

Diagnose und Therapie

# Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom (EC) ist in den westlichen Industrienationen mit 6% nach Mammakarzinom (29%), Lungen- und Bronchuskarzinom (14%) und kolorektalem Karzinom (9%) die vierthäufigste maligne Erkrankung der Frau. Hinsichtlich der karzinombedingten Mortalität steht es mit 3% an 8. Stelle der malignen Erkrankungen (1).

**Dans les pays industrialisés occidentaux, le carcinome de l'endomètre est le cancer le quatrième plus fréquent chez la femme (6% des cancers), après le cancer du sein (29%), le cancer des poumons (14%) et les cancers colo-rectaux (9%). Avec une mortalité de 3%, il se trouve en 8me position des cancers de la femme (référence 1).**

Das EC wird in 75% der Fälle postmenopausal diagnostiziert, wobei das mittlere Erkrankungsalter in der 7. Lebensdekade liegt. Bei Diagnosestellung liegt bei 75% der Frauen ein frühes Tumorstadium (FIGO I und II) vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien I und II beträgt 74–91%, in den fortgeschrittenen Tumorstadien FIGO III und IV 57–66%, respektive 20–26% (2).

## Traditionelle Klassifikation – Typ-I- und Typ-II-Karzinome

Man unterscheidet Karzinome vom Typ I, die 70–80% der EC-Fälle ausmachen, und Karzinome vom Typ II, deren Anteil 20–30% beträgt.

Der Prototyp des Typ I-Karzinoms ist das hoch oder mässig differenzierte endometrioide Adenokarzinom. Typ I-Karzi-

me sind charakteristischerweise östrogenabhängig, entstehen auf dem Boden einer Endometriumhyperplasie, werden eher in der Perimenopause oder frühen Menopause diagnostiziert, zeigen bei Diagnosestellung ein frühes Erkrankungsstadium und haben eine insgesamt günstige Prognose. Molekulargenetisch sind bei endome-



**Dr. med. Tanja Hülder**  
St. Gallen



**Dr. med. Susanna Weidlinger**  
St. Gallen



**Dr. med. Alexander Markus**  
St. Gallen



**Prof. Dr. med. René Horning**  
St. Gallen

TAB. 1 Stadieneinteilung des EC nach FIGO	
<b>I</b>	Tumor auf das Corpus uteri beschränkt
<b>IA</b>	Tumor auf das Endometrium beschränkt oder Infiltration max. der inneren Myometriumhälfte
<b>IB</b>	Infiltration bis in die äussere Myometriumhälfte
<b>II</b>	Tumorausdehnung auf das Stroma der Cervix uteri, jedoch nicht über den Uterus hinaus (Die alleinige Infiltration der endozervikalen Drüsen entspricht Stadium I.)
<b>III</b>	Extrauterine Tumorausbreitung, jedoch nicht über das kleine Becken hinaus
<b>IIIA</b>	Tumorbefall der Uterusserosa u/o der Adnexe (per continuitatem oder metastatisch)
<b>IIIB</b>	Tumorbefall der Vagina (per continuitatem oder metastatisch) u/o Befall der Parametrien
<b>III</b>	Metastasen in pelvinen u/o paraaortalen Lymphknoten
<b>IIIC1</b>	Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
<b>IIIC2</b>	Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten, mit oder ohne Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
<b>IV</b>	Infiltration der (nicht genitalen) Nachbarorgane u/o Fernmetastasen
<b>IVA</b>	Infiltration der Schleimhaut von Harnblase oder Darm
<b>IVB</b>	Fernmetastasen, inkl. Metastasen in inguinalen Lymphknoten und peritoneale Metastasen ausserhalb des kleinen Beckens, exkl. Metastasen der Vagina, der Adnexe oder Infiltration der pelvinen Serosa

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Chr. Öhischlegel, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen)



**Abb. 1:** Total exstirpiertes Uterus mit 12 x 10,5 x 3,4cm grossem, mässig differenziertem Adenokarzinom vom endometrioiden Typ. Tumorwachstum teils exophytisch im Cavum uteri, teils invasiv bis in die äusseren Myometriumschichten. Ausgedehnte Tumorinvasion der Cervix bis an die Portio.

