



Bitte beachten Sie das Copyright

© Tumorzentrum München

und

© W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

Drucklegung des Manuals
mit freundlicher Unterstützung von

Bronzesponsor
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

weiterer Sponsor
Digene Deutschland GmbH, Dreieich

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



W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

MANUAL

Malignome des Corpus uteri

Bandherausgeber:

Priv.-Doz. Dr. Christian Dannecker

Prof. Dr. Martin Kolben

Prof. Dr. Rainer Kürzl

3. überarbeitete Auflage 2007

Herausgeber:

Tumorzentrum München

Geschäftsstelle

Pettenkoferstraße 8a

D-80336 München

Telefon (089) 51 60-22 38

Telefax (089) 51 60-47 87

E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de

Internet <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

Im Internet sind auf der Seite
<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>
 folgende Manuale abrufbar:

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

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

Titelbild: Histologische Abbildung eines Endometriumkarzinoms (Quelle: Prof. Dr. J. Diebold)

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission
 Verlagsauslieferung
 Kreidlerstraße 9
 D-70806 Kornwestheim

Österreich:
 Maudrich Verlag
 Spitalgasse 21a
 A-1097 Wien

USA:
 Scholium International Inc.
 151 Cow Neck Road
 Port Washington, NY 11050

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
 detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

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

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vor-
 behalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes
 Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2007 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,
 D-82110 Germering/München.

Printed in Germany by grafik + druck, München

ISBN 978-3-88603-906-7

Vorwort

Wir freuen uns, Ihnen die 3. vollständig überarbeitete Auflage des Manuals „Malignome des Corpus uteri“ vorlegen zu können. Im Wesentlichen wurde die bewährte Gliederung der 2. Auflage aus dem Jahr 2000 beibehalten. Jedes Kapitel wurde jedoch sorgfältig im Licht der aktuellen Datenlage vollständig überarbeitet und teilweise neu geschrieben. Ziel war es, klare Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Uterusmalignome so zu formulieren, dass sie im klinischen Alltag Hilfestellung sein können. Nicht immer erlaubte die Datenlage eine eindeutige Empfehlung. Eine kritische Diskussion und Darstellung der Studienlandschaft soll den Hintergrund der Empfehlungen nachvollziehbarer machen und eine individuelle Entscheidung vor allem auch in schwierigen Situationen erleichtern.

Das Manual ist die Frucht einer intensiven und interdisziplinären Kooperation in vielen Arbeitssitzungen. Unser Dank gilt deshalb allen Mitgliedern der Projektgruppe, welche sich in den vergangenen Jahren mit großem Engagement für die Projektgruppe und insbesondere für die Entstehung des nun vorliegenden Manuals eingebracht haben. Unser besonderer Dank gilt den Autoren und Koautoren, deren Arbeit das Manual letztlich erst möglich gemacht hat.

Wir wünschen uns, dass die Neuauflage unseres Manuals einen Beitrag dazu leisten kann, die Versorgung der uns anvertrauten Patientinnen in enger Kooperation zwischen Praxis und Klinik weiter zu optimieren.

München, im Januar 2007

Christian Dannecker

Martin Kolben

Rainer Kürzl

Vorwort	V
Zur Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri (<i>G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel, D. Hölzel</i>)	1
Früherkennung (<i>R. Kürzl</i>)	8
Prätherapeutische Diagnostik (<i>R. Kürzl</i>)	11
Histopathologie (<i>J. Diebold, D. Mayr</i>)	16
Stadieneinteilung der Karzinome und Sarkome des Uterus (<i>Ch. Dannecker, R. Kürzl</i>)	21
Behandlung der Endometriumhyperplasien (<i>Ch. Dannecker, R. Ochsenkühn</i>)	23
Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms (<i>B. Löhrs, G. Debus, Ch. Dannecker</i>)	25
Operative Therapie des Endometriumkarzinoms (<i>M. Kolben, C. Höß, E. Oberlechner, A. Burges</i>)	28
Operative Therapie der Uterussarkome (<i>E. Oberlechner, M. Kolben, C. Höß</i>)	36
Primäre radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms (<i>H. Sommer, H. Lindner, B. Röper, P. Schaffer</i>)	41
Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms (<i>B. Röper, H. Lindner, P. Schaffer, H. Sommer</i>)	44
Radiotherapie der Uterussarkome (<i>P. Schaffer, H. Lindner, M. Panzer, B. Röper, H. Sommer</i>)	51
Radiotherapeutische Technik (<i>H. Lindner, B. Röper, P. Schaffer, H. Sommer</i>)	53
Der Stellenwert der adjuvanten systemischen Therapie in der multimodalen Behandlung des Endometriumkarzinoms und der uterinen Sarkome (<i>E. Oberlechner, D. Sattler, Ch. Dannecker</i>)	56
Hormon- und Chemotherapie in der Rezidiv- und Palliativsituation (<i>D. Sattler, E. Oberlechner</i>)	64

Nachsorge (<i>A. Limper, G. Rauthe</i>)	69
Mitglieder der Projektgruppe	77
Stichwortverzeichnis	79

Zur Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri

G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel, D. Hölzel

Inzidenz, Mortalität und Alter

Malignome des Corpus uteri liegen nach der Schätzung „Krebs in Deutschland“ für 2002 [2], herausgegeben von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und des Robert-Koch-Instituts [4] in Deutschland bei der Inzidenz an vierter Stelle nach den Krebserkrankungen von Brust, Darm und Lunge. Die Häufigkeit der Neuerkrankungen an Malignomen des Corpus uteri und das Alter bei Diagnosestellung sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die RKI-Schätzung für die Inzidenz geht von 11 350 Neuerkrankungen pro Jahr aus, was einer rohen Inzidenz von 27/100 000 entspricht. Die altersstandardisierten Inzidenzzahlen des Krebsregisters Saarland [6] zeigen für die letzten zehn Jahre keine nennenswerte Veränderung.

Bei der Mortalität liegen Malignome des Corpus uteri an Rang 9. Der säkulare Lauf der Mortalität von Malignomen des Corpus uteri (ICD-10 C54) ist zusammen mit den anderen gynäkologischen Malignomen in Abbildung 1 dargestellt. Der Vergleich zeigt, dass auf den Todesbescheinigungen die Todesursache „Uterus nicht näher bezeichnet“ (ICD-10 C55) nahezu gleich häufig angegeben ist wie das Malignom des Corpus uteri (ICD-10 C54), wenngleich die Häufigkeit von C55 in den letzten Jahren leicht abgenommen hat. In der gestrichelten Linie, die beide Gruppen zusammenfasst, wird ein Absinken der Mortalität von ca. 9,5 auf 6/100 000 Frauen in den letzten 25 Jahren deutlich. Eine Differenzierung der Todesursache „Uterus nicht näher bezeichnet“ hinsichtlich Corpus und Cervix uteri bei der Ausstellung von Todesbescheinigungen würde die korrekte Bewertung des Verhältnisses

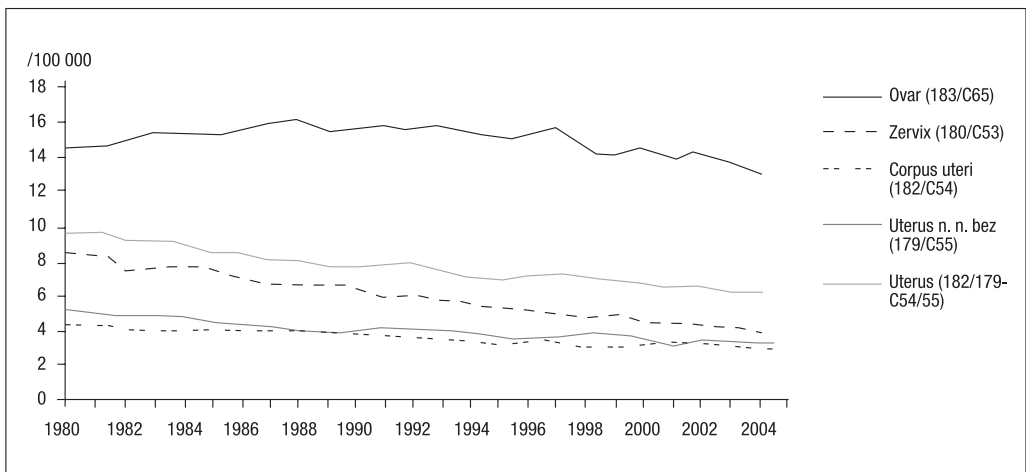


Abbildung 1. Altersstandardisierte Mortalität gynäkologischer Karzinome [1].

Inzidenz zu Mortalität für diese Erkrankungen ermöglichen.

Aus ca. 11 350 Neuerkrankungen pro Jahr resultiert eine rohe Inzidenz von 27/100 000, im Gegensatz zur Mortalität zeigt die Inzidenz [6] für die letzten zehn Jahre keine nennenswerte Veränderung.

Einige wichtige epidemiologische Parameter für Malignome des Corpus uteri sind der folgenden Tabelle 1 zu entnehmen. Die Ergebnisse und Schätzungen sind aus verschiedenen Quellen zusammengetragen.

Klinische Kenngrößen

Die folgenden Darstellungen resultieren aus Analysen der Daten des Tumorregisters München (TRM) und basieren auf den von den gynäkologischen Kliniken der Region gemeldeten Patientendaten. Es wurden nur Patientinnen mit einem Karzinom des Corpus uteri berücksichtigt, ledig-

lich die Analyse der Überlebenszeit für die histologischen Subtypen in Abbildung 6 umfasst auch die Sarkom-Entitäten. Für die klinischen Kenngrößen (Tabelle 2) wurden 2672 Patientinnen aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet mit einem ab 1998 diagnostizierten Korpuskarzinom ausgewertet. In die Überlebenszeitanalysen gingen 4987 Patientinnen mit Ersttumor in den Diagnosejahren 1988–2005 und gutem Follow-up ein.

Unterschiede in der Altersverteilung der verschiedenen gynäkologischen Karzinome sind in Abbildung 2 dargestellt. Das mittlere Erkrankungsalter für Patientinnen mit Korpuskarzinom liegt bei 68 Jahren, für Patientinnen mit Zervixkarzinom bei 49, mit Ovarialkarzinom bei 63 Jahren. Abgesehen von Patientinnen mit Vulvakarzinom sind damit die an Korpuskarzinom erkrankten Patientinnen im Durchschnitt die ältesten.

Etliche der in der Region München behandelnden gynäkologischen Kliniken und Abteilungen melden bereits seit 1978 ihre Patientinnen an

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen für Malignome des Corpus uteri (inkl. Uterus n. n. bez.).

Epidemiologische Kenngrößen	Korpusmalignom inkl. Uterus n. n. bez.
Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland ^a	11 350
Rohe Inzidenz (je 100000) ^a	27,0
Anteil an Krebsneuerkrankungen ^a	5,5 %
Mittleres Erkrankungsalter (Median) ^a	68 Jahre (67 Jahre)
Erkrankungsalter (10 % jünger als, 10 % älter als) ^b	54 Jahre, 82 Jahre
Zehnjahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) ^b	59 %
Zehnjahres-relatives Überleben ^b	76 %
Mediane Überlebenszeit (tumorbed. Tod) ^c	2,2 Jahre
Mittleres Sterbealter (tumorbed. Tod) ^c	75,9 Jahre
Mittleres Sterbealter (wahrsch. nicht tumorbed. Tod) ^c	82,5 Jahre
Sterbefälle in Deutschland 2002 ^d (Corpus + Uterus n. n. bez.)	2678 (1287 + 1391)
Rohe Mortalität 2002 (je 100000) ^d	6,4
Anteil an krebsspezifischer Mortalität ^d	2,7 %
Lebenszeitrisko zu erkranken ^c	2,61 %
Lebenszeitrisko zu sterben ^c	0,49 %

^a Krebs in Deutschland – Schätzung für 2002 [2]: Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem bestimmten Zeitintervall in einer definierten Bevölkerung auftreten;

^b Tumorregister München 1998–2006, n = 2672, für Überlebensraten 1988–2005 n = 4987;

^c Tumorregister München ab Sterbejahr 1998; Tumorbedingter Tod berücksichtigt Sterbefälle, für die als Todesursache „tumorabhängig“ oder als Progressionsangabe „tumorabhängiger Tod“, „Metastase“ oder „Progression“ angegeben ist. Die Diskrepanz zwischen mittlerem tumorbedingtem Sterbealter und der Summe aus mittlerem Erkrankungsalter und mittlerer Überlebenszeit kann unterschiedliche Ursachen haben, wie z.B. die nicht repräsentative Erfassung der Neuerkrankungen oder nicht valide Angaben zur Todesursache.

^d Todesursachenstatistik Deutschland 2002, Statistisches Bundesamt [1];

^e SEER Cancer Statistics, 1975–2003, white race; National Cancer Institute (NCI) [3]: Das SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology and End Results) wurde vom NCI 1973 begonnen. Diese repräsentative Stichprobe unter Beteiligung von sieben US-Staaten umfasst 10 % der Gesamtbevölkerung der USA. Das Lebenszeitrisko ist die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf des Lebens an einer bestimmten Erkrankung zu erkranken bzw. zu sterben.

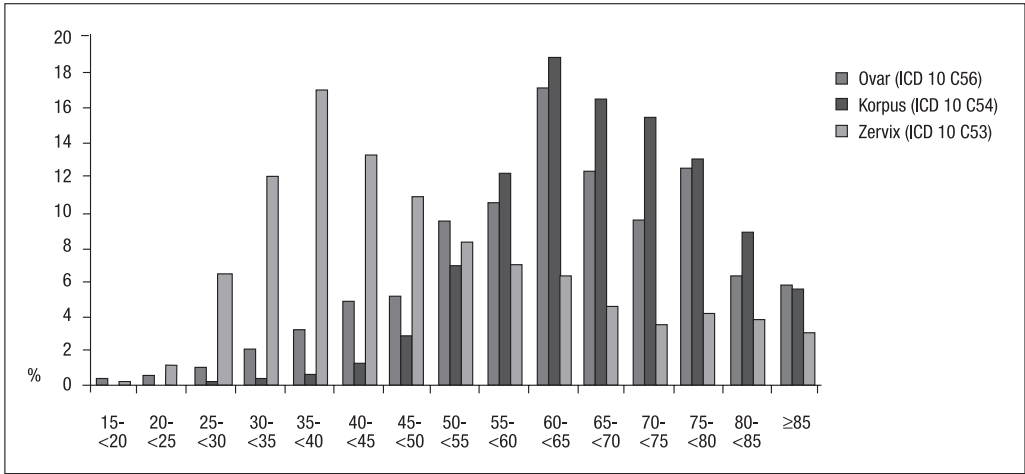


Abbildung 2. Alter bei Diagnosestellung – Verteilung für Malignome von Ovar, Korpus und Zervix (Daten des TRM).

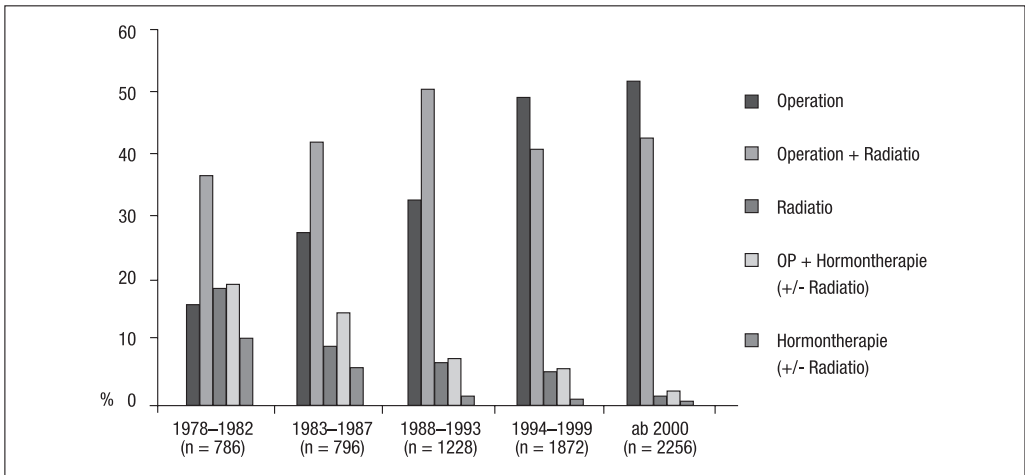


Abbildung 3. Veränderung der Primärtherapie seit 1978 in fünf Zeitperioden.

das TRM [5], die meisten ab 1988. Nur für Abbildung 3 sind 6938 Patientinnen ab dem Jahr 1978 berücksichtigt. Diese Analyse zeigt, dass sich in diesem Zeitraum die Therapiestrategie für das Korpuskarzinom geändert hat. Alleinige Operation und Operation mit Nachbestrahlung sind zunehmend die Therapieverfahren der Wahl, während die alleinige primäre Strahlentherapie nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt. Auch die Hormontherapie wird nur noch selten und dann im Stadium FIGO IV eingesetzt (s. auch Tabelle 2).

Tabelle 2 zeigt für die FIGO-Stadien I–IV das Alter sowie die prozentuale Verteilung von Grading und den unterschiedlichen Therapie-Modalitäten. Mehr als 76 % der seit Anfang 1998 behandelten Patientinnen wurden im prognostisch günstigen Stadium FIGO I diagnostiziert. 99 % dieser Patientinnen wurden primär operiert, für 39,4 % erfolgte eine weitere Zusatzbehandlung. Eine alleinige primäre Radiotherapie wurde nur für wenige Patientinnen nahezu ausschließlich mit Stadium FIGO III und IV durchgeführt.

Tabelle 2. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (2672 Patientinnen).

FIGO	%	Alter		Grading (%)			Therapie (%)				
		Mittelwert	Anteil ab 75 J.	G1	G2	G3-4	OP	OP + Rad.	Prim. Rad.	OP + Hormon +/- Rad.	Hormon +/- Rad.
		(Jahre)	(%)								
I	76,3	67,2	23,6	43,3	43,7	13,0	59,7	38,1	0,9	1,2	0,1
II	9,5	67,5	26,3	29,7	46,6	23,7	31,9	66,9	0,4	0,4	0,4
III	10,5	69,1	32,5	8,1	45,6	46,3	27,9	62,3	3,3	6,5	0
IV	3,7	71,1	40,4	6,4	26,9	66,7	50,6	20,2	10,1	14,6	4,5
Gesamt	100	67,5	25,4	37,0	43,6	19,4	53,4	42,8	1,4	2,2	0,2

Analysen zur Überlebenszeit

Für die Analysen der Überlebenszeit wurden Patientinnen berücksichtigt, die im Zeitraum von 1988 bis 2005 erkrankt sind und ein gutes Follow-up aufwiesen. Einzelne Überlebenskurven enden vorzeitig, wenn weniger als zehn Patientinnen unter Risiko stehen. Die Überlebenskurven beziehen sich auf invasive Korpuskarzinome, aufgetreten als erste maligne Erkrankung.

Neben dem beobachteten Überleben beschreibt Abbildung 4 für das analysierte Kollektiv das relative Überleben, welches das Verhältnis zwischen dem beobachteten und dem in einer bezüglich Alter, Geschlecht und Kalenderzeit ver-

gleichbaren Gruppe der Bevölkerung erwarteten Überleben darstellt. Das relative Überleben ist somit ein Schätzwert für das tumorabhängige Überleben. Für das analysierte Gesamtkollektiv beträgt das Fünfjahresüberleben 73,6 % (relativ 82,9 %), das Zehnjahresüberleben 59,1 % (relativ 76,2 %). Die SEER-Analysen [3] geben für das Korpuskarzinom relative Fünfjahresraten von ca. 85 % an.

Abbildung 5 zeigt eine Zusammenstellung von beobachtetem und relativem Überleben entsprechend den differenzierten FIGO-Stadien. Das Fünfjahresüberleben sinkt von 89,5 % (relativ 97,3 %) im Stadium FIGO IA ab auf 13,2 % (relativ 14,3 %) bei FIGO IV.

