für eine Lymphonodektomie beim Endometri-
umkarzinom

Eine systematische Lymphonodektomie erfolgt in der Regel, wenn einer der folgenden Faktoren nachgewiesen ist:

- endometrioides Karzinom G₃
- endometrioides Karzinom Ib (aktuelle FIGO Klassifikation)
- endometrioides Karzinom Tumorgroße > 2 cm
- endometrioides Karzinom Blut- und Lymphgefäßeinbruch
- endometrioides Karzinom Stadium II, III_{a/b}
- alle papillär-serösen, Klarzell-, Plattenepithel- oder undifferenzierten Karzinome

Ob und bei welcher Indikation eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden soll, bleibt nach wie vor sehr umstritten.

Beispielweise hält die deutsche Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der S2k-Leitlinie fest:

1. Die operative Behandlung des Endometriumkarzinoms sollte die Entnahme einer Spülzytologie aus der Bauchhöhle (die Hysterektomie, die beidseitige Adnexektirpation sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel umfassen.
3. In den Stadien pT1a, pT1b und Vorliegen von G1 oder G2 ist die Lymphonodektomie fakultativ!

Gegner einer generellen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie führen ins Feld, dass einerseits häufig andere Risikofaktoren bereits eine Indikation zur adjuvanten Therapie gäben, unabhängig vom Lymphknotenbefall, und dass bei solchen Leitlinien die erhöhte Morbidität zu wenig berücksichtigt würde. (Boronow R.C.: Endometrial cancer and lymphnode surgery: the spins continue – A case for reason. (Gynecol. Oncol. 2008; 111:3–6)

Wir verzichten ohne schlechtes Gewissen bei deutlich erhöhtem Operationsrisiko (fortgeschrittenes Alter, ausgeprägte Adipositas, wesentliche Komorbidität auf eine systematische Lymphonodektomie.

Teil 2 (Heft 4/09):

- **Adjuvante Therapie**
- **Fortgeschrittene Stadien (II – IV)**
- **Vorgehen beim Rezidiv**