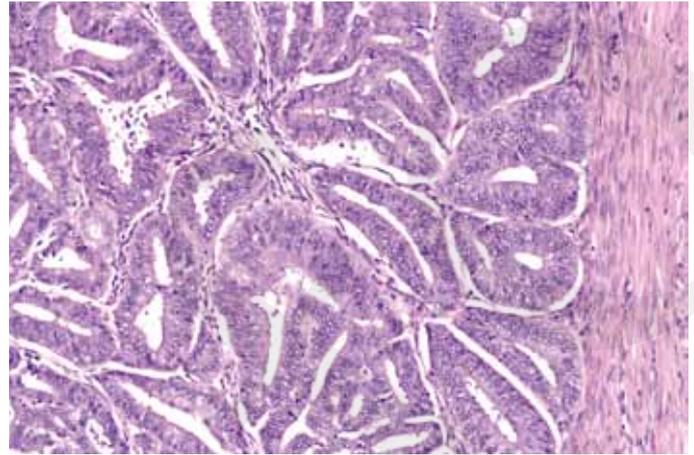
trioiden EC vor allem Mutationen der Gene PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3R1, PIK3CA und ARID1A sowie eine Mikrosatelliteninstabilität nachweisbar.

Die Prototypen des Typ II-Karzinoms, das serös-papilläre und das klarzellige Adenokarzinom, sind schlecht differenziert (G3), überwiegend östrogenunabhängig, haben ihren Ursprung in einem atrophem Endometrium, werden eher in der späten Menopause und in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert und haben eine schlechtere Prognose. Typische molekulare Marker für das serös-papilläre EC sind eine Amplifikation des HER2 und Mutationen des TP53, PPP2R1A und PIK3CA-Gens. In Zukunft werden die molekularen Marker möglicherweise in die Klassifikation der EC-Typen einbezogen werden (2).

**Risikofaktoren**

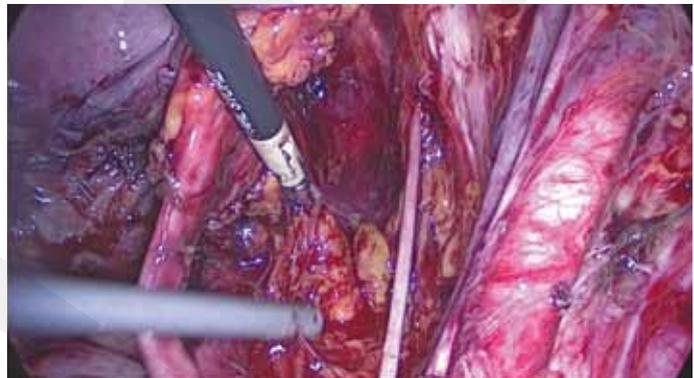
Ein Überangebot an Östrogenen ohne die oppositionelle Wirkung von Gestagenen ist als Risikofaktor für die Entstehung des Typ I-EC allgemein anerkannt. Beispielsweise erhöht eine alleinige Östrogenersatztherapie, abhängig von der Anwendungsdauer, das EC-Risiko um das 2–20-fache. Der Anwendung von Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, wird eine 6–8-fache Erhöhung der EC-Inzidenz zugeschrieben. Zu endogenen Ursachen für erhöhte Östrogenspiegel zählen eine chronische Anovulation (PCO-Syndrom, morbide Adipositas), östrogenproduzierende Tumore (z.B. Granulosazelltumor) und eine exzessive periphere Konversion von Androgenen in Östrogene durch Aromatisierung im Fettgewebe bei Adipositas. Weitere Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, Nulliparität, Infertilität, eine frühe Menarche und eine späte Menopause.

TAB. 2 Risikoeinteilung der frühen EC	
low risk	endometrioider Typ FIGO IA G1-2
intermediate risk	endometrioider Typ FIGO IA G3 oder IB G1-2
high risk	endometrioider Typ FIGO IB G3 und alle Stadien der nicht endometrioiden Typen



**Abb. 2:** Histologisches Bild des Tumors aus Abb. 1 in HE-Färbung, 10-fache Vergrösserung

(Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Chr. Öhischlegel, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen)



**Abb. 3:** Laparoskopische Lymphonodektomie (rechts), aktuell Entfernung der Lymphknoten in der Fossa obturatoria

Hingegen scheint die Anwendung oraler Kontrazeptiva das EC-Risiko zu senken (3,4).

Darüber hinaus gibt es mit dem Lynch-Syndrom (früher: HNPCC hereditary non-polyposis colo-rectal cancer) und dem Cowden-Syndrom zwei autosomal-dominant vererbliche familiäre Krebs syndrome, die mit einer genetischen Prädisposition für EC einhergehen. Ferner wird eine Assoziation zwischen Keimbahnmutationen in den BRCA-Genen und einem erhöhten EC-Risiko angenommen (3).

**Stadieneinteilung und Risikogruppen**

Für die FIGO-Klassifikation (5) des EC (Tab. 1) ist ein operatives Staging obligat.