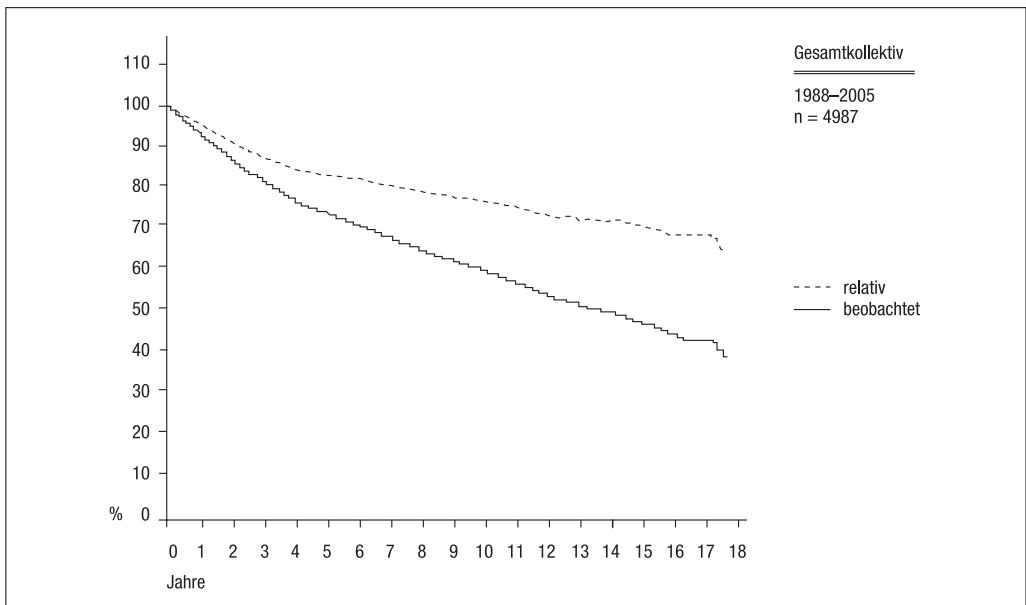


Abbildung 4. Beobachtetes und relatives Überleben für Patientinnen mit Korpuskarzinom.

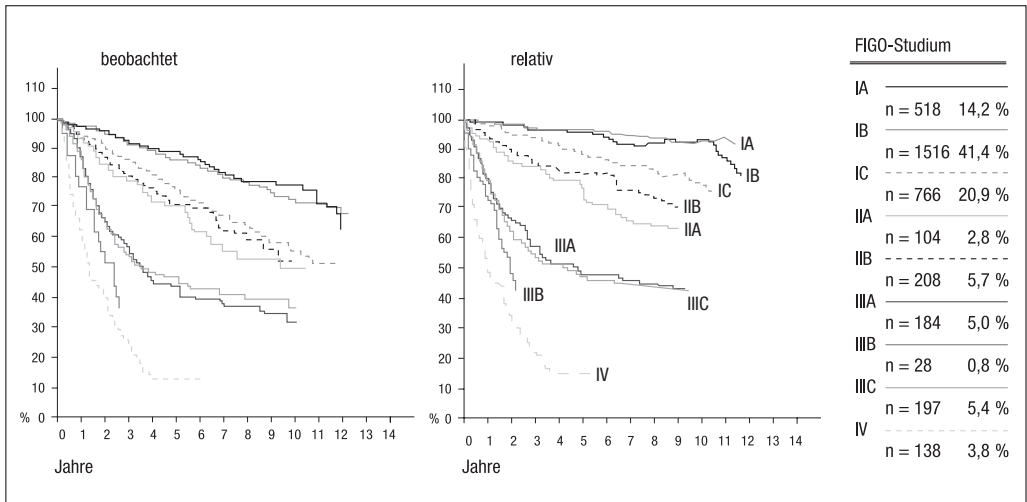


Abbildung 5. Beobachtetes und relatives Überleben nach FIGO-Stadium.

Die in Abbildung 5 vorgenommene Unterteilung in die einzelnen FIGO-Stadien zeigt deutlich die prognostischen Unterschiede. FIGO-Stadium I ist mit über 75 % der beobachteten Patientinnen die am stärksten besetzte Gruppe (s. auch Tabelle 2). Aufgrund der Änderung der TNM-Klassifikation 1992 sind in den FIGO-Stadien IA und IB Tumoren mit unterschiedlicher Definition enthalten. Das Stadium IC entspricht der neuen Klassifikation.

Für die Beurteilung der Histologie wurden auch Patientinnen mit Sarkomen des Corpus uteri berücksichtigt. Sarkome des Corpus uteri sind in den amtlichen Statistiken nicht separat ausgewiesen. Dem TRM wurden ab dem Jahr 1998 aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet ca. 220 Patientinnen gemeldet, wobei sich die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren im erweiterten Einzugsgebiet mit 3,8 Mio. Einwohnern auf etwa 40 Patientinnen/Jahr eingependelt hat. Das entspricht einer Inzidenz von ca. 1/100 000. Der Altersmittelwert für diese Patientinnen liegt bei 64 Jahren.

Die in Abbildung 6 dargestellten Überlebenskurven zeigen für 5155 Patientinnen die Unterschiede für Karzinome und Sarkome des Corpus uteri. Die Prognose ist für die im Durchschnitt etwas jüngeren Sarkom-Patientinnen deutlich schlechter, wobei Patientinnen mit

einem Leiomyosarkom innerhalb der Sarkom-Gruppe besser überleben als Patientinnen mit einem Karzinosarkom. Die Gruppe der sonstigen Sarkome zeigt die beste, den adenosquämösen, papillär-serösen und klarzelligten Karzinomen vergleichbare Prognose. Die in der Legende ausgewiesenen teilweise kleinen Fallzahlen in den Untergruppen sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Abbildung 7 zeigt das beobachtete Überleben ab dem Auftreten einer Progression. Während das Fünfjahresüberleben nach einem Lokalrezidiv als erste Progression noch bei 26,8 % liegt, sinkt der Wert bei Auftreten einer Metastase auf 10,6 %, beim Lymphknotenrezidiv auf 10,2 %. Die Lokalrezidivrate liegt im analysierten Kollektiv bei 5,1 %, Lymphknotenrezidive wurden für 1,1 % der Patientinnen gemeldet und Metastasen traten bisher bei 8,8 % der Patientinnen als erste Progression auf.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Korpuskarzinom hinsichtlich Inzidenz und Mortalität keine nennenswerten säkularen Veränderungen zeigt und erfreulicherweise mehrheitlich im prognostisch günstigen Stadium FIGO I diagnostiziert wird. Die hier vorgelegten Ergebnisse tragen zur Transparenz der Versorgungssituation im Einzugsgebiet des TRM bei. Weitere Analysen finden sich im Internet.

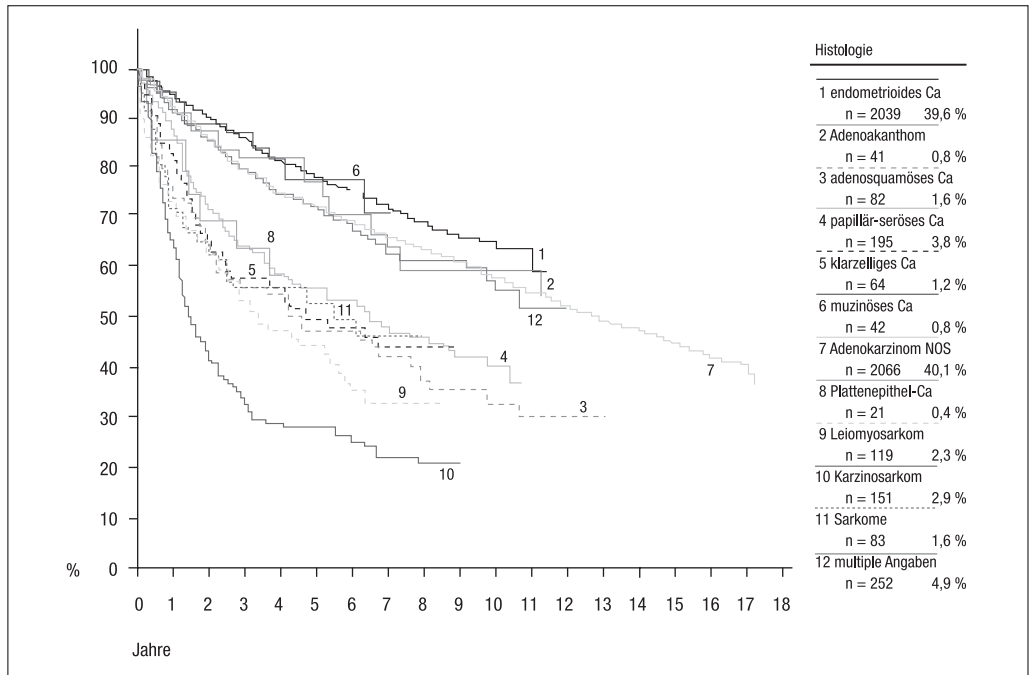


Abbildung 6. Beobachtetes Überleben für histologische Subtypen der Malignome des Corpus uteri.

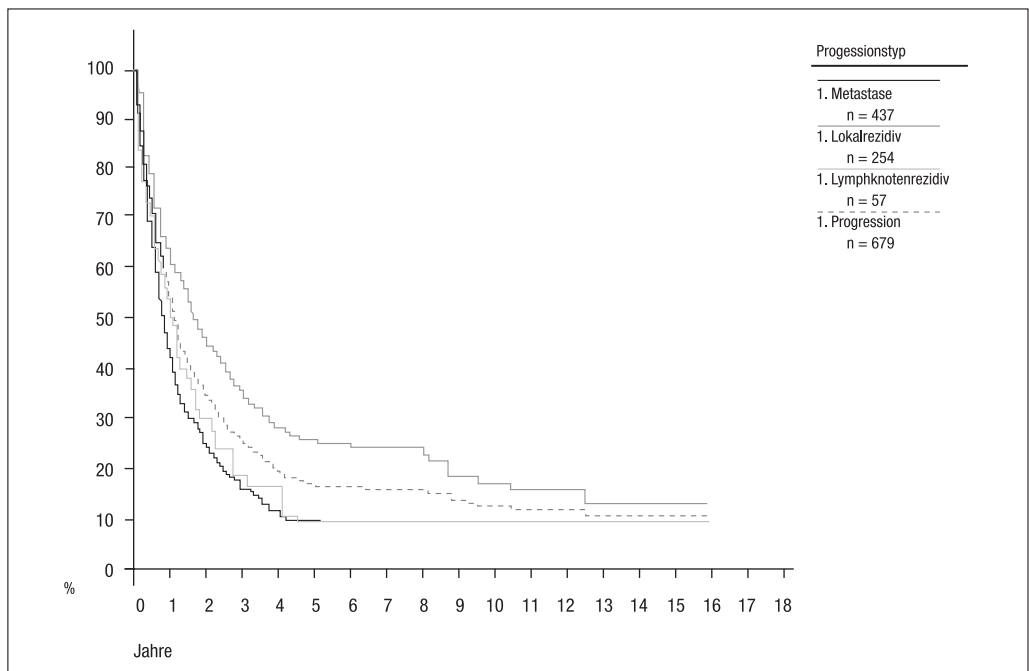


Abbildung 7. Beobachtetes Überleben ab erster Progression für 840 Patientinnen.

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden von:

Dokumentationsstelle des TRM
IBE/Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089/7095 – 4756 oder 089/7095 – 4750
Fax: 089/7095 – 4753
Email: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de

Nachsorgekalender können bezogen werden von:
Bayerische Landesärztekammer
Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Tel.: 089/4147209

Unter der Internet-Adresse www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zu Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survivalanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier die Jahresberichte sowie weitere Informationen über das Tumorregister München.

Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versor-

gungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen.

Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn (2006) Todesursachenstatistik
- 2 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) (2006) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends (5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe). <http://www.rki.de/krebs>
- 3 National Cancer Institute (2006) SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/
- 4 Robert-Koch-Institut (RKI) (2006) Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs. Interaktive Datenbankabfragen: http://www.rki.de/cln_006/nn_352008/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs__node.html__nnn=true
- 5 Tumorregister München: Jahresberichte 1998/1999/2000/2001–2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München. <http://www.tumorregister-muenchen.de>
- 6 Epidemiologisches Krebsregister Saarland. <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/index.php>

Früherkennung

R. Kürzl

Screening-Untersuchung heißt Anwendung eines Tests, um eine mögliche Erkrankung bei einer Person zu entdecken, die keine Symptome dieser Erkrankung zur Zeit der Vornahme des Tests aufweist [1]. Sind die Testqualitäten Sensitivität und Spezifität sowie die Prävalenz der Erkrankung in der zu untersuchenden Population bekannt, so können die prädiktiven Werte positiver und negativer Ergebnisse bestimmt werden. Der Nutzen einer Screening-Untersuchung ist damit aber noch nicht belegt. Erfolgversprechend kann eine Screening-Untersuchung nur sein, wenn der »kritische Punkt« für eine kurative Intervention im natürlichen Verlauf einer Erkrankung zwischen dem Zeitpunkt einer möglichen Frühdiagnose und dem der üblichen klinischen Diagnose liegt (Abbildung 1). Weitere Probleme in der Effektabschätzung sind Lead Time Bias und Length Time Bias sowie die Überdiagnose in der Beurteilung von Frühveränderungen [2]. Werden aber diese verzerrenden Faktoren (Bias) nicht berücksichtigt, wird der Effekt von Screening-Untersuchungen regelmäßig falsch eingeschätzt, und zwar immer in Richtung einer Überschätzung des Effekts. Systematische und kontrollierte Untersuchungen zu diesen Faktoren liegen für das Endome-

triumkarzinom *nicht* vor, sodass die Frage nach dem Effekt einer Frühdiagnose beim Endometriumkarzinom nicht zu beantworten ist.

Der Effekt der zytologischen, histologischen und vaginalsonographischen Untersuchung ist derzeit zum Screening nicht bewiesen.

In Tabelle 1 sind die diagnostischen Kenngrößen der Sensitivität und Spezifität für histologische und zytologische Screening-Methoden aufgeführt. Bei beiden Methoden wird versucht, mit besonderen Instrumenten Gewebe- oder Zellproben aus dem Cavum uteri ohne Narkose zu entnehmen. Die vorliegenden Untersuchungen haben die Spezifität dieser Methoden nie geprüft und für das zytologische Verfahren kann

Tabelle 1. Werte der Sensitivität und Spezifität von histologischen und zytologischen Screening-Methoden zur Diagnostik des Endometriumkarzinoms nach Beaulieu [3].

Methode	Sensitivität	Spezifität
Histologie	85–100 %	?
Zytologie	81 %	(95,5) ^a

^a geschätzter Wert

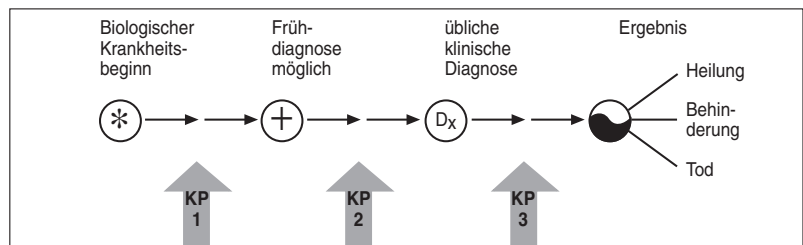


Abbildung 1. Kritische Punkte (KP) im natürlichen Verlauf einer Krankheit (nach Sackett et al. in [2]).

Tabelle 2. Zusammenstellung der Werte aus fünf Untersuchungen zu Prävalenz, Cut-off, Sensitivität und Spezifität und der sich daraus ergebenden positiven prädiktiven Werte. Die positiven prädiktiven Werte wurden in Abhängigkeit von der Prävalenz errechnet: in der drittletzten Spalte entsprechend der jeweils in der Studie gefundenen Prävalenz und in den zwei letzten Spalten entsprechend der in der Literatur mitgeteilten Prävalenzwerte für asymptomatische Frauen.

Autor	n	Prävalenz (%)	Cut-off (mm)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert % für Prävalenz		
						in Studie	0,13 %	0,69 %
<i>Osmers</i> [5]	103	13	> 4	100	51	23	0,27	1,4
<i>Degenhardt</i> [6]	133	28	> 3	86	66	49	0,33	1,7
	137		> 5	65	80	56	0,43	2,2
<i>Granberg</i> [7]	205	9	> 6	100	80	33	0,65	3,4
<i>Nasri</i> [8]	93	6	> 5	100	59	14	0,31	1,7
<i>Schramm</i> [9]	195	15	> 4	62	50	18	0,16	0,9

die Spezifität in der angegebenen Höhe nur geschätzt werden.

Die Prävalenz für ein Endometriumkarzinom liegt bei symptomatischen Frauen (d.h. mit Postmenopausenblutung) zwischen 3,2 und 9,5 %, während sie für asymptomatische Frauen in einer deutlich niedrigeren Spanne zwischen 0,13 bis 0,69 % [3, 4] liegt (Tabelle 2). Die Prävalenz von 0,13 % für ein Endometriumkarzinom bedeutet, dass eine asymptomatische Frau eine Wahrscheinlichkeit von 99,9 % hat, frei von Endometriumkarzinom zu sein. Unterstellt man die für die Zytologie gefundenen Werte der Sensitivität und Spezifität, so ergibt sich nach Vorliegen einer negativen Zytologie die gleiche Wahrscheinlichkeit von 99,9 % (= negativer prädiktiver Wert) für eine asymptomatische Frau, frei von Endometriumkarzinom zu sein. In der gleichen Situation würde ein abklärungsbedürftiges zytologisches Ergebnis nur eine Wahrscheinlichkeit von 2,3 % (= positiver prädiktiver Wert) für das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms erbringen. Eine Empfehlung, diese histologischen oder zytologischen Methoden als allgemeine Screening-Methoden bei allen asymptomatischen Frauen in der Postmenopause periodisch anzuwenden, ist somit wissenschaftlich nicht zu begründen.

Seit einiger Zeit wird die Vaginalsonographie als Screening-Methode zur Erkennung eines Endometriumkarzinoms empfohlen. Dabei kommen unterschiedliche Sonographiekriterien zur Anwendung, wie z.B. Echogenität oder Messung

der Endometriumhöhe. Die Kriterien sind weder standardisiert noch hinsichtlich ihrer Inter- und Intraobserver-Variabilität untersucht worden. Die Ergebnisse stützen sich im Wesentlichen auf symptomatische Patientinnen. Bei asymptomatischen Frauen wurde bisher in den Untersuchungen der Goldstandard (histologischer Befund der fraktionierten Abrasio oder der Hysterektomie) nicht durchgehalten. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse aus fünf Studien [5–9] zusammengestellt mit der Beschränkung auf solche, die sich mit der Messung der Endometriumhöhe befassen. Die Werte der Sensitivität schwanken zwischen 65 und 100 %, die der Spezifität zwischen 43 und 80 %. Die Abschätzung der positiven prädiktiven Werte für asymptomatische Frauen mit einer Prävalenz zwischen 0,13 und 0,69 % liegt zwischen 0,17 und maximal 3,4 %.

Die Empfehlung, bei jeder postmenopausalen, asymptomatischen Frau eine Vaginalsonographie vorzunehmen, ist derzeit wissenschaftlich nicht ausreichend begründet.

Eine neuere Übersichtsarbeit zum Thema Screening und Endometriumkarzinom [10] kommt zum gleichen Schluss, dass ein derartiges Früherkennungsprogramm nicht gerechtfertigt ist. Dies gilt auch für asymptomatische Frauen, die Tamoxifen einnehmen müssen.

Frauen mit dem genetisch bedingten HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)-Syndrom haben ein deutlich erhöhtes Risiko,

auch an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (kumulatives Risiko bis zum 70. Lebensjahr bis zu 39 %). Obwohl es keine Studien gibt, die einen Vorteil für ein jährliches Ultraschall-Screening bei diesen Frauen belegen, sollte dies mit den Betroffenen diskutiert werden, soweit nicht in dieser Situation u. U. sogar die prophylaktische Hysterektomie empfohlen wird. Bezüglich weiterer Informationen zum HNPCC-Syndrom verweisen wir auf das Kapitel „Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ im Manual „Gastrointestinale Tumoren“ (Tumorzentrum München).

Literatur

- 1 Eddy DM (1991) How to think about screening. In: Eddy DM (ed) Common screening tests. American College of Physicians, Philadelphia, pp 1–21
- 2 Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al (1991) Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Little, Brown and Company, Boston Toronto London
- 3 Beaulieu MD (1989) Screening for endometrial cancer: Why it is premature to recommend it. In: Goldbloom RB, Lawrence RS (eds) Preventing disease. Beyond the rhetoric. Springer, New York
- 4 Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WWJ et al (1991) Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 317–322
- 5 Osmer R, Völksen M, Schauer A (1990) Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 335: 1569–1571
- 6 Degenhardt F, Böhmer S, Frisch K et al (1991) Vaginosonographische Endometriumkontrolle in der Postmenopause. *Ultraschall Med* 12: 119–123
- 7 Granberg S, Wikland M, Karlsson B et al (1991) Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 164: 47–52
- 8 Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME et al (1991) The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 470–475
- 9 Schramm T, Kürzl R, Schweighart C et al (1995) Endometriumkarzinom und Vaginalsonographie: Untersuchungen zur diagnostischen Validität. *Geburtsh Frauenheilk* 55: 65–72
- 10 Robertson G (2003) Screening for endometrial cancer. *Med J Aust* 178: 657–659

Prätherapeutische Diagnostik

R. Kürzl

Diagnostische Verfahren, deren Ergebnisse das therapeutische Konzept nicht ändern, sind überflüssig. Ein weiterer wesentlicher Aspekt beim Ordinieren von diagnostischen Tests ist der zu erwartende Zugewinn an Information, der abhängt von den diagnostischen Indizes Sensitivität und Spezifität und von der Prätest-Wahrscheinlichkeit oder Prävalenz der gesuchten pathologischen Veränderung. Im Folgenden werden deshalb, soweit möglich, Werte der Sensitivität und Spezifität angegeben. Damit kann der Kliniker selbst im Zusammenhang mit seiner Einschätzung der Prätest-Wahrscheinlichkeit entscheiden, ob er einen bestimmten Test einsetzen oder auf ihn verzichten will.

Lokale Tumorausbreitung

Gynäkologische Untersuchung
 Sonographie
 Hysteroskopie
 Diagnostische Abrasio
 (Computertomographie)
 (Kernspintomographie)
 (Sonographie der Nieren)
 (Zystoskopie)
 (Rektoskopie)

Ausgangspunkt, die lokale Tumorausbreitung prätherapeutisch einzuschätzen, sind zunächst die gynäkologische Untersuchung, die Hysteroskopie und das histologische Ergebnis der fraktionierten Abrasio.

Der histologische Befund enthält neben der Diagnose Endometriumkarzinom auch Infor-

mationen zum Tumortyp. Werden Behandlungsweisen von bestimmten Tumortypen abhängig gemacht, so sind Überlegungen erforderlich, wie repräsentativ das Abradat für den gesamten Tumor sein kann.

Die Abgrenzung FIGO I und II durch die Histologie der fraktionierten Abrasio ist nur noch bei Patientinnen zulässig, die primär radiologisch behandelt werden sollen. Die FIGO-Regeln zur intraoperativen Klassifizierung des Endometriumkarzinoms in der Revision von 1988 halten fest: »Da das Endometriumkarzinom jetzt chirurgisch klassifiziert wird, sind Verfahren nicht mehr anwendbar, die früher zur Bestimmung der Stadien angewendet wurden, wie etwa der Befund einer fraktionierten Curettage, um Stadium I und Stadium II zu unterscheiden.« [1] Soweit die Sonographie bei nachgewiesenem Endometriumkarzinom präoperativ eingesetzt wird, ist die transvaginale der transabdominalen Methode vorzuziehen. Für die transvaginale sonographische Einschätzung der Myometriuminfiltration [2–4] werden die in Tabelle 1 aufgeführten Kenngrößen mitgeteilt.

Tabelle 1. Sensitivität und Spezifität der Transvaginalsonographie zur Diagnostik der Myometriuminfiltration.

Ref.	n	Cut-off FIGO	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
[3]	15	IC	100	73
[2]	45	IC	86	65
[4]	45	IC	96	65

Tabelle 2. Sensitivität und Spezifität der Kernspintomographie zur Diagnostik der Myometriuminfiltration.

Methode	Ref.	n	Cut-off FIGO	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
T2-weighted	[19]	26	IC	40	90
Gadolinium	[19]	26	IC	80	95
T2-weighted	[2]	42	IC	91	75
T1-, T2-weighted	[3]	15	IC	100	50
T2-weighted	[20]	27	IC	50	91

Die Computertomographie zur Bestimmung der Myometriuminvasion erbrachte in einer Untersuchung an 44 Patientinnen eine Sensitivität von nur 10 % [5].

Tabelle 2 zeigt die für die kernspintomographische Diagnose von Stadium IC, d.h. Myometriuminfiltration > 50 %, relevanten Werte. Eine 2004 publizierte Untersuchung (n = 37) erbrachte insgesamt, d.h. ohne weitere Unterscheidung der verschiedenen Einstellungen, eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 91 % [6].

Die kernspintomographische Untersuchung ist weiterhin nicht als präoperative Routineuntersuchung anzusehen, sondern hat eher Bedeutung für die Planung einer primären Strahlentherapie.

Die Hysteroskopie nimmt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität einen wichtigen Stellenwert ein und ist heute als Standard bei der Abklärung uteriner Blutungsstörungen zu fordern [7]. Darüber hinaus erlaubt sie gezielte Biopsien und ergibt bei der prätherapeutischen Unterscheidung zwischen Stadium FIGO I und FIGO II zuverlässigere Ergebnisse als die fraktionierte Abrasio [8]. Somit ist die Hysteroskopie angezeigt, wenn man aus der Unterscheidung FIGO I und FIGO II therapeutische Konsequenzen ableiten will. Des Weiteren kann die Hysteroskopie hilfreich sein, um widersprüchliche oder unklare Befunde abzuklären, wie z.B. positive Zytologie und negative Histologie oder atypische Endometriumhyperplasie mit fraglichem Übergang in ein Endometriumkarzinom [8].

Ein Ureterstau beim Endometriumkarzinom ist eine Rarität, sollte aber durch Sonographie der Nieren erfassbar sein.

Zystoskopie und Rektoskopie [9] sind nur angezeigt, wenn klinisch der Verdacht auf Blasen- und

Rektumbeteiligung vorliegt (klinische Symptomatik, Palpationsbefund, klinischer Zervixbefall).

Regionäre Lymphknoten

(Computertomographie)
(Kernspintomographie)

Die Prävalenz peripherer Lymphknotenmetastasen wird mit 9 % bei Sampling [10] und mit 15 % bei vollständiger Dissektion [11] angegeben. Die Prävalenz paraaortaler Lymphknotenmetastasen beträgt mit der Sampling-Methode 5 % [10].

Die präoperative Erfassung der Lymphknotenmetastasen durch Computertomographie zeigt folgende Kenngrößen: pelvine Lymphknoten: Sensitivität 70 %, Spezifität 78 %; paraaortale Lymphknoten: Sensitivität 75 %, Spezifität 81 % [12]. Es gilt aber zu berücksichtigen, dass diese Indizes von der Metastasengröße abhängig sind. Für Lymphknotenmetastasen unter 0,5 cm erniedrigt sich die Sensitivität auf 56 % und die Spezifität steigt auf 90 %. Zwei neuere Untersuchungen [5, 13] unterscheiden nicht nach pelviner und paraaortaler Lymphknotenregion. In [13] wird ein Cut-off von 1,5 cm zugrunde gelegt, in [5] werden zum Cut-off keine Angaben gemacht.

Für die Kernspintomographie werden allerdings auch ohne Unterscheidung pelvin versus paraaortal in einer Studie (n = 21) 50 % Sensitivität und 95 % Spezifität bei einem Cut-off von 1 cm angegeben [6].

Damit wird deutlich, dass die Erfassung von pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen durch CT oder NMR zu unsicher ist, um präoperativ über das Belassen oder Entfernen dieser Lymphknoten zu entscheiden.

Fernmetastasen

Lunge

- Röntgen-Thorax
- Computertomographie

Leber

- Sonographie
- (Computertomographie)

Die Prävalenz von Lungenmetastasen bei Primärdiagnose liegt nach den Daten des Tumorzentrums München bei 0,6 % (22/3845). Thorax-Übersicht: Sensitivität 85 %, Spezifität 59 % [12]

Computertomographie: Sensitivität 100 %, Spezifität 95 % [12]

Die Prävalenz von Lebermetastasen bei Primärdiagnose liegt nach den Daten des Tumorzentrums München bei 0,2 % (9/3845). Sonographie: Sensitivität 61 %, Spezifität 80 % [12]

Computertomographie mit Kontrastmittel: Sensitivität 80 %, Spezifität 90 % [12]

Von den sog. Tumormarkern wurde CA-125 untersucht [14–16]. Dabei ergab sich für die präoperative Unterscheidung Stadium I und II

versus höhere Stadien bei einem Cut-off von 35 U/ml eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 98 %. Studien, die auf dieser Unterscheidung ihr therapeutisches Konzept bauen, sind allerdings nicht bekannt. Ähnliches gilt für die Untersuchungen, die an der Höhe des CA-125-Spiegels über die Notwendigkeit der Lymphonodektomie entscheiden wollen [15, 16]. Nach Ansicht der Projektgruppe ist von einer derartigen Anwendung von CA-125-Bestimmungen abzuraten, da es andere und zuverlässigere Methoden gibt, um Stadium I und II gegen höhere Stadien abzugrenzen oder um über die Notwendigkeit einer Lymphonodektomie zu entscheiden.

Anhang

Zur Erleichterung im Umgang mit Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben hat es sich bewährt, diese Werte in einem sog. Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood-Ratio) zusammenzufassen [17]. Aus geschätzter Prätest-Wahrscheinlichkeit und bekanntem Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood-Ratio) können im Nomogramm der Abbildung 1 die Posttest-Wahrscheinlichkeiten abgelesen werden [18].

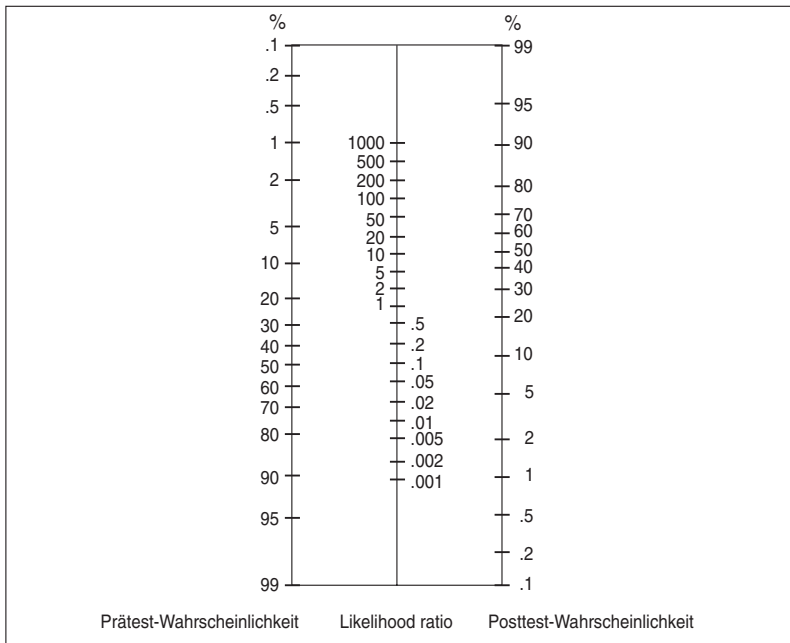


Abbildung 1. Nomogramm zur Bestimmung des prädiktiven Wertes oder der Posttest-Wahrscheinlichkeit nach Fagan [18].

Tabelle 3. Likelihood-Ratio (LH) oder Wahrscheinlichkeitsverhältnis von positiven und negativen Ergebnissen der im vorangehenden Text erwähnten Diagnoseverfahren.

Diagnoseziel	Diagnostische Methode	Cut-off	LH+	LH-	Ref.	
Myometriuminvasion	Sonographie	> 50 %	3,7	0	[3]	
		> 50 %	2,7	0,2	[2]	
		> 50 %	2,7	0,07	[4]	
	CT	> 50 %	21,0	0,9	[5]	
		MNR T2-weighted	> 50 %	4,0	0,7	[19]
		Gadolinium	> 50 %	16,0	0,2	[19]
		T2-weighted	> 50 %	3,6	0,12	[2]
T1-, T2-weighted	> 50 %	2,0	0	[3]		
	T2-weighted	> 50 %	5,6	0,5	[20]	
Pelvine Lk-Metastasen	CT		3,2	0,4	[12]	
Paraaortale Lk-Metastasen	CT		3,9	0,3	[12]	
Lk-Metastasen < 0,5 cm	CT		5,6	0,5	[12]	
Lungenmetastasen	Lungen-Röntgen		2,0	0,2	[12]	
	CT		18,0	0	[12]	
Lebermetastasen	Sonographie		3,0	0,5	[12]	
	CT		8,0	0,2	[12]	

Beispiel:

Geschätzte Prätest-Wahrscheinlichkeit für Lungenmetastasen sei 1 %.

Lungenröntgen ergibt positiven Befund. Die Likelihood-Ratio eines positiven Ergebnisses (LH+) in Tabelle 3 ist mit 2,0 angegeben.

Im Nomogramm ist jetzt auf der Prätest-Skala der Punkt 1 % mit dem Punkt 2,0 auf der Skala mit den Likelihood-Ratios zu verbinden; wo in Verlängerung dieser Geraden die Posttest-Skala geschnitten wird, ist der entsprechende prädiktive Wert abzulesen: er liegt im Beispiel bei ca. 1,8 %.

Damit ist es möglich, jede geschätzte Prätest-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Wahrscheinlichkeitsverhältnis eines positiven oder negativen Ergebnisses in eine Posttest-Wahrscheinlichkeit (= positiver prädiktiver Wert) umzusetzen. So sollte eine Individualisierung von Tumorpatienten auch in der Diagnostik möglich sein.

Literatur

- FIGO (1990) Changes in gynecologic staging by the International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 162: 610–611
- DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S et al (1993) Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: Efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 160: 533–538
- Gordon AN, Fleischer AC und Dudley BS (1989) Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 34: 175–179
- Prömpeler HJ, Madjar H, du Bois A et al (1994) Transvaginal sonography of myometrial invasion depth in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 343–346
- Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC et al (2000) Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 78: 67–70
- Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al (2004) Local-regional staging of endometrial carcinoma: Role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 231: 372–378
- Kimmig R, Hillemanns P, Hepp H (1997) Die diagnostische Hysteroskopie – ein neuer Standard. *Gynäkologe* 30: 384–391
- Kimmig R, Hasbargen U, Hepp H (1993) Hysteroskopisches Staging des Endometriumkarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 53: 433–434
- Monaghan JM (1993) Sigmoidoscopy. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G (eds) *Surgical gynecologic oncology*. Thieme, Stuttgart New York, pp 65
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al (1987) Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 60: 2035–2041

- 11 Lampe B, Kürzl R, Hantschmann P (1994) Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma. *Cancer* 74: 2502–2508
- 12 Kuhns LR, Thornbury JR, Fryback DG (1989) Decision making in imaging. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago
- 13 Connor JP, Andrews JI, Anderson I et al (2000) Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 95: 692–696
- 14 Patsner B, Mann WJ, Cohen H et al (1988) Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 158: 399–402
- 15 Dotters DJ (2000) Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 182: 1328–1334
- 16 Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H et al (2005) Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 86: 28–33
- 17 Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al (1991) Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Little, Brown and Company, Boston Toronto London
- 18 Fagan TJ (1975) Nomogram for Bayes's Theorem. *N Engl J Med* 293: 257
- 19 Yamashita Y, Harada M, Sawada T et al (1993) Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 186: 495–501
- 20 Yazigi R, Cohen J, Munoz AK et al (1989) Magnetic resonance imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 34: 94–97

Histopathologie

J. Diebold, D. Mayr

Die Tumoren und Tumor-ähnlichen Veränderungen des Corpus uteri sollten entsprechend den Richtlinien der WHO [1] klassifiziert werden.

WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri (2003)

1 Epitheliale Tumoren und verwandte Läsionen

1.1 Endometriales Karzinom

- 1.1.1 Endometrioides Adenokarzinom
 - 1.1.1.1 Variante mit Plattenepitheldifferenzierung
 - 1.1.1.2 Villoglanduläre Variante
 - 1.1.1.3 Sekretorische Variante
 - 1.1.1.4 Flimmerepithelzell-Variante

1.1.2 Muzinös

1.1.3 Serös

1.1.4 Klarzellig

1.1.5 Gemischt

1.1.6 Plattenepithelial

1.1.7 Transitionalzellig

1.1.8 Kleinzellig

1.1.9 Undifferenziert

1.2 Endometriale Hyperplasie

1.2.1 Nicht-atypische Hyperplasie

1.2.1.1 Einfach

1.2.1.2 Komplex (adenomatös)

1.2.2 Atypische endometriale Hyperplasie

1.2.2.1 Einfach

1.2.2.2 Komplex

1.3 Endometrialer Polyp

1.4 Tamoxifen-assoziierte Läsionen

2 Mesenchymale Tumoren

2.1 Endometriale Stromatumoren

2.1.1 Endometriales Stromasarkom, „low grade“

2.1.2 Endometrialer Stromaknoten

2.1.3 Undifferenziertes endometriales Stromasarkom

2.2 Tumoren der glatten Muskulatur

2.2.1 Leiomyosarkom

2.2.1.1 Epitheloide Variante

2.2.1.2 Myxoide Variante

2.2.2 Glattmuskulärer Tumor mit unbestimmtem malignem Potenzial

2.2.3 Leiomyom, nicht näher spezifiziert (NOS)

2.2.3.1 Histologische Varianten

2.2.3.1.1 Mitotisch aktive Variante

2.2.3.1.2 Zellreiche Variante

2.2.3.1.3 Hämorrhagisch-zellreiche Variante

2.2.3.1.4 Epitheloide Variante

2.2.3.1.5 Myxoide Variante

2.2.3.1.6 Atypische Variante

2.2.3.1.7 Lipoleiomyom-Variante

2.2.3.2 Wachstumsmuster-Varianten

2.2.3.2.1 Diffuse

Leiomyomatose

2.2.3.2.2 Dissezierende Variante

- 2.2.3.2.3 Intravenöse
Leiomyomatose
- 2.2.3.2.4 Metastasierendes
Leiomyom

- 2.3 *Verschiedene mesenchymale Tumoren*
 - 2.3.1 Gemischte endometrial-stromale
und leiomyomatöse Tumoren
 - 2.3.2 Perivaskulärer
Epitheloidzelltumor
 - 2.3.3 Adenomatoïdtumor
 - 2.3.4 Andere benigne und maligne
mesenchymale Tumoren

3 Gemischte epitheliale und mesenchymale Tumoren

- 3.1 *Karzinosarkom (maligner Müllerscher
Misch tumor, metaplastisches Karzinom)*
- 3.2 *Adenosarkom*
- 3.3 *Karzinofibrom*
- 3.4 *Adenofibrom*
- 3.5 *Adenomyom*
 - 3.5.1 Atypische polyipoide Variante

4 Gestationelle Trophoblasterkrankungen

- 4.1 *Neoplasien des Trophoblast*
 - 4.1.1 Choriokarzinom
 - 4.1.2 Plazentations-assoziiertes Tropho-
blasttumor
 - 4.1.3 Epitheloider Trophoblasttumor
- 4.2 *Schwangerschaftsmolen*
 - 4.2.1 Blasenmole
 - 4.2.1.1 Komplette
 - 4.2.1.2 Partielle
 - 4.2.1.3 Invasive
 - 4.2.1.4 Metastasierende
- 4.3 *Nicht-neoplastische, nicht-molige
Trophoblastläsionen*
 - 4.3.1 Plazentations-assoziiertes Knoten
und Plaque
 - 4.3.2 Überschießende Plazentations-
stelle

5 Verschiedene Tumoren

- 5.1 *Keimstrang-ähnliche Tumoren*
- 5.2 *Neuroektodermale Tumoren*
- 5.3 *Melanotisches Parangliom*
- 5.4 *Keimzelltumoren*
- 5.5 *Andere*

6 Lymphoide und hämatopoetische Tumoren

- 6.1 *Malignes Lymphom (spezifizieren)*
- 6.2 *Leukämie (spezifizieren)*

7 Sekundäre Tumoren

Im Folgenden werden die wichtigsten malignen bzw. differenzialdiagnostisch bedeutsamen Veränderungen näher definiert und kurz erläutert.

Endometrioides Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das aus Drüsen besteht, die normalen Endometriumdrüsen ähneln (Synonym: Typ-I-Endometriumkarzinom).

Für diesen Typ des Endometriumkarzinoms gilt als Empfehlung, dass die drüsige Komponente entsprechend dem Anteil an nicht plattenepithelialen, soliden Tumorarealen graduiert wird:

Grad 1: 5 % oder weniger nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Grad 2: 6–50 % nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Grad 3: > 50 % nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Zusätzlich muss der Nachweis von Kernatypien berücksichtigt werden: 5 % oder weniger solide Tumoranteile, aber stärkergradige Kernatypien entspricht Grad 2; 6–50 % solide Tumoranteile, aber hochgradige Kernatypien entspricht Grad 3.