Aufgrund des unterschiedlichen Risikos für eine Lymphknotenmetastasierung und für ein Rezidiv werden frühe EC zur Planung operativer und adjuvanter Therapiemassnahmen in 3 Risikokategorien unterteilt (Tab. 2). Weitere negative prognostische Faktoren sind die lymphovaskuläre Invasion und die Tumorgrösse > 2 cm (6).

**Diagnostik**

**Transvaginale Sonographie**

Mit der transvaginalen Sonographie gelingt meist die Differenzierung in abklärungs- oder beobachtungswürdige Befunde. Unabhängig von der Endometriumdicke sollten jedoch jede vaginale Blutung in der Postmenopause und jede atypische Blutung in der Perimenopause histologisch abgeklärt werden. Bei Patientinnen unter Tamoxi-

fen soll nicht die sonographische Auffälligkeit, wohl aber jede vaginale Blutung histologisch abgeklärt werden (7).

**Endometriumbiopsie (Pipelle de Cornier)**

Der Stellenwert der Endometriumbiopsie in der Diagnostik des EC wird kontrovers diskutiert. Bei einer Detektionsrate von 99.6% für EC und 98% für die Endometriumhyperplasie kann die Pipelle zur Diagnosestellung verwendet werden. Bei fehlendem Nachweis eines Karzinoms trotz Blutungsanamnese und/oder sonographisch suspektem Endometrium sollte zum sicheren Ausschluss eines Karzinoms dennoch die hysteroskopisch gezielte Kürettage erfolgen (3).

**Fraktionierte Kürettage mit Hysteroskopie**

Goldstandard bleibt die histologische Sicherung mittels Kürettage nach Hysteroskopie (3,7).

**Staging**

Bildgebende Verfahren zur präoperativen Suche nach Metastasen sind beim EC nicht indiziert. Tumormarker, insbesondere CA125, können in Einzelfällen zur Planung und Reevaluation von Therapien genutzt werden (3).

**Therapie der Vorstufen**

Hyperplasien ohne Atypien dürfen konservativ behandelt werden. Bei Hyperplasien mit Atypien sollte aufgrund des Entartungsrisikos ungeachtet des Menopausenstatus die Hysterektomie erfolgen (7).

**Primärtherapie des EC**

**Chirurgische Therapie**

Wichtigster Baustein der Therapie ist die Operation. Sie zielt auf die möglichst vollständige Entfernung des Tumors im Sinne einer Hysterektomie, ergänzt durch eine Adnexektomie beidseits. Gleichzeitig sollte laut aktuellen Leitlinien eine Spülzytologie erfolgen, wobei deren prognostischer Wert unklar ist (8). Die Operation erfolgt traditionell via Laparotomie. Verschiedene Studien haben aber die Gleichwertigkeit der Laparoskopie bezüglich krankheitsfreiem, krebsbezogenem und Gesamtüberleben bestätigt. Für die Laparoskopie zeigten sich mehr intraoperative aber weniger postoperative Komplikationen, eine längere Operationszeit, niedrigerer Blutverlust und eine kürzere Hospitalisationsdauer (9–11).

Für Tumoren des Stadium II konnte keine Überlegenheit einer radikalen versus einfachen Hysterektomie nachgewiesen werden, jedoch erhöht sich die Morbidität (12).

Auch in fortgeschrittenen Stadien sollten alle sichtbaren Tumormanifestationen entfernt werden, da hierdurch ein besseres Ansprechen auf die Radio- und Chemotherapie zu erreichen ist (6).

Bei Patientinnen mit intermediate- oder high-risk-EC wird die systematische Entfernung der lokoregionären Lymphknoten bis zum Nierenstiel empfohlen. Für die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist die laparoskopische Technik der Laparotomie ebenfalls gleichwertig (9–11).

Serös oder klarzellig differenzierte Karzinome ähneln in ihrem Wachstumsmuster/Verhalten den Ovarialkarzinomen. Daher erfolgt hier zusätzlich die Omentektomie, ergänzt durch Peritonealbiopsien (Tab. 3) (6,7).

**Adjuvante Radiotherapie**

Low-risk-EC benötigen keine adjuvante Strahlentherapie. Für intermediate-risk-EC wird ausschliesslich eine vaginale Brachytherapie empfohlen. Die perkutane Bestrahlung reduziert bei low- und intermediate-grade-Tumoren zwar die lokoregionären Rezidive, zeigt aber keinen Effekt auf das Gesamtüberleben. Dagegen wird die Morbidität