Muzinöses Endometriumkarzinom

Adenokarzinom mit Tumorzellen, die endozervikalen Zellen ähneln. Eine Infiltration des Corpus uteri durch ein primäres Karzinom der Endozervix muss ausgeschlossen sein.

Seröses Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das ein komplexes papilläres Baumuster mit Mikropapillenbildung und hochgradiger Kernpleomorphie aufweist und häufig Psammomkörper enthält. Dieser Typ gleicht dem serösen Ovarialkarzinom und zeichnet sich durch frühzeitige Metastasierung und schlechte Prognose aus.

Seröse und klarzellige Endometriumkarzinome werden auch als Typ-II-Endometriumkarzinome bezeichnet.

Klarzelliges Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das aus Zellen mit optisch leerem Zytoplasma besteht und ebenfalls die Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung hat.

Endometriale Hyperplasie

Proliferation von endometrialen Drüsen ohne oder mit zytologischen Atypien

Der im deutschen Sprachraum gebräuchliche Begriff der glandulär-zystischen Hyperplasie ist im Wesentlichen dem der einfachen Hyperplasie gleichzusetzen. Die entscheidende biologische Schwelle bei den Endometriumhyperplasien scheint zwischen den Formen ohne und mit zytologischen Atypien zu liegen, da die atypischen Hyperplasien wesentlich häufiger in ein Karzinom übergehen.

Die hochgradige Verschiebung der Relation von Stroma und Epithel zugunsten des Epithels gilt als wichtigstes Kriterium in der Differenzialdiagnose zwischen atypischer Hyperplasie und hoch differenziertem endometrioidem Adenokarzinom. Histologisch sprechen deshalb 1. die Drüsenkonfluenz mit völligem Schwund des Stromas zwischen den Drüsen und/oder 2. die Fibrose des Stromas (Desmoplasie) und/oder 3. Tumornekrosen für ein Karzinom [2].

In den letzten Jahren wurde versucht, die bekannten molekularpathologischen Veränderungen in endometrioiden Karzinomen und ihren Vorläuferveränderungen, z.B. PTEN-Funktionsverlust und KRAS-Mutationen, in Kombination mit morphometrischen Techniken zur Basis einer neuen morphologischen Klassifikation zu machen. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der „endometrialen intraepithelialen Neoplasie“ (EIN) vorgeschlagen. Da nach diesem Konzept nur 79 % der atypischen endometrialen Hyperplasien als „EIN“ identifiziert werden, wurde auch in der neuen WHO-Klassifikation

die Terminologie der Klassifikation von 1994 beibehalten.

Endometriales Stromasarkom, „low grade“

Sarkom, das aus Zellen besteht, die endometrialen Stromazellen ähneln; mit Infiltration des Myometriums und meist mit Gefäßinvasion, dabei manchmal mit Ausdehnung in extrauterine Gefäße.

Endometrialer Stromaknoten

Benigner Tumor aus Zellen, die den endometrialen Stromazellen ähneln; kein infiltratives oder gefäß-invasives Wachstum, Irregularität des Tumorrandes mit fingerförmigen Ausläufern bis maximal 3 mm möglich.

Undifferenziertes endometriales Stromasarkom

Gering differenziertes Sarkom mit hochgradiger zellulärer Atypie, zahlreichen Mitosen und infiltrativem Wachstumsmuster.

Glattmuskuläre Tumoren

Leiomyome, die benigne Neoplasien der glatten Muskelzellen darstellen, sind gelegentlich zellreich, können bizarre Kerne oder ein epitheloides Baumuster erkennen lassen oder eine vermehrte mitotische Aktivität aufweisen (zellreiches, atypisches, epitheloides bzw. mitotisch aktives Leiomyom). In Einzelfällen können sich daher Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber einem Leiomyosarkom ergeben.

Basierend vor allem auf den sorgfältigen Untersuchungen der Gruppe um *Kempson* [3] hat die WHO diagnostische Kriterien vorgelegt, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst sind.

Tabelle 1. Leiomyosarkom: diagnostische Kriterien (WHO).

	„Standard“- Leiomyosarkom	Leiomyosarkom, epitheloide Variante	Leiomyosarkom, myxoide Variante
Histologie	in Bündeln angeordnete Zigarren-förmige Spindelzellen	abgerundete Zellen mit zentralen Kernen und hellem oder eosinophilem Zytoplasma	Spindelzellen in reichlich myxoide Matrix eingelagert
Leiomyosarkom – Kriterien	– Koagulationsnekrosen – bei Fehlen von Tumorzell- nekrosen: diffuse, mittel- bis hochgradige Atypie und ≥ 10 Mitosen/10 HPF – wenn < 10 Mitosen/10 HPF: „atypisches Leiomyom mit geringem Rezidivrisiko“ (Rezidivrisiko $< 2-3\%$)	– Koagulationsnekrosen – bei Fehlen von Tumorzell- nekrosen: diffuse, mittel- bis hochgradige Atypie und ≥ 5 Mitosen/10 HPF	– Koagulationsnekrosen – bei Fehlen von Tumorzell- nekrosen: diffuse, mittel- bis hochgradige Atypie und ≥ 5 Mitosen/10 HPF
Kommentare	– bei Fehlen von Tumorzell- nekrosen und signifikanter Atypie ist eine hohe Mitoserate vereinbar mit einem benignen klinischen Verlauf – wenn die Mitoserate > 15 Mitosen/10 HPF beträgt kann der Begriff „Leiomyom mit vermehrter mitotischer Aktivität (be- grenzte Erfahrung bzgl. des klinischen Verlaufs)“ – bei fokalen mittel- bis hoch- gradigen Atypien: „Leiomy- om mit begrenzter Erfah- rung bzgl. des klinischen Verlaufs“	– epitheloides Muster kann vorgetäuscht sein, wenn glatte Muskelbündel von „Standard“-Leiomyosar- komen quer angeschnitten sind	– die sehr häufige perinodu- läre hydropische Degene- ration sollte hier nicht be- rücksichtigt werden

Glattmuskulärer Tumor mit unbestimmtem malignem Potenzial

Leiomyomatöser Tumor, der nach den etablierten Kriterien nicht verlässlich als benigne oder maligne klassifiziert werden kann.

Karzinosarkom (maligner Müller'scher Misch tumor, metaplastisches Karzinom)

Maligner Tumor mit Karzinom- und Sarkomanteilen, der Sarkomanteil kann heterologe Anteile (mit Gewebetypen, die normalerweise

nicht im Uterus vorkommen, z.B. Knorpel oder Skelettmuskulatur) oder homologe Anteile (mit mesenchymalen Gewebetypen, die normalerweise im Uterus existieren) enthalten. Die Karzinomkomponente entspricht zumeist einem endometrioiden oder nicht-endometrioiden, z.B. serösen, Adenokarzinom. Molekularpathologische, immunhistochemische und klinische Befunde haben gezeigt, dass maligne Müller'sche Misch tumoren keine echten Misch tumoren darstellen, sondern als besonders aggressive Karzinomvarianten zu interpretieren sind.

Adenosarkom

Im Unterschied zum Adenofibrom zeigt die Stromakomponente erhöhten Zellreichtum, Atypien und Mitosen. Adenosarkome mit mehr als 20 % sarkomatösem Anteil haben ein erhöhtes Risiko für Rezidiv und Metastasierung.

Adenofibrom

Benigner Tumor des Endometriums, der „Müller’sches“ Epithel und fibroblastisches oder endometriales Stroma enthält.

Literatur

- 1 Tavassoli FA, Devilee P eds (2003) WHO Classification of tumours: Tumours of the breast and female genital organs, 4: Tumours of the uterine corpus. IARC Press, Lyon
- 2 Silverberg SG, Kurman RJ (1992) Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
- 3 Hendrickson MR, Lomgacre TA, Kempson RL (1999) The uterine corpus. In: Sternberg S (eds) Diagnostic surgical pathology, 3. ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia

Stadieneinteilung der Karzinome und Sarkome des Uterus

C. Dannecker, R. Kürzl

1988 führte die FIGO die chirurgische Stadieneinteilung ein, deren Basis die intraoperative und histopathologische Befundung ist. Bei der TNM-Klassifikation wird dann vor die jeweiligen Buchstaben ein „p“ (für pathologisch) gesetzt (pT pN pM). Um eine valide Aussage über den Lymphknotenstatus treffen zu können, wird üblicherweise eine histopathologische Untersuchung von mindestens zehn Lymphknoten gefordert. Die Ausdehnung des Tumors sowie das

Grading (siehe Kapitel Histopathologie) wird histologisch verifiziert. Die ältere klinische Stadieneinteilung der FIGO von 1971 findet nur noch bei Patientinnen Anwendung, welche einer primären Strahlentherapie zugeführt werden. In diesem Fall findet ein „c“ (für clinical) Anwendung (cT cN cM).

Die Klassifikation der Sarkome erfolgt chirurgisch und entspricht der der Karzinome.

Endometriumkarzinom

Tabelle 1. Chirurgische (intraoperative) und pathologische Tumorklassifikation.

TNM	FIGO	Definition
(p)T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
(p)T1b	IB	Tumor infiltrierte innere Hälfte des Myometriums
(p)T1c	IC	Tumor infiltrierte weiter als in die innere Hälfte des Myometriums
(p)T2	II	Tumor infiltrierte Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
(p)T2a	IIA	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix
(p)T3 und/oder (p)N1	III	lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in (p)T3a,b, (p)N1 und FIGO IIIA; B; C beschrieben
(p)T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
(p)T3b	IIIB	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)N0		keine Lymphknoten nachweisbar
(p)N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
(p)T4	IVA	Tumor infiltrierte Blasen- und/oder Darmschleimhaut
		Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in Leistenlymphknoten und/oder anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen)

Tabelle 2. Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation (nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung).

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Cavum uteri 8 cm oder weniger in der Länge
T1b	IB	Cavum uteri mehr als 8 cm in der Länge
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aus, verbleibt aber innerhalb des kleinen Beckens
T4	IVA	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
		Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
M1	IVB	Fernmetastasen

Literatur

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) annual report on the results of

treatment in gynecological cancer (2003). Int J Gynaecol Obstet 83 (suppl 1): ix–xxii, 1–229

Behandlung der Endometriumhyperplasien

C. Dannecker, R. Ochsenkühn

Bei der Behandlung der Hyperplasien des Endometriums sind der Typ der Hyperplasie (einfach versus komplex, mit oder ohne Atypien) und die Lebenssituation der betroffenen Frau (Menopausenstatus, Familienplanung) zu berücksichtigen. Die Diagnose einer Endometriumhyperplasie ergibt sich in der Regel aufgrund der Abklärung einer dysfunktionellen oder postmenopausalen Blutung. Die verschiedenen Typen der Endometriumhyperplasien sind mit unterschiedlichem Progressionsrisiko zum Endometriumkarzinom assoziiert (Tabelle 1) [1]. Das Spektrum der Behandlung reicht deshalb vom abwartenden Beobachten bis hin zur Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie.

Einfache Hyperplasie (früher: glandulär-zystisch) ohne Atypien

Bei Vorliegen einer einfachen Hyperplasie ohne Atypien ist in der Regel ein abwartendes Beobachten ausreichend. Alternativ kann auch sofort mit einer Gestagentherapie begonnen werden (MPA 10 mg/Tag vom 12. bis zum 25. Zyklustag über drei bis sechs Monate) [2]. Bestehen Hinweise auf eine endogene, nicht antagonisierte Östrogensekretion, ist die Ursache abzuklären und entsprechend zu beraten bzw. zu therapieren. Bei chronischer Anovulation in der Prämenopause (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 dysfunktionellen Blutungen indiziert. Zeigt sich erneut eine einfache Hyperplasie, 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]. Zur Therapie und Prävention einer erneuten Hyperplasie bietet sich zudem die Anwendung eines Levonorgestrelhaltigen Intrauterinpessars (Mirena®) an [4–6].

Komplexe Hyperplasie (früher: adenomatös) ohne Atypien

Die komplexe Hyperplasie ohne Atypien wird ähnlich behandelt wie die einfache Hyperplasie ohne Atypien. Eine Gestagentherapie nach den oben genannten Schemata ist jedoch grundsätzlich indiziert. Möglich ist aber auch die höher dosierte Gestagentherapie, wie im nachfolgenden Textabschnitt beschrieben. Bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine systemische Gestagentherapie kann ein Versuch mit einer Gestagenhaltigen Spirale in Betracht kommen [5, 6]. Eine Kontrollhysteroskopie mit Abrasio ist nach Beendigung der medikamentösen Therapie angezeigt. Bei Persistenz der Hyperplasie soll eine Wiederholung der Therapie durchgeführt werden. Bei peri- oder postmenopausalen Frauen bzw. bei abgeschlossener Familienplanung wird man trotz des geringen Risikos für ein

Tabelle 1. 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)
Komplex, mit Atypien	35	20 (57)	5 (14)	10 (29)

Endometriumkarzinom die Hysterektomie als Therapieoption mit den Betroffenen diskutieren.

Einfache oder komplexe Hyperplasie mit Atypie

Bei Vorliegen einer endometrialen Hyperplasie mit Atypien ist in der Regel eine Hysterektomie (vaginal oder abdominal, mit oder ohne Adnexektomie) indiziert. Der Grund für diese Empfehlung liegt im hohen Karzinomrisiko [1, 7] (Tabelle 1). Bei prämenopausalen Frauen kann nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und Präferenzen (insbesondere bei noch bestehendem Kinderwunsch) eine Gestagenbehandlung mit nachfolgender Kontrollhysteroskopie und Abrasio eingeleitet werden. Folgende Therapieoptionen werden beschrieben: 2–4 × 40 mg Mestrolacetat pro Tag [8], 100 mg MPA/Tag [9] oder auch 500 mg Medroxyprogesteronacetat i.m. 2 × pro Woche (über drei Monate) [10]. Die Zeiträume für die Therapie schwanken von sechs Wochen über drei Monate bis zu 12 Monaten. In einer Studie betrug die Ansprechrate (Regression zu normalem Endometrium) bei Frauen unter 40 Jahren nach drei bis 12 Monaten Therapiedauer 96 % [8]. Bei Frauen mit Kontraindikationen für eine systemische Gestagen-therapie ist ein Versuch mit einer Gestagenhaltigen Spirale denkbar [4]. Sowohl in der präwie in der postmenopausalen Situation ist der Therapieeffekt ggf. über serielle Hysteroskopien zu kontrollieren.

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 Fert* 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 (suppl 1): 23–27
- 10 Lindahl B, Willen R (1991) Endometrial hyperplasia. Clinico-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

Fertilitätserhaltende Therapie des invasiven Endometriumkarzinoms

B. Löhrs, G. Debus, Ch. Dannecker

In der Gruppe der Frauen mit Endometriumkarzinom finden sich Frauen unter 40 Jahren mit 3 bis 5 % [1] relativ selten. Nach Berechnungen aus dem Tumorzentrum München ergibt dies eine Inzidenz von ca. 1 %.

Meist handelt es sich hierbei um hoch differenzierte Karzinome mit guter Prognose [2–4], die häufig auf dem Boden einer nicht antagonisierten dauerhaften Östrogenstimulation entstehen. Bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen, z. B. beim polyzystischen Ovarsyndrom finden sich diese Tumoren gehäuft.

Bei Patientinnen aus HNPCC-Familien mit Mutationen in den MSH2- und MLH1-Genen (DNA-Mismatch-Reparaturgene) beträgt die Inzidenz für ein Endometriumkarzinom vor dem 50. Lebensjahr 20–25 %, verglichen mit 0,2 % in der Normalbevölkerung [5].

Aufgrund der Genese durch Östrogenstimulation ist ggf. bei einer ausgewählten Patientinnengruppe mit Kinderwunsch abweichend von der Standardtherapie Hysterektomie und Adnexektomie ein hormoneller Therapieansatz im Sinne einer Fertilitätserhaltung möglich [1, 6].

Prätherapeutische Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamneseerhebung und sorgfältigen gynäkologischen Befunderhebung ist bei Patientinnen, die eine fertilitätserhaltende Therapie erwägen, eine Hysteroskopie und fraktionierte Kürettage [7] mit konsekutiver Beurteilung der Histologie in einem pathologischem Zentrum als Standard zu fordern [8]. Zur

Beurteilung der myometranen Eindringtiefe scheint eine MRT mit Kontrastmittel nach einer Metaanalyse von *Frei et al.* [9] im Vergleich mit CT und Ultraschall aussagekräftiger.

Konservative Therapieansätze

Mittlerweile wurden Therapieversuche mit den verschiedensten Gestagenderivaten und anderen endokrinen Substanzen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium I und II und dem Wunsch der Fertilitätserhaltung durchgeführt.

Bokhman et al. [10] konnten bei der Therapie mit Oxyprogesteronacetat in einer Dosierung von 500 mg täglich eine deutliche Abhängigkeit der Regression der behandelten Endometriumkarzinome vom histopathologischen Differenzierungsgrad der Tumoren feststellen. So regredierten nur 6 % der Fälle mit mäßig bis schlecht differenzierten Karzinomen im Vergleich zu 24 % Regression bei den gut differenzierten Tumoren.

Einige Gruppen wendeten Medroxyprogesteronacetat (MPA) in Dosierungen von 100–800 mg/Tag für eine Dauer von vier bis 14 Monaten [11, 12] an, andere Autoren verwendeten Megestrolacetat in Dosen von 40–160 mg/Tag [4, 13, 14]. Die Remissionsraten waren in allen mit Gestagenderivaten therapierten Patientengruppen ähnlich.

In Einzelfallberichten werden auch Tamoxifen in Kombination mit Gestagenen [15] und die Anwendung von intrauterinen Gestagenen [16, 17] oder GnRH-Agonisten [1] beschrieben.

In der 2003 publizierte Arbeit von *Gotlieb et al.* [18] wurden alle relevanten Veröffentlichungen zur konservativen Therapie des Endometriumkarzinoms bei Patientinnen mit Kinderwunsch diskutiert. Die eigenen 13 Patientinnen waren mit Gestagenen behandelt worden. Bei einem mittleren Follow-up von 82 Monaten zeigten sich bei sechs Patientinnen Rezidive, von denen wiederum vier erfolgreich konservativ behandelt wurden. Keine der Patientinnen verstarb.

Fazit

Obschon die operative Therapie auch bei jungen Patientinnen als Standard anzusehen ist, kann nach den vorliegenden Daten in Einzelfällen ein konservativer Therapieversuch durchgeführt werden, ohne die Prognose dieser Patientinnen zu verschlechtern [18].

Voraussetzung für die konservative Therapie ist eine sorgfältige Aufklärung der Patientin. Die Therapie sollte ausschließlich in spezialisierten Zentren erfolgen und lediglich bei hoch differenzierten, auf das Corpus uteri beschränkten Karzinomen ohne myometrane Infiltration vorgenommen werden.

Eine Dosierung von 200 mg MPA/die bis zum Nachweis der Tumorfreiheit scheint ausreichend, da höhere Dosen lediglich eine Zunahme der Nebenwirkungen verursachen. Nach drei Monaten sollten eine Kontrollhysteroskopie und eine Abrasio erfolgen. Bei erfolgreicher Therapie sollte möglichst zügig eine Schwangerschaft – eventuell unter Zuhilfenahme der assistierten Reproduktion angestrebt werden. Bei Persistenz des Karzinoms können weitere Therapiezyklen angeschlossen werden [6, 12, 13, 19].

Nach Abschluss der Familienplanung sollte die endgültige operative Therapie durchgeführt werden, obwohl die meisten Remissionen nach konservativer Therapie von Dauer zu sein scheinen [4, 12, 18, 20].

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(6): 1315–1324
- 2 Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG (1986) Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 68(6): 741–745
- 3 Gallup DG, Stock RJ (1984) Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 64(3): 417–420
- 4 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
- 5 Aarnio M et al (1999) Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81(2): 214–218
- 6 Benschushan A (2004) Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 117(2): 132–137
- 7 Donnez JN, Smets M, Squifflet M (2001) Hysteroscopy in the diagnosis of specific disorders. In: Donnez JNM (ed) *An atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy*. The Parthenon Publishing Group, New York, pp 403–408
- 8 Kendall BS et al (1998) Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22(8): 1012–1019
- 9 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(2): 444–449
- 10 Bokhman JV et al (1981) Adjuvant hormone therapy of primary endometrial carcinoma with oxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 11(3): 371–378
- 11 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(1): 39–48
- 12 Kimmig R et al (1995) Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 58(2): 255–257
- 13 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(3): 569–572
- 14 Sardi J et al (1998) Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 19(6): 565–568
- 15 Lai CH et al (1994) Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for

- endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 101(6): 547–549
- 16 Dhar KK et al (2005) Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 97(3): 924–927
- 17 Montz FJ et al (2002) Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 186(4): 651–657
- 18 Gotlieb WH et al (2003) Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 102(4): 718–725
- 19 Pinto AB et al (2001) Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril* 76(4): 826–829
- 20 Mitsushita J et al (2000) Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 79(1): 129–132

Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

M. Kolben, C. Höß, E. Oberlechner, A. Burges

Die operative Therapie ist als Methode der Wahl anzusehen, wobei die Überlegenheit gegenüber der Strahlentherapie nur durch retrospektive Analysen (Evidenz-Level 2–3) und nicht durch prospektiv-randomisierte Studien belegt ist [1].

Die Vorteile der operativen Behandlung liegen darüber hinaus in der besseren Erfassung von Prognosefaktoren durch die intraoperativ mögliche Klassifikation und durch die histologische Aufarbeitung. Aus den Prognosefaktoren wird im Allgemeinen die Indikation für das Ausmaß der Primär- und Anschlussbehandlung abgeleitet. Ferner bleibt für den Fall eines Rezidivs die Option der Strahlentherapie erhalten.

Allgemeines

Laparotomie

- Zugang über untere mediane Laparotomie oder Pfannenstielquerschnitt¹
- Spülzytologie aus dem Douglas'schen Raum
- Inspektion und Palpation der Bauchhöhle: Beckenorgane (Adnexbefall, Übergreifen auf Nachbarorgane des Uterus), pelvine und paraaortale Lymphknoten, Netz, Leber, Zwerchfell und Peritoneum

- Fassen des Uterus mit geraden stumpfen Klemmen, die die Adnexabgänge zusammen mit den Ligg. rotunda erfassen
- Beurteilung der Invasionstiefe und ggf. des Zervixbefalls durch Gefrierschnittuntersuchung, sofern für das weitere operative Vorgehen relevant

Falls keine Lymphonodektomie erfolgen soll, ist auch ein vaginales Vorgehen möglich (Hysterektomie und Adnektomie). Obwohl einige Autoren die Gleichwertigkeit dieses Vorgehens im Vergleich zur abdominalen Operation beschreiben [2, 3], ist zu beachten, dass bei klinisch diagnostiziertem Stadium FIGO I im Rahmen der Laparotomie in bis zu 6 % extrauterine intraperitoneale Metastasen gefunden werden können [4]. Daher sollte der vaginale Zugang auf Ausnahmesituationen beschränkt bleiben, die ein abdominales Vorgehen nicht ratsam erscheinen lassen (Adipositas permagna, andere internistische Risiken).

Zunehmend findet auch die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) mit Adnektomie und laparoskopischer Lymphonodektomie Anwendung [5, 6]. Wenngleich in der Hand des Geübten dieses Vorgehen einige Vorteile zu haben scheint (weniger Komplikationen, kürzere Hospitalisierung, auch bei adipösen und alten Patientinnen machbar) [7, 8], berichten andere über höhere Kosten der minimal-invasiven im Vergleich zur offenen Chirurgie [9]. Eine der wenigen prospektiv-randomisierten Studien zu diesem Thema ergab im Vergleich zur Laparotomie eine niedrigere perioperative Morbidität bei

¹ Der Pfannenstielquerschnitt sollte nur dann gewählt werden, wenn von vornherein die Erweiterung der Operation zur paraaortalen Lymphonodektomie ausgeschlossen wird. Ansonsten ermöglicht die mediane Laparotomie eine bessere Übersicht und kann – wenn nötig – auch nach kranial erweitert werden.

der LAVH [10]. Bislang gibt es zur Gleichwertigkeit der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten nur wenig Daten. In einer retrospektiven Studie zeigte *Magrina* bei laparoskopisch lymphadenektomierten und vaginal oder laparoskopisch hysterektomierten Patientinnen im Stadium I eine Fünfjahres-Rezidivrate von 4,9 % und eine Fünfjahres-Überlebensrate von 94,7 %, vergleichbar mit den Ergebnissen der offenen Chirurgie [11]. Mehrere andere Autoren fanden ebenfalls keine Unterschiede zwischen endoskopischer und offener Chirurgie hinsichtlich der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens [12–14]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich dieser beiden Zugangswege wird derzeit von der GOG (Gynecologic Oncology Group) durchgeführt.

Die Alkohol-Desinfektion der Vagina präoperativ und des vaginalen Absetzungsrandes intraoperativ soll die Ausbildung von Impfmastasen am Scheidenabschluss verhindern. Der Erfolg dieser Maßnahme wurde durch keine Studie nachgewiesen. Da jedoch die Entstehung der Scheidenabschlussmetastasen eher lymphatisch und nicht durch intraoperative Tumorzellimplantation bedingt zu sein scheint [1], ist zumindest die präoperative Alkohol-Desinfektion der Scheide in Frage zu stellen.

Die Beurteilung der intraabdominellen Tumorausbreitung durch Inspektion und Palpation dient zunächst der intraoperativen Klassifizierung und kann dann auch zu therapeutischen Konsequenzen führen. Für die makroskopische Beurteilung des Adnexbefalls liegt die Sensitivität bei 37 % und die Spezifität bei 90 % [15]. Für das klinische Stadium I wird die Häufigkeit von Ovarialmetastasen bzw. synchron auftretenden Ovarialkarzinomen mit ca. 5 % angegeben, wobei die Zahlen zwischen 2 % und 11 % liegen [1, 16]. Nach *Takehima* sind derartige Ovarialmalignome in 18 % kleiner als 2 mm [16], sodass die intraoperative makroskopische Beurteilung der Adnexe nicht ausreichend sicher ist. *Gitsch* fand bei jüngeren Patientinnen (< 45 Jahre) signifikant häufiger gleichzeitig bestehende Ovarialmalignome als bei postmenopausalen Patientinnen mit Endometriumkarzinom [17]. Die beidseitige Adnektomie gehört daher zur Stan-

dardtherapie des Endometriumkarzinoms. Nur in Ausnahmefällen (z.B. Wunsch nach Erhalt der Adnexe bei sehr junger Patientin) ist – nach entsprechender Aufklärung über das Risiko eines unerkannten Adnexbefalls – der Verzicht auf diese Maßnahme zu rechtfertigen.

Das Fassen des Uterus mit stumpfen Klemmen soll eine prinzipiell mögliche Aussaat von Tumorzellen durch traumatisierendes Anhaften im Korpusbereich verhindern. Ob durch die Unterbindung der Tubenenden eine zusätzliche Reduktion der Tumorzellausbreitung erreicht werden kann, ist nicht belegt.

Die routinemäßige Mitnahme einer Scheidenmanschette (bis hin zur Resektion des oberen Scheidendrittels) wurde früher von einigen Autoren empfohlen, obwohl der Sinn dieser operativen Erweiterung der Radikalität durch keine Studie gezeigt worden ist. Nachgewiesenermaßen wird die Rate von Scheidenabschlussrezidiven durch die häufig angewandte postoperative Kontaktbestrahlung gesenkt [1, 18]. Die Resektion einer Scheidenmanschette erscheint daher entbehrlich [19].

Der histologische Subtyp eines serös-papillären und klarzelligen Endometriumkarzinoms zeigt nicht nur fast regelmäßig Lymphknotenmetastasen, sondern auch oftmals eine dem Ovarialkarzinom sehr ähnliche intraperitoneale Ausbreitungsform. Daher wird hier zusätzlich die Omentektomie empfohlen [20].

Für die makroskopische Beurteilung der Myometriuminfiltration (mehr oder weniger als 50 % befallen) beträgt die Sensitivität 53 % und die Spezifität 91 % [15]. Bei zusätzlicher Anwendung intraoperativer Gefrierschnittuntersuchungen steigt die Sensitivität auf 87 % und die Spezifität auf 99 % [21]. Andere Autoren finden hinsichtlich Grading und Invasionstiefe eine schlechte Korrelation zwischen dem Gefrierschnittergebnis und dem Befund des Paraffinschnitts und empfehlen daher grundsätzlich die Durchführung einer Lymphonodektomie [22]. Für die makroskopische Beurteilung des Zervixbefalls beträgt die Sensitivität 48 % und die Spezifität 96 % [15]. *Shim* berichtet, dass eine korrekte Vorhersage prognostisch ungünstiger Pa-

parameter durch Gefrierschnittuntersuchung nur in 6,5 % seiner FIGO I- und II-Fälle nicht möglich war [23]. Angesichts dieser Ergebnisse erscheint die makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe und des Zervixbefalls durch den Operateur nicht ausreichend genau und sollte daher durch die Gefrierschnittuntersuchung ersetzt werden.

Risiko einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung

Die Abschätzung des Risikos einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung ist zur Zeit immer noch Gegenstand zahlreicher Kontroversen, die im Wesentlichen zwei Problembereiche betreffen:

1. Welche Prognosefaktoren sprechen für, welche gegen einen Lymphknotenbefall?
2. Hat die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie einen therapeutischen Nutzen? Wenn ja: ist er dem der postoperativen Bestrahlung gleichwertig oder überlegen?

Als Prognosefaktoren für Lymphknotenbefall gelten z.B. Myometriuminfiltration, histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Lymphangiogenese, Adnexbeteiligung und Zervixbefall. Unterschiedliche Kombinationen dieser Faktoren sind mit verschiedenen hohen Wahrscheinlichkeiten einer Lymphknotenmetastasierung verknüpft [24].

Table 1. Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in verschiedenen (klinischen) Stadien [1, 4, 25–27].

	Lymphknotenmetastasen (%)	
	pelvin	paraaortal
FIGO I	8,2–18,7	2,5–14,6
FIGO I G1	2–5,5	1
FIGO I G2	9–10	5
FIGO I G3	18–35	30
FIGO IA	1	keine Angaben
FIGO IA,B G1	3	keine Angaben
FIGO IB G2,3	9	4
FIGO IC G1,2,3	18	15,7
FIGO II	29,4–41	15,7–30
FIGO III	66,7	33,3
FIGO III/IV	43,8	

Die in der Literatur [1, 4, 25–27] angegebene Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in verschiedenen (klinischen) Stadien zeigt Tabelle 1 (Angaben in %).

Im Rahmen einer multizentrischen Analyse fand *Creasman* [28] höhere Raten an pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen im klinischen Stadium I (5,3 % bei Stadium IA G1 bis zu 34 % bei Stadium Ic G3).

Da zudem die FIGO seit 1988 zur Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms eine Lymphonodektomie fordert, sollte diese grundsätzlich bei jeder Patientin vorgenommen werden. Falls in den nachfolgend angeführten Stadien auf die pelvine Lymphonodektomie verzichtet wird, sollte hierfür eine stichhaltige Begründung angeführt werden [5, 18, 20, 26, 29–31]:

- Stadium FIGO IB G2 und G3
- Stadium FIGO IC
- Stadium FIGO II
- Stadium FIGO III (falls resektabel)

Zudem wird die Lymphonodektomie bei histologischen Subtypen empfohlen, die mit einem erhöhten Risiko für lymphogene Metastasierung einhergehen (serös-papilläre und klarzellige Karzinome) [5, 20].

Aufgrund der Häufigkeit des paraaortalen Lymphknotenbefalls sollte im Falle einer Indikation zur pelvinen Lymphknotenentfernung auch eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Angesichts der Zunahme der Morbidität durch diese Operationserweiterung wird in praxi jedoch die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie noch wesentlich strenger gestellt werden müssen. Diese sollte jedoch vorgenommen werden, wenn makroskopische Auffälligkeiten einen Befall wahrscheinlich machen oder wenn pelvine Lymphknotenmetastasen vorliegen (Gefrierschnittuntersuchung), da dann das Risiko einer paraaortalen Metastasierung 38–66 % beträgt [4, 26, 32]. Dagegen sind paraaortale Lymphknotenmetastasen selten (0,9–2 %), wenn die pelvinen Lymphknoten tumorfrei sind [1, 26, 32, 33]. Können pelvine Lymphknotenmetastasen intraoperativ nicht ausgeschlossen werden, sollte eine para-

aortale Lymphonodektomie in den Stadien IB (G3), IC und höher erwogen werden.

Der therapeutische Nutzen der Lymphonodektomie ist bislang (noch) nicht durch prospektive Studien belegt und wird daher in der Literatur auch sehr kontrovers diskutiert [18, 25, 26, 34–38]. Dennoch scheinen die Ergebnisse einiger retrospektiver Analysen für diese Maßnahme zu sprechen [30, 39, 40]. *Kilgore* beschreibt in seinem Kollektiv (n = 649) signifikant bessere Überlebensraten in der Gruppe mit Lymphonodektomie im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung sogar dann, wenn letztere zusätzlich eine postoperative Beckenbestrahlung erhielten [41]. *Mohan* findet bei 159 Patientinnen im Stadium FIGO I nach kompletter Lymphonodektomie (im Mittel 33 Lymphknoten) eine Überlebensrate von 98 % nach 15 Jahren und nur in 4,4 % Rezidive [31]. Die von ihm angegebenen Überlebensraten nach alleiniger operativer Therapie sind um ca. 10 % besser, als die Zahlen anderer Autoren, die keine Lymphonodektomie, dafür aber eine postoperative Beckenbestrahlung durchführten. Interessanterweise hatten Differenzierungsgrad und Invasionstiefe nach kompletter Lymphonodektomie keine prädiktive Bedeutung für ein Rezidiv. Möglicherweise kann im Falle von prognostisch ungünstigen histologischen Kriterien bei negativen Lymphknoten auf eine adjuvante perkutane Radiotherapie verzichtet werden [18, 42, 43].

Die Mehrzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hat eine gute Prognose; *Boronow* schätzt, dass in 75 % der Fälle ein geringes („negligible“) Risiko für Lymphknotenmetastasen und in 25 % ein substanzielles Risiko vorliegt [44]. Die Komplikationsraten nach abdominaler Hysterektomie und Adnektomie liegen bei etwa 1–6 %, mit zusätzlicher Lymphonodektomie bei 7–20 %, wobei im Kollektiv mit der höchsten Rate von 20 % lediglich 6 % ernste Komplikationen auftraten [5, 25, 31, 34, 45]. Hohes Alter und ernsthafte Nebenerkrankungen sind im Kollektiv der Patientinnen mit Endometriumkarzinom häufig zu finden und stellen in vielen Fällen ein Selektionskriterium für die Indikation zur Lymphonodektomie und deren Radikalität dar [45]. Allerdings kann bei ausreichender operativer Erfahrung die Lymphonodektomie auch bei

älteren und adipösen Patientinnen mit vertretbarer Morbidität und Mortalität vorgenommen werden [46, 47]. Die Problematik einer selektiven Lymphonodektomie („sampling“) liegt neben der verminderten Aussagekraft über den Nodalstatus auch darin, dass bis zu 39 % aller Lymphknotenmetastasen kleiner als 2 mm sind und daher ein Befall nur in 10–31 % makroskopisch verifiziert werden kann [26].

Die oftmals vorliegende Ko-Morbidität der meist älteren Patientinnen erfordert stets ein Abwägen zwischen dem (potenziellen) Nutzen und den möglichen Nachteilen der Lymphonodektomie für die betroffene Patientin.

Die Sentinel-Lymphonodektomie scheint mehreren Studien zu Folge auch bei Endometriumkarzinom anwendbar zu sein [48–51]. Allerdings wurde das Verfahren bislang nur an kleinen Kollektiven angewendet (zehn bis 28 Patientinnen) und sollte daher vorerst nur im Rahmen von Studien evaluiert werden.

Operatives Vorgehen

FIGO Stadium I

IA G1, G2, G3

IB G1

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, evtl. pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

IB G2, G3

IC G1, G2, G3

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

FIGO Stadium II

IIA

IIB

abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

Die einfache abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits scheint bei Zervixbefall ausreichend zu sein. Insbesondere in der älteren

Literatur wurde oftmals die radikale Hysterektomie gefordert [1], wobei diese Empfehlung wohl lediglich auf der angenommenen Analogie zur Behandlung des Zervixkarzinoms beruhte. Eine Untersuchung aus der Grazer Universitätsfrauenklinik zeigte lediglich bei zwei von 16 Patientinnen mit Zervixbefall eine parametranne Ausbreitung [52]. Während in mehreren retrospektiven Studien gezeigt werden konnte, dass die radikale Hysterektomie bezüglich Rezidiv- und Überlebensraten keine Vorteile gegenüber der einfachen Hysterektomie erbringt [53, 54], fanden andere Autoren Vorteile des radikalen Vorgehens [55–58]. Aufgrund der deutlich höheren Morbidität der radikalen Hysterektomie sollte unserer Meinung nach die radikale Operation solange nur in Ausnahmefällen vorgenommen werden (z. B. bei ausgedehntem Zervixbefall, um eine tumorfreie Resektion zu ermöglichen, oder falls eine Unterscheidung zum primären Zervixkarzinom nicht möglich ist und eine „Untertherapie“ vermieden werden soll), bis die Vorteile dieser Maßnahme durch prospektive Studien sicher nachgewiesen sind [27, 59].

FIGO Stadium III

IIIA

abdominale, ggf. radikale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

Bei Befall der Uterusserosa und/oder der Adnexe ist die einfache abdominale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits lokal ausreichend. Bei Ausbreitung im kleinen Becken (z.B. Parametrienbefall) muss ggf. die Radikalität des Eingriffs erhöht werden, um Tumorfreiheit zu erlangen. Die primäre Radiotherapie ist vorzuziehen, wenn der Tumor die Beckenwand erreicht. Die Indikation zur Lymphonodektomie ergibt sich aus dem häufigen Befall pelviner Lymphknoten (32 %) bei Ovarialmetastasen [16].

Die therapeutischen Konsequenzen aus der postoperativ erlangten Kenntnis einer positiven Peritonealzytologie sind unklar. Viele Patientinnen erhalten aufgrund dieses Befundes allein keine zusätzliche adjuvante Therapie. Dies scheint gerechtfertigt, da nicht alle Autoren eine Prognoseverschlechterung bei Patientinnen fin-

den, die eine positive Zytologie haben, wenn der Tumor auf den Uterus beschränkt bleibt [60]. Die therapeutische Wertigkeit verschiedener adjuvanter Maßnahmen (³²P intraperitoneal, Gestagene, Ganzabdomenbestrahlung) ist bislang nur retrospektiv untersucht worden und gilt nicht als gesichert [5, 34, 61–63].

III B

abdominale, ggf. radikale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, partielle, ggf. komplette Kolpektomie, pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie

Bezüglich der Radikalität der Hysterektomie gilt analog das bei Stadium IIIA Gesagte. Abhängig von der vaginalen Tumorausdehnung sollte die partielle oder komplette Kolpektomie erfolgen. Um bei tiefer Infiltration ausreichend breite tumorfreie Resektionsränder zu erreichen, sind u. U. auch Eingriffe an Blase und/oder Darm erforderlich.

III C

abdominale, ggf. radikale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Bei metastatischem Befall sollte neben der pelvinen auch die paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen werden. Die Resektion makroskopisch als tumorinfiltriert identifizierter Lymphknoten scheint die Überlebensraten der Patientinnen zu verbessern [64].

FIGO Stadium IV

IVA

pelvine, ggf. paraaortale Lymphonodektomie, vordere und/oder hintere Exenteration

Bei isoliertem Befall von Blase und/oder Rektum und bei gegebener Operabilität wird wohl nur in ausgewählten Fällen diese Form der radikalen Tumor Chirurgie zum Einsatz kommen.

IVB

wenn erforderlich: palliative Chirurgie

Die sehr seltenen Fälle eines Stadium FIGO IVB sind – wenn überhaupt – nur mit kombi-

niertem Einsatz unterschiedlicher Therapiemodalitäten (Operation, Bestrahlung, Gestagene, Zytostatika) palliativ zu behandeln. Ausnahmen stellen isolierte inguinale und/oder intraperitoneale Metastasen dar, die zwar die Klassifizierung FIGO IVB erfordern, aber dennoch gut rezeziert werden können. Mehrere Autoren beschreiben bei disseminierter Ausbreitung im Stadium FIGO IV eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, falls durch operative Zytoreduktion Tumorreste ≤ 1 cm erreicht werden können [65, 66].