TAB. 3 Operative Therapie	
FIGO IA G1–2	Spülzytologie, Hysterektomie mit Adnexektomie; bei dringendem Kinderwunsch konservative Therapie mit hochdosierten Gestagenen erwägen (cave: engmaschige Kontrollen, ggf. Rebiopsien)
FIGO ≥IB, alle G3, alle serösen/klarzelligen Ca	Zusätzlich pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
Seröse/klarzellige Ca	Zusätzlich Peritonealbiopsien und Omentektomie
FIGO III	Maximale Zytoreduktion
FIGO IVA	Vordere/hintere Exenteration
FIGO IVB	Systemtherapie, ggf. palliative Chirurgie

TAB. 4 Strahlentherapie	
FIGO I low risk	Keine Radiatio
FIGO I intermediate risk	Brachytherapie
FIGO I high risk oder II	Brachytherapie, ev. zusätzlich perkutane Radiatio
FIGO III	Perkutane Radiatio, ev. zusätzlich Brachytherapie
FIGO IV	Ggf. adjuvante oder palliative Radiatio

TAB. 5 Systemtherapie	
FIGO IB G3, II, III, seröse/klarzellige Ca	Chemotherapie sequentiell zur Radiatio
FIGO IVA	Chemotherapie u/o Radiatio sequentiell erwägen
FIGO IVB	Palliative Systemtherapie

TAB. 6 Nachsorge		
Jahr 1–2(3)	Alle 3 Monate	Spekulumeinstellung, vaginale und rektale Untersuchung, ev. Sonographie
Jahr 3–5	Alle 6 Monate	Spekulumeinstellung, vaginale und rektale Untersuchung, ev. Sonographie
Ab Jahr 6	Alle 12 Monate	Spekulumeinstellung, vaginale und rektale Untersuchung, ev. Sonographie

erhöht und es treten vermehrt strahlenbedingte Sekundärkarzinome auf (13,14). Patientinnen im Stadium IB G3 und Stadium II sollten eine adjuvante Brachytherapie und ggf. eine perkutane Bestrahlung erhalten. Im Stadium III und IV kann eine adjuvante perkutane Strahlentherapie mit oder ohne Brachytherapie sinnvoll sein (7) (Tab. 4).

### Adjuvante Systemtherapie

Tumoren im Stadium IB G3 sowie II und III als auch Typ-II-Karzinome sollten sequentiell neben der Strahlentherapie auch eine Chemotherapie erhalten, meist Platinpräparate mit Paclitaxel (7) (Tab. 5).

### Rezidive/Metastasen

Lokoregionäre Rezidive werden möglichst operativ entfernt, ansonsten bestrahlt. Ist beides nicht möglich, erfolgt die palliative Systemtherapie.

### Palliative Therapie

Zur Verhinderung lebensbedrohlicher Blutungen kann neben der palliativen hämostyptischen Bestrahlung auch die einfache Hysterektomie in Erwägung gezogen werden (7).

Medikamentös wird die endokrine Therapie mit Gestagenen empfohlen. Zu einer palliativen Chemotherapie wird bei deren Versagen oder akut lebensbedrohlichen Manifestationen des Tumors geraten, verwendet werden v.a. Anthrazykline, Platinderivate und Taxane (8, 15).

### Nachsorge

Die Krebsnachsorge besteht in der gynäkologischen Untersuchung mit SpekulumEinstellung sowie vaginaler und rektaler Untersuchung, evtl. Sonographie. Eine ergänzende Bildgebung erfolgt nur bei symptomatischen Patientinnen (8) (Tab. 6).

**Dr. med. Tanja Hülder**

Oberärztin mbF Frauenklinik

**Dr. med. Susanna Weidlinger**

**Dr. med. Alexander Markus**

**Prof. Dr. med. René Hornung**

Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

tanja.huelder@kssg.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Das EC ist häufig und wird meist in frühen Stadien diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt ist es gut behandelbar
- ◆ Es existieren zwei verschiedene EC-Typen mit unterschiedlicher Biologie und Ätiologie sowie unterschiedlichem Outcome
- ◆ Die Operation ist in fast allen Stadien die wichtigste Therapie, ergänzt durch Strahlentherapie und Systemtherapie
- ◆ Die Nachsorge erfolgt im Sinne einer gynäkologischen Untersuchung

#### Message à retenir

- ◆ Le carcinome de l'endomètre est fréquent. Le diagnostic est souvent posé aux stades FIGO I ou II, où il existe des options thérapeutiques favorables
- ◆ Il existe deux types histologiques qui ont une étiologie et une biologie différente. De ce fait, la réussite thérapeutique n'est également pas la même
- ◆ Dans la majorité des cas (et des stades), la chirurgie est la pièce maîtresse de la thérapie, complétée par la radio- et la chimiothérapie
- ◆ Le suivi postopératoire est clinique, un complément par imagerie ne s'impose qu'en cas de symptômes évocateurs