Literatur

- Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG (1980) Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 136: 679–688
- Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K et al (2001) Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 97: 707–711
- Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C et al (2005) Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 96: 362–367
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB (1987) Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60: 2035–2041
- Barakat RR (1998) Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 48: 299–314
- Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R et al (1998) Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Obstet Gynecol* 71: 19–28
- Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL (2000) Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol* 78: 329–335
- Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD et al (2001) Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 83: 563–568
- Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL (2001) Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer* 91: 378–387
- Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A (2001) Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer – a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 80: 239–244
- Magrina JF, Weaver AL (2004) Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 25: 439–441
- Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J et al (2002) Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 23: 305–310
- Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG (2004) Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 92: 789–793
- Eltabbakh GH (2002) Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. *Cancer* 95: 1894–1901
- Lampe B (1993) Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom unter besonderer Berücksichtigung des pelvinen Lymphknotenstatus. Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Takehisa N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K (1998) Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 70: 183–187
- Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF (1995) Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 85: 504–508
- Lawton F (1997) The management of endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 127–134
- Büttner HH (1987) Zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms. *Zentralbl Gynäkol* 109: 432–437
- Rose PG (1996) Endometrial carcinoma. Review article. *N Engl J Med* 335: 640–649
- Fanning J, Tsukada Y, Piver MS (1990) Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 37: 47–50
- Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR et al (2004) Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg* 199: 388–393
- Shim JK, Rose PG, Reale FR, Soto H, Tak WK, Hunter RE (1992) Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1335–1338
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG et al (2000) Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 182: 1506–1519
- Homesley HD (1996) Management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 174: 529–534
- Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S (1997) A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 65: 82–87
- National Cancer Institute (2005) Endometrial Cancer Treatment (Health Professional Version). <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>
- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL et al (2001) Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostat* 6: 45–86

- 29 Lin HH, Chen CD, Chen CK, Chen CL, Chow SN, Huang SC (1995) Is total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy adequate for new FIGO stage I endometrial carcinoma? *Br J Obstet Gynaecol* 102: 148–152
- 30 Podratz KC, Mariani A, Webb MJ (1998) Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 70: 163–164
- 31 Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, Yun HJ (1998) Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 70: 165–171
- 32 Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ et al (2004) Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 92: 833–838
- 33 Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U et al (2003) Pelvic-paraaortic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 327–329
- 34 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH (1997) Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 373–380
- 35 Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Pretorius RG, Jarel MA (1992) Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium – analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 44: 17–23
- 36 Petereit DG (2000) Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only. *Semin Radiat Oncol* 10: 8–14
- 37 Ceccaroni M, Savelli L, Bovicelli A, Alboni C (2004) Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 24: 2073–2078
- 38 Look KY (2004) Role of lymphadenectomy in management of adenocarcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 25: 545–551
- 39 Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC (2000) Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 76: 348–356
- 40 Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA et al (2005) Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 23: 3668–3675
- 41 Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin III F, Conner W (1995) Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56: 29–33
- 42 Seago DP, Raman A, Lele S (2001) Potential benefit of lymphadenectomy for the treatment of node-negative locally advanced uterine cancers. *Gynecol Oncol* 83: 282–285
- 43 Lo KW, Cheung TH, Yu MY, Yim SF et al (2003) The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13: 863–869
- 44 Boronow RC (1997) Surgical staging of endometrial cancer: evolution, evaluation, and responsible challenge – a personal perspective. *Gynecol Oncol* 66: 179–189
- 45 Arduino S, Leo L, Febo G, Tassarolo M, Wierdis T, Lanza A (1997) Complications of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 18: 208–210
- 46 Giannice R, Susini T, Ferrandina G, Paoletti A et al (2001) Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly gynecologic oncologic patients. *Cancer* 92: 2562–2568
- 47 Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, Ramirez NC (2004) Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 95: 588–592
- 48 Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M et al (2004) Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 25: 339–342
- 49 Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA, Kerrou K et al (2004) Sentinel lymph node biopsy in cervical and endometrial cancers: a feasibility study. *Bull Cancer* 91: 379–384
- 50 Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P et al (2004) Laparoscopic sentinel node procedure using a combination of patent blue and radiocolloid in women with endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 11: 344–349
- 51 Niikura H, Okamura C, Utsunomyia H, Yoshinaga K et al (2004) Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 92: 669–674
- 52 Tamussino KF, Reich O, Gucer F, Moser F et al (2000) Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 10: 313–317
- 53 Rakar S, Kovacic J (1990) Prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 11: 233–235
- 54 Leminen A, Forss M, Lehtovirta P (1995) Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74: 61–66
- 55 Eltabbakh GH, Moore AD (1999) Survival in women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 74: 80–85
- 56 Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G et al (2001) Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 83: 72–80

- 57 Sartori E, Gaducci A, Landoni F, Lissoni A et al (2001) Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 11: 430–437
- 58 Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K (2004) The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93: 9–13
- 59 Sehoul J, Lichtenegger W (2004) Management des Endometriumkarzinoms. *Onkologie* 10: 531–541
- 60 Ebina Y, Hareyama H, Sakuragh N, Yamamoto R, Futuya M, Sogame M, Fujino T, Makinoda S, Fujimoto S (1997) Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg* 82: 244–248
- 61 Creasman WT, Di Saia PJ, Blessing J, Wilkinson RH, Johnston W, Weed JC (1981) Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 141: 921–929
- 62 Piver MS (1988) Progesterone therapy for malignant peritoneal cytology: surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Semin Oncol* 15 (suppl): 50–52
- 63 Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA (1985) Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer; prognostic importance of factors indicating peritoneal metastases. *Gynecol Oncol* 21: 80
- 64 Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC et al (2003) FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 113: 664–672
- 65 Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K et al (2002) The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVb endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 12: 448–453
- 66 Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein SB, Grumbine FC et al (2000) Stage IVb endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 78: 85–91

Operative Therapie der Uterussarkome

E. Oberlechner, M. Kolben, C. Höß

Angesichts des relativ schlechten Ansprechens auf Strahlen- und Chemotherapie stellt die Operation die Therapie der Wahl bei Uterussarkomen dar [1].

Die allgemeinen Grundsätze der Operation unterscheiden sich nicht vom Vorgehen beim Endometriumkarzinom (siehe „Allgemeines“ im Kapitel „Operative Therapie des Endometriumkarzinoms“).

Primäroperation

- Hysterektomie
- Adnektomie
- eventuell Omentektomie
- eventuell Lymphonodektomie

Ein therapeutischer Benefit der Lymphonodektomie bei Sarkomen ist bei fortgeschrittenen Stadien nicht gegeben, bei den Frühstadien nicht gesichert.

Leiomyosarkome (LMS)

Die Stadienenteilung erfolgt analog dem FIGO-Stadium des Endometriumkarzinoms; dementsprechend wird ein Leiomyosarkom der Zervix als Stadium II eingestuft [2]. Multivariate Prognosefaktoren sind Tumorstadium und Grading.

Zur Prognoseeinschätzung eignet sich der Risk Assessment Score der Mayo-Clinic [3, 4], der gut mit dem krankheitsspezifischem Überleben korreliert:

1. Alter ≥ 51 (1 Punkt)
2. Tumorgöße > 5 cm (1 Punkt)
3. Stadium II/III/IV (1 Punkt)
4. Grading 2, 3, 4 (2 Punkte)
 - Low risk: 100 % Überlebensrate
0–1 Punkt medianes Überleben
(14 % aller > 25 Jahre
Patienten):
 - Intermediate risk: medianes Überleben
2–3 Punkte: 6,5 Jahre
 - High risk: medianes Überleben
4–5 Punkte: 2,1 Jahre

In der Mehrzahl der Fälle (62 %) findet sich ein klinisches Stadium I; die mittlere Tumorgöße liegt bei 9 cm. Die operative Behandlung besteht in der Hysterektomie und Adnektomie. Ein Morcellement sollte vermieden werden. Nach neuester Literatur ist die Prävalenz von Ovarial- und Lymphknotenmetastasen gering und meistens mit extrauteriner Tumorausbreitung korreliert. Ovarialmetastasen finden sich in 3,4–3,9 % [5–10]. Bei jungen Frauen scheint die Entfernung von makroskopisch unauffälligen Ovarien zu keiner gesicherten Verbesserung der Überlebensraten zu führen; im Stadium I/II scheint das Belassen der unauffälligen Ovarien junger prämenopausaler Frauen das Rezidivrisiko nicht zu erhöhen und nicht zu einer Prognoseverschlechterung zu führen.

Pelvine Lymphknotenmetastasen finden sich in 8,1–11 %. Nach chirurgischem Staging finden sich im Stadium I/II Lymphknotenmetastasen in 0–3,5 % der Fälle, bei fortgeschrittener Erkrankung bis zu 44–50 % [11–15]. Eine Lymphonodektomie führt zu keiner nachweisbaren Überlebensverbesserung; die Indikation zur Lymphonodektomie sollte sich deshalb auf die Resektion klinisch deutlich vergrößerter Lymphknoten („bulky nodes“) beschränken. Einige Autoren empfehlen bei G3-Tumoren über 5 cm in der Postmenopause ein chirurgisches Staging mit Lymphknotensampling und Omentektomie [16, 17].

Bei fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III/IV) ist ein zytoreduktives Debulking anzustreben, allerdings ist ein Überlebensbenefit nicht gesichert [18]. Adjuvante Therapiemaßnahmen haben beim Leiomyosarkom zu keiner gesicherten Verbesserung der Überlebensraten geführt, deshalb bietet eine aggressive zytoreduktive Primärbehandlung die Chance auf Überlebensverlängerung der insgesamt prognostisch ungünstigen Erkrankung [19].

Ein fertilitäts- und uteruserhaltendes Vorgehen ist bei Patientinnen mit dringendem Kinderwunsch nur nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile vertretbar, wenn folgende Voraussetzungen vollständig erfüllt sind:

- Stadium I
- Tumorexstirpation ausreichend weit im Gesunden
- Histologie: Low-grade-Leiomyosarkom (geringer Malignitätsgrad nach den Bell; sog. Stanford-Kriterien [20]).

Meist handelt es sich in diesen Fällen um Zufallsbefunde nach Myomenukleation (Sarkomentwicklung innerhalb eines Myomknotens). Ein engmaschiges klinisch-apparatives Follow-up – möglichst mit MRT – ist nötig [21]. Nach abgeschlossener Familienplanung sollte die Komplettierungsoperation erfolgen (Hysterektomie und Adnektomie).

Das Entartungsrisiko von großen oder rasch wachsenden Leiomyomen ist gering; die Prävalenz liegt bei 0,23 % [22].

Endometriale Stromasarkome (ESS)

Die Low-grade-Stromasarkome weisen einen dichten Rezeptorbesatz für Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf [23]; belassene Ovarien können daher das Rezidivrisiko deutlich erhöhen [24, 25]. Allerdings scheint eine Hormonersatztherapie die Prognose von Patientinnen mit Low-grade-ESS zu verschlechtern; unter Hormonersatztherapie lagen die Rezidivaten – allerdings bei nur kleiner Fallzahl – bei 75 %, demgegenüber lagen die Rezidivaten im Stadium I nach Adnektomie bei 43 %, bei Belassen der Ovarien bei 48 % [26]. Bei jungen prämenopausalen Patientinnen mit Low-grade-endometrialem Stromasarkom im Stadium I und makroskopisch unauffälligen Ovarien ist eine Risikoabwägung zwischen der Adnektomie und dem Verzicht auf eine Adnektomie zu treffen [27]. Bei lymphovaskulärem parametranem Befall ist eine erweiterte Hysterektomie erforderlich.

Lymphknotenmetastasen finden sich in 33 % aller Low-grade-endometrialen Stromasarkome [28]. Die Kenntnis des Lymphknotenstatus hat beim Stromasarkom – wie auch beim Leiomyosarkom – keinen Einfluss auf das klinische Management [29].

Die Dreijahres-Rezidivraten des endometrialen Stromasarkoms liegen bei 50 %; wichtigster Prognosefaktor ist das histologische Grading. Die Heilungschancen des Low-grade-endometrialen Stromasarkoms sind mit Fünfjahres-Überlebensraten von 92 % gut [30].

Undifferenzierte endometriale Stromasarkome (UES)

Undifferenzierte endometriale Stromasarkome (frühere Bezeichnung: „high-grade endometrial sarcoma“) sind rezepturnegativ, weisen eine hohe Mitoserate und starke zelluläre Atypien auf. Sie finden sich überwiegend in der Postmenopause und sind prognostisch ungünstig. Die operative Therapie entspricht jener der Karzinomasarkome.

Karzinosarkome (homologe/heterologe Müller'sche Mischtumore, MMT)

Karzinosarkome metastasieren rasch und häufig in pelvine und paraaortale Lymphknoten, in die Adnexe, Peritonealhöhle und die Vagina. Therapie im Stadium I–II ist die Hysterektomie und Adnektomie, Therapieziel bei fortgeschrittenerem Tumorbefall ist ein optimales zytoreduktives Debulking. Netzmetastasen werden in 3–5 % der Karzinosarkome beobachtet, sodass von vielen Autoren die Omentektomie empfohlen wird [31]. In den klinischen Stadien I und II werden in etwa 20 % (17–35 %) pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen [1, 32–36], dabei ist der Lymphknotenbefall pelvin doppelt so hoch wie paraaortal. Bei klinisch auf den Uterus begrenzter Erkrankung können bei chirurgischem Staging bis zu 60 % okkulte Metastasen in den Adnexen, den pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten oder im Omentum nachgewiesen werden [37]. Zahlreiche Autoren empfehlen daher in den klinischen Stadien I–II ein vollständiges chirurgisches Staging mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie sowie eine Omentektomie und bei fortgeschrittener Erkrankung ein zytoreduktives Debulking mit Resektion von „bulky nodes“ [38].

Die Fünfjahres-Überlebensraten liegen beim Karzinosarkom bei 31 % (20–35 %), das mediane Überleben bei 30 Monaten [39–41]. Nach fünf Jahren haben 38 % aller Patienten pelvine und 57 % Fernmetastasen [42]. Wichtigster Prognosefaktor ist das Tumorstadium (bzw. eine Uteruslänge von über 10 cm), ein Zervixbefall oder eine peritoneale Tumorausssaat [43]. Weitere multivariat signifikante Prognosefaktoren sind der Lymphknotenbefall [44], ein Adnexbefall, der histologische Typ (heterolog versus homolog), das Grading sowie ein postmenopausaler Hormonstatus und das Alter. Bei chirurgischem Staging finden sich bei mehr als der Hälfte (61 %) aller Patientinnen im klinischen Stadium I okkulte extrauterine Metastasen, das Ausbreitungsmuster entspricht dem des Endometriumkarzinoms. Im klinischen Stadium I liegt das Fünfjahresüberleben bei 50 %, in den Stadien III–IV bei 20–30 % [43]. Nach chirurgischem Staging liegen die Fünfjahres-

Überlebensraten im Stadium I–II bei 74 %, bei Tumorausbreitung über den Uterus hinaus nur noch bei 24 % [44]. 55 % aller Patienten erleiden innerhalb von 22 Monaten ein Rezidiv, davon 42 % mit einer extrapelvinen Komponente.

Adenosarkome

Meistens liegt ein Stadium I vor [45, 46], deshalb ist die Prognose der Adenosarkome deutlich besser als bei Karzinosarkomen. Pelvine Lymphknotenmetastasen finden sich in 25 % [47, 48]. Rezidive sind häufig (25–40 %) und betreffen meistens das Becken und die Vagina. Einige Autoren empfehlen in frühen Stadien bei günstiger Prognose ein chirurgisches Staging mit Lymphknotensampling und Omentektomie, bei fortgeschrittener Erkrankung ein zytoreduktives Debulking.

Rezidiv- und Metastasenchirurgie

Aufgrund der hohen Rezidivraten von 50–70 % innerhalb von fünf Jahren haben Leiomyosarkome und heterologe Müller'sche Mischtumore die ungünstigste Prognose aller uterinen Sarkome [9]. Die Hälfte der Rezidive tritt bereits in den ersten beiden Jahren nach Primärbehandlung auf. Während Karzinosarkome vorwiegend intraabdominal metastasieren – davon in 21 % pelvin – finden sich bei Leiomyosarkomen primär meistens Lungenmetastasen [49–53]. Bei Beckenrezidiven stellt die Operation die Behandlungsmethode der Wahl dar, falls eine R0-Resektion möglich erscheint. In ausgewählten Fällen (längeres krankheitsfreies Intervall, guter Allgemeinzustand) ist auch bei Metastasen eine operative Intervention zu überdenken. Von der pulmonalen Metastasektomie können Patientinnen mit Leiomyosarkomen und isolierten Lungenmetastasen nach einem postoperativem rezidivfreien Intervall von mindestens einem Jahr profitieren und Fünfjahres-Überlebensraten von 43 % erreichen [54–58].

Low-grade-Stromasarkome rezidivieren meistens spät – häufig erst zehn Jahre nach Primärdiagnose – und führen zu einem günstigen Ver-

lauf mit langsamer Progression. Auch bei Rezidiven ist ein Langzeitüberleben häufig. Deshalb stellt bei Rezidiven und Fernmetastasierung die chirurgische Exzision den ersten Therapieschritt dar, gefolgt von einer hoch dosierten Gestagenbehandlung bei rezeptorpositiven Tumoren (MPA 100 mg/die; oder Megestrolazetat 80 mg/die–320 mg/die [59, 60]).

Literatur

- 1 Di Saia PJ, Creasman WT (1997) Sarcoma of the uterus. In: *Clinical gynecologic oncology*, 5th ed. Mosby, St. Louis Baltimore Boston, pp 169–179
- 2 Irvin W et al (2003) Leiomyosarcoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 91: 636
- 3 Giuntoli RL et al (2003) Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 89: 460
- 4 Giuntoli RL (2004) Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 16: 324
- 5 Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT (1993) Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a GOG-study. *Cancer* 71: 1702
- 6 Leitao MM et al (2003) Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 91: 209
- 7 Aaro LA et al (1996) Sarcoma of the uterus: a clinical and pathologic study of 177 cases. *Am J Obstet Gynecol* 94: 101
- 8 Berchuck A et al (1998) Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 71: 845
- 9 Larson B et al (1990) Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma: a clinical and histopathological study of 143 cases. *Acta Oncol* 29: 185
- 10 Gaducci A et al (1996) Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 62: 25
- 11 Fleming WP (1984) Autopsy findings in patients with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 19: 168
- 12 Rose PG et al (1989) Patterns of metastasis in uterine sarcoma: an autopsy study. *Cancer* 63: 935
- 13 Leibsohn S et al (1990) Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162: 968
- 14 Giuntoli RL et al (2003) Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 89: 460
- 15 Leitao MM et al (2003) Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 91: 209
- 16 Morrow CP (1996) Leiomyosarcoma. In: *Gynecologic cancer surgery*. pp 613
- 17 Gershenson DM (2004) Gynecologic cancer – Controversies in management. pp 306
- 18 Dinh TA 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
- 19 Hsieh Ch et al (2003) Leiomyosarcoma of the uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 74
- 20 Bell SW et al (1994) Problematic uterine smooth muscle neoplasmas – a clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 535–558
- 21 Rha SE et al (2003) CT and MRI of uterine sarcoma and their mimickers. *Am J Roentgenol* 181: 1369
- 22 Parker WH et al (1994) Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 83: 414
- 23 Styron SL et al (1989) Low-grade endometrial stromal sarcoma recurring over three decades. *Gynecol Oncol* 35: 275–278
- 24 Berchuck A et al (1990) Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 36: 60–65
- 25 Bohr L et al (1991) Low-grade stromal sarcoma: a benign appearing malignant uterine tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 21: 63–69
- 26 Chu MC et al (2003) Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 90: 170
- 27 Li AJ et al (2005) Ovarian preservation I stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol* 106: 1304
- 28 Riopel J et al (2005) Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 96: 402
- 29 Goff BA et al (1993) Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 50: 105–109
- 30 Haberal A et al (2003) Endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 109: 209
- 31 Arrastia CD et al (1997) Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 65: 158–163
- 32 DiSaia PJ et al (1978) Endometrial sarcoma: lymphatic spread pattern. *Am J Obstet Gynecol* 130: 104–105
- 33 Major FJ et al (1993) Prognostic factors in early stage uterine sarcoma – a GOG study. *Cancer* 71: 1702–1709
- 34 Silverberg SG et al (1989) Carcinosarcoma of the uterus – a GOG pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 9: 1–19
- 35 Sagae S et al (2004) Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcomas. *Oncology* 67: 33
- 36 Intharsorn P et al (2002) Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer* 12: 348
- 37 Yamada SD et al (2000) Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and

- survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 88: 2782
- 38 NCCN – Practice Guidelines in Oncology – v. 2.2006: Uterine Sarcoma
- 39 Chuang JT et al (1970) Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor of the uterine corpus. *Obstet Gynecol* 35: 769
- 40 DiSaia PJ et al (1973) Mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 117: 632
- 41 Dinh TV et al (1989) Mixed Mullerian tumors of the uterus – a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 74: 388
- 42 Callister M et al (2004) Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 786
- 43 Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT (1993) Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a GOG-study. *Cancer* 71: 1702
- 44 Yamada SD et al (2000) Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 88: 2782
- 45 Clement PB et al (1990) Mullerian adenosarcoma of the uterus – a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 21: 363
- 46 Swisher EM et al (1996) The expression of EGF-receptor, Her2/neu, p53 and Ki-67 antigen in uterine malignant mixed mesodermal tumors and adenosarcoma. *Gynecol Oncol* 60: 81
- 47 Kaku T et al (1992) Adenosarcoma of the uterus – a GOG clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 11: 75
- 48 Seidman JD et al (1999) Cluster of uterine Mullerian adenosarcoma in the Washington DC metropolitan area with high incidence of sarcomatous overgrowth. *Am J Surg Pathol* 23: 809
- 49 Nordal RR et al (1989) An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 67: 316–321
- 50 Mayerhofer K et al (1999) Leiomyosarcoma of the uterus – a clinicopathologic multicenter study. *Gynecol Oncol* 74: 196–201
- 51 Gadducci A et al (1996) Uterine leiomyosarcoma – analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 62: 25–32
- 52 Mansi JL et al (1990) Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 36: 113–118
- 53 Katz L et al (1987) Endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 26: 87–97
- 54 Leitao MM et al (2002) Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 87: 287
- 55 Bodner K et al (2003) Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 23: 729
- 56 Bodner K et al (2003) Evaluating prognostic parameters in women with uterine leiomyosarcoma. A clinicopathologic study. *J Reprod Med* 48: 95
- 57 Levenback C (1992) Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 45: 202
- 58 Anraku M (2004) Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 1107
- 59 Chu MC et al (2003) Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 90: 170
- 60 Spano JP et al (2003) Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 20: 87

Primäre radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

H. Sommer, H. Lindner, B. Röper, P. Schaffer

Inzidenz, Therapie und Überleben beim Endometriumkarzinom haben sich in den zurückliegenden Jahrzehnten verändert. Eine ausschließliche Strahlentherapie erfolgt seit 1988 im Einzugsbereich des Tumorregisters München nur noch bei etwa 5 % der betroffenen Patientinnen bei fallender Tendenz. Die Berechtigung zur Operation auch bei hohem allgemeinem Risiko ergibt sich aus dem verfügbaren Standard des peri- und postoperativen anästhesiologischen und intensivmedizinischen Managements mit nahezu fehlender Mortalität oder schwerer Morbidität [1, 2]. Hohes Alter allein ist keine Kontraindikation für die operative Sanierung, aber eine zu erwartende lange Narkose, die in Verbindung mit der Ko-Morbidität die postoperative Komplikationsrate erhöht [3]. Trotz Altersabhängigkeiten in den Stadien und Behandlungsgruppen ergibt sich allerdings beim relativen Überleben keine Änderung in der absteigenden Rangordnung von nur Operation, Operation und Bestrahlung und im ungünstigsten Fall, wegen der negativen Selektion, alleinige Strahlentherapie. Die technischen Möglichkeiten der modernen Strahlentherapie bieten kurative Alternativen auch bei ungünstiger Allgemeinsituation und Multimorbidität, bei lokaler Inoperabilität oder Ablehnung der Operation sowie im Rezidivfall.

Die präoperative Strahlentherapie war in den USA Routine und wurde in Deutschland in Studien validiert [4]. Dieses Vorgehen hat sich aber als eindeutig unterlegen gegenüber einer Operation mit/ohne Nachbestrahlung oder auch alleiniger Strahlentherapie gezeigt.

Da bei primärer Strahlentherapie ein operativ-histologisches Staging (nach FIGO 1988) nicht möglich ist und deshalb die klinische Einteilung von 1971 Anwendung findet (siehe Kapitel Stadieneinteilung), lassen sich die Therapieergebnisse Operation vs. Radiatio nicht direkt vergleichen. In Therapiezentren mit vielen Patientinnen werden aber durch die alleinige Strahlentherapie der Operation vergleichbare Resultate erreicht. Die an der UFK Wien bei 280 Patientinnen festgestellten Fünfjahresraten für krankheitsfreies Überleben betragen im Stadium IA 84,9 %, IB 73,3 % und im Stadium II 68,6 % [5]. Bei 419 Patientinnen an der I. Frauenklinik der LMU München aus den Jahren 1976 bis 2000 wurden dagegen nur Fünfjahres-Überlebensraten um 40 % erreicht, bei sonst durchschnittlich bis 70 % [6, 7] – entscheidend für die Ergebnisse bleibt die Patientinnenselektion. Fünfjahres-Überlebensergebnisse können bei primärer Strahlentherapie nicht als Qualitätsparameter gesehen werden, denn die betroffenen Patientinnen versterben meist an den Begleiterkrankungen (Multimorbidität), selten am Tumorleiden. Ergebnisse der primären Strahlentherapie werden in der Literatur nur vereinzelt und in kleinsten Gruppen meist unter 20 Patientinnen berichtet [8, 9]. Prospektive Studien gibt es verständlicherweise nicht, die retrospektiven Auswertungen gehen teilweise über mehrere (!) Jahrzehnte [10].

Bei primärer Strahlentherapie werden üblicherweise Kontakt- und Perkutantherapie mit alternativer Wichtung der Komponenten kombiniert [11]:

1. Die **Brachytherapie** ist die primäre Therapieform und ist am Tumor mit einer vielfachen Dosis im Vergleich zur perkutanen Applikation direkt wirksam. Der steile Dosisabfall nach außen schont die Risikoorgane Darm und Blase. Gesundes Gewebe muss nicht durchstrahlt werden. Extrauterine Strukturen werden allerdings durch die Brachytherapie nicht tumorizid bestrahlt.
2. Die **Teletherapie** behandelt primär das gesamte kleine Becken (ggf. paraaortal), anschließend werden der Primärtumor, d.h. das Cavum uteri und ggf. die proximale Vagina durch einen Brachytherapie-Boost aufgesättigt.

Die physikalische Gesamtdosis berechnet sich aus der Summe der Brachy- und Teletherapiedosis, wobei die Referenzdosis der Brachytherapie in Abhängigkeit von den Fraktionen geringer als die Hälfte der Teletherapiedosis ist. Die akuten und chronischen gastrointestinalen und urogenitalen Strahlenfolgen sind abhängig von der Fraktionierung, Einzel- und Gesamtdosen sowie eventueller belastender additiver Therapie (Chemotherapie). In bisher vorliegenden Studien konnten keine Altersabhängigkeiten nachgewiesen werden, auch hoch dosierte Strahlentherapie im Beckenbereich, die zur Symptomlinderung (Schmerzen, Blutung) erforderlich ist, wird in hohem Alter gut toleriert [12]. Untersuchungen über Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Höchstbetagten (> 90 Jahre), die mit blutenden Endometriumkarzinomen eingewiesen werden, liegen nur kasuistisch vor. Hier sind keine generellen Empfehlungen möglich, individuelle Entscheidungen sollten durch ein erfahrenes Behandlungsteam unter Einbeziehung der Angehörigen erfolgen.

In den durch klinische und bildgebende Diagnostik erwarteten FIGO-Stadien sind nachfolgende Therapieoptionen erfolgversprechend:

FIGO I

Eine alleinige HDR-Brachytherapie kann kurativ sein [13]. Sie ist mit Dosierungen von 42–50 Gy bei Einzeldosen (ED) von 7–8 Gy berech-

net auf die Uterus-Serosa bei auf das Endometrium begrenzten Karzinomen tumor-kontrollierend. Allerdings lässt sich oft nicht verifizieren, ob nicht doch eine myometrane Infiltration oder Gefäßleinbrüche vorliegen. Der Lymphknotenstatus ist unbekannt. Die alleinige Kontakttherapie bleibt deshalb auf die absoluten Frühfälle und auf Patientinnen beschränkt, denen die komplexen Nebenwirkungen der Perkutantherapie nicht zugemutet werden können. Sonst unterscheidet sich die Therapie des FIGO-Stadiums I nicht vom Stadium II.

FIGO II

Bei Tumorbefall der Zervix uteri muss die kombinierte Strahlentherapie geplant werden. Im Bereich der Lymphabflusswege und Beckenwände sollten durch Teletherapie mit ED von 1,8–2 Gy mindestens 45 Gy erreicht werden. Bei der intrakavitären Therapie mit ED von 5–7 Gy dosiert auf das Perimetrium sind Gesamtdosen von 30 Gy anzustreben. Die Vagina sollte prophylaktisch im proximalen Drittel in das Zielvolumen mit einbezogen werden [14].

FIGO III, IV

Fortgeschrittene Endometriumkarzinome sind selten und machen im Einzugsbereich des Tumorzentrums München weniger als 15 % aus. Die Perkutanbestrahlung steht aufgrund der Tumorausdehnung über den Uterus hinaus und des wahrscheinlichen Lymphknotenbefalls im Vordergrund. Uterus und pelvine Lymphabflusswege sollten perkutan 45–50 Gy erhalten, bei möglichen Aufsättigungen kleinvolumig in Bereichen nachgewiesenen Tumorbefalls bis 60 Gy. Eine Erweiterung des Bestrahlungsvolumens auf die paraaortale Region mit 45 Gy ist nur bei belastbaren Patientinnen möglich. Ein Überlebensgewinn ist dadurch bisher nicht bewiesen.

Die intrakavitäre Brachytherapie erfordert wegen des Risikos der Fehlplatzierung der Applikatoren und Perforationsgefahr einen gynäkologisch versierten Therapeuten. Die Tumormasse sollte vor Einlage durch vorsichtiges Ausräumen

des Uterus mit Herstellung eines Cavum uteri entfernt werden. Nur so können die Applikatoren direkt an vitales Tumorgewebe gelegt werden und die Distanz zur Strahlenquelle wird nicht durch nekrotisches Material vergrößert.

Literatur

- 1 Arbous MS, Meursing AEE et al (2005) Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 102: 257–268
- 2 Fichtner K, Dick W (1997) Erhebungen zur kausalen perioperativen Mortalität. *Anästhesist* 46: 419–427
- 3 Boruk M, Chernobilsky B (2005) Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 131: 605–609
- 4 Kloetzer KH, Sommer H et al (1992) Ist die präoperative Afterloading-Kontaktstrahlentherapie zur Verbesserung der Therapieergebnisse geeignet? In: Grimm D, Eichhorn HJ, Hänsgen G (eds) Fortschritte in der intrakavitären und interstitiellen Afterloadingtherapie. Isotopen-Technik Sauerwein GmbH, Haan
- 5 Knocke TH, Kucera H et al (1994) Ergebnisse der primären ADR-Afterloading-Brachytherapie beim Korpuskarzinom. *Strahlenther Onkol* 171: 195–201
- 6 Sommer H, Weidner N et al (2002) Radioonkologische Optionen beim Endometriumkarzinom. *Zentralbl Gynäkol* 124: 51–57
- 7 Einhorn N, Tropé C et al (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (Corpus uteri). *Acta Oncologica* 42: 557–561
- 8 Weiß E, Bofinger-Arnold H, Hirnle P (1995) Primäre Strahlentherapie beim Korpuskarzinom. *Zentralbl Gynäkol* 117: 481–485
- 9 Weitmann HD, Potter R 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
- 10 Chao CKS, Grigsby PW et al (1996) Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: A few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 27–31
- 11 Bamberg M, Weidner N, Wallwiener D (2004) Corpus uteri. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (eds) Radioonkologie. Zuckschwerdt, München Wien New York
- 12 Geinitz H, Liesenfeld S et al (2003) Strahlentherapie im Alter: Indikationen, Effektivität und Verträglichkeit. *Dt Arztebl* 46: 2500–2507
- 13 Amant F et al (2005) Endometrial cancer. *Lancet* 366: 491–505
- 14 Trog D, Schüller H (2005) Standardtherapie des Endometriumkarzinoms – Strahlentherapie. *Gyn* 10: 14–20

Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

B. Röper, H. Lindner, P. Schaffer, H. Sommer

Die adjuvante radioonkologische Therapie, sei es perkutane oder intrakavitäre vaginale Therapie oder die Kombination aus beiden, dient dem Ziel einer Optimierung der lokoregionären Therapie durch Sterilisierung von lokoregionären Mikrometastasen. Erreicht werden soll damit eine Senkung der lokoregionären Rezidivrate (pelvin, vaginal, evtl. auch paraaortal) und somit eine Erhöhung der Überlebensrate, falls diese nicht bereits durch derzeit noch unerkannte Fernmetastasen fixiert ist. Wie weit diese Ziele erreicht werden können, hängt neben der Strahlensensibilität der Endometriumkarzinomzellen, die pauschal zweifellos gegeben ist (siehe alleinige radioonkologische Therapie des Tumors), von dem Ausmaß der zu vernichtenden lokoregionären Mikrometastasen ab, das nach verschiedenen tumorspezifischen Kriterien, aber auch nach dem Umfang der vorausgegangenen operativen Therapie abgeschätzt werden muss.

Wie bei jeder Therapie muss der Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie gegen potenzielle Behandlungsrisiken abgewogen werden. Im Hinblick auf das Rezidivrisiko müssen die Therapiemöglichkeiten des Rezidivs hinsichtlich des Komplikationsrisikos und die Schwere der Therapiefolgen mit berücksichtigt werden. So kann z. B. bei der geringen Inzidenz und der meist untergeordneten klinischen Bedeutung der Komplikationen einer vaginalen Brachytherapie auch eine statistisch nur kleine Erhöhung der lokalen Kontrollrate als durchaus erstrebenswert betrachtet werden.

Das bisherige Argument, dass die adjuvante radioonkologische Therapie zwar häufig einge-

setzt werde, ihr Wert durch Studien jedoch nicht belegt sei, kann so heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Studien, die Operation mit Operation plus adjuvanter Strahlentherapie vergleichen, leiden nicht selten an kleinen Fallzahlen, was besonders im Hinblick auf die insgesamt gute Prognose des Endometriumkarzinoms und dadurch nur eine geringe zu erwartende Verbesserung der Resultate bedeutsam ist. Außerdem sind der Strahlentherapie unterschiedliche operative Verfahren (Hysterektomie mit Adnexektomie bds., radikale Hysterektomie, pelvines und paraaortales Lymphknoten-sampling, komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie) vorausgegangen, deren Radikalität häufig nicht exakt erfasst werden kann; die Studien beinhalten nicht selten unterschiedliche Zielkriterien. Häufig sind die Beobachtungszeiten zu kurz, da die Reduzierung des Rezidivrisikos erst in späteren Jahren auch zu einer Erhöhung der Überlebensraten führen kann. In einer großen bevölkerungsbezogenen Studie des NCI im Zeitraum 1988 bis 2003 mit 22778 Patientinnen der Stadien IA-C, davon 4441 Patientinnen mit adjuvanter Strahlentherapie, konnte kürzlich anhand der SEER-Daten ein eindeutiger Überlebensvorteil für pT1c-Tumoren mit einer hazard ratio von 0,71 nachgewiesen werden [1].

Randomisierte Studien

Aalders et al. [2] verglichen an 540 Patientinnen im FIGO-Stadium I den Wert einer zusätzlichen perkutanen Strahlentherapie mit 40 Gy nach Hysterektomie, Adnektomie und postoperativer

vaginaler Radiumtherapie. Ohne perkutane Strahlentherapie traten 6,9 % pelvine Rezidive auf, mit Strahlentherapie 1,9 % ($p < 0,01$). Die Fünfjahres-Überlebensrate war bei Erhöhung der Fernmetastasenrate im Kombinationskollektiv nicht signifikant unterschiedlich (91 % ohne, 89 % mit perkutaner Strahlentherapie). Bei Patientinnen mit pT1c G3-Tumoren war allerdings durch die perkutane Strahlenbehandlung nicht nur die lokoregionäre Kontrolle verbessert, sondern statistisch signifikant auch das tumorspezifische Überleben mit 81,8 % versus 72,5 %. Die Autoren sahen daher nur für diese Subgruppe eine mögliche Indikation zur zusätzlichen perkutanen Strahlenbehandlung.

Die GOG-Studie Nr. 9 [3] verglich an 392 auswertbaren Patientinnen im Stadium pT1b, pT1c oder pT2 (okkult) nach komplettem operativen Staging (pN0) und einem medianen Follow-up von 69 Monaten den Wert einer zusätzlichen perkutanen Strahlentherapie mit 50,4 Gy. Durch diese wurde die Zweijahres-Progressionsfreiheit von 88 % auf 97 % erhöht ($p = 0,007$); es traten nur drei Beckenrezidive auf (zwei davon bei Patientinnen, die eine Beckenbestrahlung verweigert hatten), dagegen 18 bei den nicht strahlentherapierten Patientinnen. Die Vierjahres-Überlebensrate war mit 92 % versus 86 % erhöht, allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,557$). Im Gegensatz zur Abschätzung im Rahmen der Fallzahlplanung war das Risikoprofil der meisten eingeschlossenen Patientinnen günstiger als vorausgesehen mit nur halb so vielen Rezidiven in der unbestrahlten Gruppe 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 ist aus Sicht der Autoren die Strahlentherapie des Beckens empfehlenswert, da sie die Zweijahres-Rezidivrate von 26 % auf 6 % zu senken vermochte. Offen bleibt jedoch die Frage, ob nicht eine vaginale Brachytherapie mit ähnlich gutem Erfolg, aber geringerer Toxizität die Beckenbestrahlung ersetzen könnte.

Die niederländische PORTEC-Studie [4, 5] randomisierte 715 Patientinnen mit pT1c G1–2 und pT1a-b G2–3-Tumoren in alleiniger Operation

(Hysterektomie und Adnektomie, keine systematische Lymphonodektomie) versus Operation plus 46 Gy perkutaner pelviner Strahlentherapie. Bei einem medianen Follow-up von 73 Monaten war mit Strahlentherapie die lokale Rezidivrate signifikant erniedrigt (4 % versus 15 %, $p < 0,0001$); die Gesamtüberlebensrate war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Wie die Autoren in einer weiteren Auswertung zeigten, konnten die initial nicht adjuvant behandelten Patientinnen im Falle eines lokoregionären Rezidivs sehr erfolgreich einer Salvage-Strahlentherapie zugeführt werden, sodass sich die Rezidivrate nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte [4]. Unbefriedigend blieben jedoch die Ergebnisse der als Beobachtungsarm mitgeführten Subgruppe im Stadium pT1c G3, bei der in 13 % die adjuvante Strahlentherapie ein vaginales oder pelvines Rezidiv nicht verhindern konnte und sich in 31 % Fernmetastasen entwickelten; die Fünfjahres-Überlebensrate betrug nur 58 %. Im Vergleich dazu lag die Rate an Fernmetastasen bei strahlenbehandelten PORTEC-Patientinnen mit pT1b G2 bei 3 %, pT1c G2 bei 8 % und pT1b G3 bei 20 % [6], sodass in der multivariaten Analyse das Grading G3 als bedeutendster ungünstiger Prognosefaktor identifiziert wurde.

Die Resultate der randomisierten britischen ASTEC-Studie des MRC, bei der zum einen die Rolle der Lymphonodektomie bei cT1–2-Tumoren, zum anderen die pelvine Strahlentherapie bei Hochrisiko-Patientinnen geprüft werden soll, liegen weiterhin noch nicht vor [7].

Folgende Fragestellungen sind zur Zeit Gegenstand randomisierter klinischer Studien:

Die drei aktuell rekrutierenden schwedischen Studienprotokolle widmen sich gezielt drei Risikogruppen: Für Niedrigrisiko-Patientinnen im Stadium IA-B G1–2 soll der Stellenwert einer alleinigen vaginalen Brachytherapie untersucht werden, bei mittlerem Risiko wird zwischen vaginaler Brachytherapie und perkutaner Beckenbestrahlung randomisiert und bei Hochrisiko-Patientinnen die Bedeutung einer adjuvanten Chemotherapie evaluiert [8].

Das Nachfolgeprotokoll der niederländischen Studie PORTEC-2 vergleicht ebenfalls für Patienten mittleren Risikos eine alleinige vaginale Brachytherapie mit perkutaner Beckenbestrahlung, hingegen wird in der kanadischen Studie NCICEN 5 für ein ähnliches Patientenkollektiv zwischen pelviner Strahlentherapie und keiner weiteren Behandlung randomisiert.

Die RTOG 9905-Studie für Patientinnen im Stadium IC-IIB G2–3 zur Evaluation einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie nach Operation und perkutaner Strahlenbehandlung wurde wegen zögerlicher Rekrutierung vorzeitig geschlossen.

Die GOG 122 randomisiert für Patientinnen im Stadium III–IV mit Resttumor < 2 cm postoperativ zwischen Ganzabdomenbestrahlung und Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin [7].

In nicht-randomisierten prospektiven Studien betrug durch adjuvante Strahlentherapie des Beckens die lokoregionäre Rezidivrate in der Studie von *Carey et al.* [9] bei High-risk Stadium I- und II-Patientinnen ohne perkutane Radiotherapie (im Stadium II zusätzlich mit Brachytherapie) 14,3 %, mit Radiotherapie 3,9 %. *Morrow et al.* [10] fanden in einer GOG-Studie bei 895 Patientinnen mit Hysterektomie und Adnektomie, Lymphonodektomie bzw. Lymphknotensampling und peritonealer Lavage 34,6 % Beckenrezidive bei alleiniger Operation im Vergleich zu 12,5 % mit adjuvanter Strahlentherapie für Patientinnen mit mehr als einem Drittel Myometriuminvasion und G2–3.

Retrospektive Studien von *Kucera et al.* [11], *Hänsgen et al.* [12], *Touboul et al.* [13] und *Straughn et al.* [14], die über insgesamt 1803 Patientinnen berichten, weisen in die gleiche Richtung.

Aus retrospektiven [13, 15–17] bzw. nicht-randomisierten prospektiven Behandlungsserien [18] mehren sich Hinweise darauf, dass nach Operation mit kompletter Lymphonodektomie in den Stadien I–II mit intermediärem Risiko zugunsten einer alleinigen vaginalen Brachytherapie

auf eine adjuvante perkutane Strahlentherapie des Beckens verzichtet werden kann.

Bei der Indikationsstellung zur Strahlentherapie nach operativer Behandlung des Endometriumkarzinoms muss daher immer das Ausmaß der Lymphonodektomie berücksichtigt werden. Je radikaler die pelvine Lymphonodektomie, desto eher ist einer alleinigen vaginalen Brachytherapie der Vorzug zu geben, da der zusätzliche Nutzen der pelvinen Strahlentherapie nach radikaler Lymphonodektomie nur unzureichend belegt und ein deutlicher Anstieg der Spättoxizität (Lymphödem, Darmkomplikationen) zu erwarten ist.

Generell erfolgt die Indikation zur Strahlenbehandlung risikoadaptiert anhand tumorspezifischer Parameter. Folgende Risikofaktoren für vaginales bzw. pelvines Rezidiv, Fernmetastasierung und tumorspezifisches Überleben werden in der Literatur genannt [3, 10, 18–20]:

- Höheres pT-Stadium
- Tiefe Myometriuminfiltration ≥ 50 %
- Endozervikalbefall
- Grading G3
- Histologie eines Klarzell- oder papillär serösen Karzinoms
- Lymphovaskuläre Infiltration (drei- bis fünf-fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen)
- Höheres Lebensalter (≥ 60 Jahre)
- R1- oder R2-Resektion

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Ausführungen können folgende Vorschläge zur adjuvanten radioonkologischen Therapie des Endometriumkarzinoms gemacht werden:

Patientinnen nach komplettem operativem Staging

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

Ausreichende retrospektiv und besonders prospektiv erhobene Daten hierzu liegen nicht vor, sodass zum Teil nach Analogieschlüssen verfahren

ren werden muss. Grundsätzlich muss bedacht werden, dass durch die Kombination aus solchen operativen Eingriffen mit perkutaner postoperativer Strahlentherapie die Komplikationsquote eindeutig erhöht ist, insbesondere an frühen und späten Darmreaktionen und Lymphödemen der unteren Extremitäten. Wie auch bei weniger umfangreichen Operationen müssen Ko-Morbiditäten wie Diabetes mellitus, präexistente Darmerkrankungen, Gefäßerkrankungen und postoperative Komplikationen berücksichtigt werden.

pT1a G1–2 pN0 M0

Im Allgemeinen ist eine adjuvante Behandlung nicht erforderlich.

pT1a G3 pN0 M0

Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie G3 oder Nachweis von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäßen sollte, auch unter Berücksichtigung der sehr geringen Komplikationsrate, die Indikation zur postoperativen vaginalen Brachytherapie gestellt werden [21]. Eine perkutane Radiotherapie ist nicht indiziert.

pT1b G1 pN0 M0

Eine vaginale Brachytherapie kann erwogen werden.

pT1b G2–3 pN0 M0

Es besteht die Indikation zur vaginalen Brachytherapie.

pT1c-3a G1–3 pN0 M0

Hier ist eine postoperative vaginale Brachytherapie zu empfehlen. Die Indikation zur perkutanen postoperativen Strahlentherapie ist bei diesen Stadien unklar und eher selten gegeben, z.B. bei hohem lokoregionären Rezidivrisiko aufgrund einer Blut- oder Lymphgefäßinvasion, eines unsicheren Resektionsstatus, initial großer Tumormasse und schlechtem Differenzierungsgrad. Unter Umständen kann in solchen Fällen individuell die Indikation zu einer kleinvolumigen, auf die Risikoregion beschränkten Strahlentherapie gestellt werden.

pT3b pN0 M0

Hier ist eine postoperative Brachytherapie der gesamten Restvagina indiziert. Über eine evtl. zusätzliche perkutane Strahlentherapie muss individuell entschieden werden.

pT4a pN0 M0

Individuelle Indikationsstellung erforderlich.

pN1

Ausreichende Daten, die eine klare Entscheidung ermöglichen, liegen nicht vor. Die Tendenz geht (neben der sicherlich unproblematischen vaginalen Brachytherapie) eher auch zur perkutanen Becken- (und evtl. paraaortalen) Lymphknotenbestrahlung, wenn das Ausmaß des Lymphknotenbefalls groß ist, die Lymphknotenkapsel durchbrochen war und die Radikalität der Lymphadenektomie in Zweifel gestellt werden muss. Die Indikation zur Strahlentherapie der paraaortalen Lymphabflusswege sollte immer von der Radikalität der Operation abhängig gemacht werden und ist bei fehlender oder unvollständiger paraaortaler Lymphonodektomie mit sehr sorgfältiger Technik zur Schonung von Dünndarm, Nieren und Myelon perkutan mit 45–50 Gy durchzuführen. Bei Kombination von operativer und strahlentherapeutischer Behandlung der Lymphabflusswege ist eine deutlich erhöhte Rate von Lymphödemen als Spätkomplikation zu erwarten. Bei histologisch gesichertem Befall der paraaortalen Lymphknoten und damit erhöhtem Risiko an Fernmetastasen ist nur in Einzelfällen eine postoperative Radiotherapie zu erwägen.

Patientinnen ohne komplettes operatives Staging: pNX oder cN0

Patientinnen mit unklarem Nodalstatus, zu denen auch die Patientinnen nach pelvinem/paraaortalen Lymphknotensampling gezählt werden müssen:

Nach wie vor dürfte es sich im gesamten Krankengut nach Hysterektomie und Adnektomie um die häufigste Situation handeln, zumal aus-

gedehnte Lymphonodektomien bei den häufigen Ko-Morbiditäten und dem hohen Durchschnittsalter des Korpuskarzinomkollektivs nicht selten kontraindiziert sind (siehe Kapitel „Operative Therapie“) und Hinweise vorliegen, dass die Ergebnisse nach Lymphonodektomie mit denen nach eingeschränkter Operation und postoperativer Strahlentherapie gleichwertig sind. Randomisierte Studien hierzu fehlen allerdings.

Liegt bildmorphologisch kein Verdacht auf das Vorliegen von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen vor (cN0), richtet sich die Indikation zur vaginalen Brachytherapie und zur perkutanen Becken-, evtl. auch paraaortalen Lymphknotenbestrahlung nach der Wahrscheinlichkeit dort zu erwartender Rezidive. Die Kriterien zur Risikoabschätzung sind bereits oben genannt.

pT1a G1–2 cN0 M0

Keine adjuvante Strahlentherapie.

pT1a G3 cN0 M0

Vaginale Brachytherapie +/- perkutane pelvine Strahlentherapie.

pT1b G1–2 cN0 M0

Alleinige vaginale Brachytherapie.

pT1b G3 oder pT1c G1–3 cN0 M0

Kombination aus vaginaler Brachytherapie und pelviner perkutaner Radiotherapie.

FIGO-Stadien II und III

Kombination aus vaginaler Brachytherapie und perkutaner pelviner Radiotherapie. Mit zunehmendem Stadium sollte erwogen werden, ob die Patientin für eine Studienteilnahme zur Evaluation einer zusätzlichen Chemotherapie in Frage kommt.

Stadium IV

Individuelle Einzelfallentscheidung.

cN1

Die Therapieentscheidung sollte hochgradig individuell erfolgen. Kommt eine Operation nicht in Frage, steht bei klinischem Befall der pelvinen Lymphknoten die Perkutantherapie im Vordergrund, wobei die Strahlentherapie der paraaortalen Lymphknoten mit etwa 45 Gy ernsthaft in Erwägung gezogen werden muss. Bei klinisch geringfügigem Befall der paraaortalen Lymphknoten sollten beide Zielvolumina (Einzelentscheidung: simultan oder sequenziell) erfasst werden, bei ausgedehntem Befall der paraaortalen Lymphknoten mit dem implizierten hohen Fernmetastasenrisiko empfiehlt sich eine Kombination mit zytostatischer Therapie. Bei klinischem Befall der pelvinen *und* paraaortalen Lymphknoten, insbesondere aber bei geringfügigem Peritonealbefall, kann eine Ganzabdomenbestrahlung (s. u.) in Erwägung gezogen werden.

R1- und R2-Resektionen

Bei inkompletter Lymphonodektomie ist eine großzügige perkutane Strahlentherapie mit Auf-sättigung der Hochrisikoregion indiziert, nach Operationen mit kompletter Lymphonodektomie dagegen von vorneherein eine kleinvolumige perkutane Radiotherapie.

Ganzabdomenbestrahlung

In drei aktuellen Serien mit 59, 119 und 180 Patientinnen wurde die Ganzabdomenbestrahlung als adjuvante Therapie in Hochrisikosituationen eingesetzt, für endometrioide Adenokarzinome ab dem Stadium III und für Klarzell- bzw. seröspapilläre Tumoren aller Stadien.

In einer retrospektiven Studie mit 59 seröspapillären Tumoren im Stadium III und IV wurden 43 % krankheitsfreies und 45 % Gesamtüberleben nach fünf Jahren erzielt, die Autoren betonen jedoch, dass trotz dieser Therapie 22 der 25 rezidierten Patientinnen u. a. Tumormanifestationen im ehemaligen Bestrahlungsvolumen entwickelt hatten [22].

In einer prospektiven Untersuchung an 119 Patientinnen lag das krankheitsspezifische Fünfjahresüberleben für die Stadien I–II mit High-

risk-Histologie bei 87 %, im Stadium III bei 75 % für Adenokarzinome und 57 % für andere histologische Subtypen [23].

In einer Studie der GOG wurden 180 Patientinnen der Stadien III und IV nach ausgedehntem Tumordebulking mit Resttumor von maximal 2 cm Größe eingeschlossen. Trotz der intensiven chirurgischen Vorbehandlung wurde die Toxizität der Ganzabdomenbestrahlung als tolerabel eingeschätzt, im Vordergrund standen hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen (III°/IV°: 13 % bzw. 15 %). Die Dreijahres-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 ausschließlich für die Patientengruppe mit kompletter Resektion formulierten [24].

Diese Ergebnisse erscheinen im historischen Vergleich günstig. Ob diese Heilungsraten auch durch Chemotherapie zu erzielen oder weiter zu verbessern sind, ist Gegenstand aktueller Studien.

Literatur

- Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Gaffney DK (2005) Adjuvant radiation provides a survival advantage for specific patient cohorts with stage I endometrial adenocarcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 98 (abstr)
- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M (1980) Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56: 419–427
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG (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
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, de Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M (2003) Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 89: 201–209
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, de Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M (2000) Surgery and post-operative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 355: 1404–1411
- Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M (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
- Shaeffer DT, Randall ME (2005) Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist* 10: 623–631
- Sorbe B, Straumits A, Karlsson L (2005) Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1385–1389
- Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, Schepansky A, Peloquin A, Lumsden BJ (1995) Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 57: 138–144
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE (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
- Kucera H, Vavra N, Weghaupt K (1990) Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 38: 99–104
- Hänsen G, Nagel M, Dunst J, Enke H (1999) [Postoperative radiotherapy in endometrial carcinoma. A retrospective analysis of 541 cases]. *Strahlenther Onkol* 175: 548–553
- Touboul E, Belkacemi Y, Buffat L, Deniaud-Alexandre E, Lefranc JP, Lhuillier P, Uzan S, Jannet D, Uzan M, Antoine M, Huart J, Ganansia V, Milliez J, Blondon J, Housset M, Schlienger M (2001) Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 81–97
- Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, Powell M, Mutch DG, Partridge EE, Kilgore LC, Barnes MN, Austin JM Jr, Alvarez RD

- (2003) Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 89: 295–300
- 15 MacLeod C, Fowler A, Duval P, D'Costa I, Dalrymple C, Elliott P, Atkinson K, Firth I, Carter J (1999) Adjuvant high-dose rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy post-hysterectomy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 9: 247–255
- 16 Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J (2000) High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 417–425
- 17 Fanning J (2001) Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 82: 371–374
- 18 Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR (2005) Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 111–117
- 19 Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC (2004) High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 95: 120–126
- 20 Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW (2005) Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96: 799–804
- 21 Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF (1997) Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 176: 777–788
- 22 Kwon J, Ackerman I, Franssen E (2004) The role of abdominal-pelvic radiotherapy in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1439–1445
- 23 Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Stromberg JS, Schray M, Mitchell C, Sherman A, Chen P, Brabbins DA (2002) Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdomino-pelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 527–535
- 24 Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, Mychalczak BR, King M (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

Radiotherapie der Uterussarkome

P. Schaffer, H. Lindner, M. Panzer, B. Röper, H. Sommer

Da der maligne Müller'sche Misch tumor (MMMT) nach neuestem Wissensstand eine Subentität des Uteruskarzinoms darstellt, wird er nicht in dieser Gruppe mitbehandelt, sondern es gelten die gleichen Therapieempfehlungen wie bei den klassischen Uteruskarzinomen.

Es handelt sich bei den Uterussarkomen insgesamt um eine Gruppe seltener Tumore mit unterschiedlichem biologischem Verhalten, die aber gemeinsam zu einem lokalen, aggressiven Wachstum mit früher systemischer Metastasierung neigen. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen berichten sämtliche Veröffentlichungen in der Mehrzahl retrospektiv mit Fallzahlen von < 100 Patientinnen. Randomisierte Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie bestehen nicht. Zudem werden in den meisten Publikationen alle Subtumor entitäten statistisch gemeinsam ausgewertet. Die Datenlage wird zusätzlich dadurch erschwert, dass zum Teil auch der Müller'sche Misch tumor in die Statistiken und Publikationen einfließt.

Die vorhandenen Arbeiten stimmen in der Mehrzahl 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 zum Teil drastisch gesenkt wird. Bei verschiedenen Autoren wird die perkutane Strahlentherapie durch eine Brachytherapie ergänzt [1–5].

Rovirosa et al. [6] konnte zwar bei 60 Patientinnen aus eigenem Kollektiv 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 Fälle belegt werden. In 25 % der Fälle wurde auch über eine Verbesserung des Gesamtüberlebens berichtet.

Zu dem gleichen Ergebnis kam der Review von *Brooks et al.* [7], die 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 führen kann. Daher sollte diese eher seltene Tumorentität multidisziplinär besprochen werden. Es ist dabei darauf zu achten, dass eine ausreichende Dosierung in Analogie zu anderen Sarkomen (mindestens 50,0 Gy, wenn möglich 60,0 Gy) erfolgt, damit eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht wird.

Literatur

- 1 Ferrer F, Sabater S, Farrus B et al (1999) Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: A retrospective study from the Grup Oncologic Catalá Occità. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 47–52

- 2 Grosen EA, Petereit DG, Dandolu V et al (1997) Adjuvant pelvic radiotherapy provides improved local control in stage I uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 64: 483
- 3 Knocke TH, Kucera H, Dörfler D et al (1998) Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 83: 1972–1979
- 4 Livi L, Paiar F, Shah N et al (2003) Uterine sarcoma: Twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(5): 1366–1373
- 5 Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al (1993) Prognostic factors in early stage uterine sarcoma. *Cancer* 71: 1702–1706
- 6 Rovirosa A, Ascaso A, 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 Biol Phys* 52(5): 1320–1329
- 7 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

Radiotherapeutische Technik

H. Lindner, B. Röper, P. Schaffer, H. Sommer

Technik der intrakavitären Strahlentherapie (Brachytherapie)

Als Standard kommt heute die HDR (high dose rate)-Brachytherapie mit Iridium 192 zur Anwendung. Wenn auch strahlenbiologisch noch Fragen hinsichtlich der Vergleichbarkeit von High-dose-rate- und Low-dose-rate-Brachytherapie bestehen, haben Studien doch die Gleichwertigkeit der Resultate beider Methoden bei anwendungsmäßigen Vorteilen für die HDR-Therapie erwiesen.

Vaginale Brachytherapie

Angewendet werden Kunststoffapplikatoren von 5–9 cm Länge mit einer Dicke von 2–3 cm. Bei der adjuvanten postoperativen Brachytherapie umfasst das Zielvolumen die kraniale Hälfte der Vagina, zwei Drittel, oder – selten – auch die gesamte Scheidenlänge. Bei Befall der Vagina durch den Primärtumor oder bei Vaginalrezidiv muss das Zielvolumen individuell gewählt werden.

Wenn im Rahmen der adjuvanten postoperativen Radiotherapie die vaginale Brachytherapie die alleinige Behandlungsform darstellt, werden Einzeldosen von 4,5–7,5 Gy in 0,5 cm Wandtiefe (entsprechend etwa 7–10 Gy an der Scheidenoberfläche) eingestrahlt. Es erfolgen in der Regel (je nach Einzeldosis) drei bis sechs Applikationen in wöchentlichem Abstand. Empfehlungen der American Brachytherapy Society bei alleiniger Brachytherapie: 3 × 7,0 Gy, 4 × 5,5 Gy oder 5 × 4,7 Gy [1]. Die tägliche Applikation der

Brachytherapie, wie sie *Sorbe et al.* 2005 [2] vorschlagen, ist bei uns nicht üblich. Stärkere Fraktionierung mit reduzierten Einzeldosen und kürzeren Intervallen bei etwa gleicher Gesamtdosis ist möglich.

In der Kombination mit perkutaner Therapie wird bei identischer Einzeldosis meist eine Gesamtdosis von 5–18 Gy in 0,5 cm Vaginalwandtiefe in zwei bis drei Sitzungen – je nach Ausblockung des Afterloading-belasteten Volumens aus dem perkutanen Bestrahlungsvolumen – appliziert. Auch hier ist eine stärkere Fraktionierung (siehe oben) möglich. Entsprechend einer Umfrage werden in den USA am häufigsten 3 × 5,0 Gy appliziert [3].

Bei Tumorbefall der Vagina erfolgt die vaginale Brachytherapie meist in Kombination mit der intrauterinen Brachytherapie. Je nach zusätzlicher perkutaner Radiotherapie liegt die Dosis meist bei 6 × 7,0–7,5 Gy in 0,5 cm Vaginalwandtiefe (entsprechend insgesamt 60 Gy an der Vaginaloberfläche).

Intrauterine Brachytherapie

Bei kleinem Uterus wird als Applikator meist ein gebogener Stift verwendet. Bei größerem Uterus können zwei miteinander gekoppelte Stifte eingesetzt werden, deren Spitzen zu den Tubenabgängen gerichtet sind. Möglich ist auch die Verwendung von eier- oder pilzförmigen Applikatoren (z. B. nach Heyman), mit denen der Uterus gefüllt wird. Sie ähnelt der früheren Packmethode beim Radium. Das Zielvolumen

der intrauterinen Brachytherapie erfasst die gesamte Uteruswand bis zur Serosa. Die Ausmaße des Uterus lassen sich durch Sonographie oder auch durch Kernspintomographie in verschiedenen Ebenen erfassen. Die erforderliche Einzeldosis, bezogen auf die Uterusoberfläche, beträgt 5,0–7,5 Gy. Mit dieser Einzeldosis sind fünf bis sieben Sitzungen anzustreben.

Wenn die Umriss des zu behandelnden Uterus nicht zur Verfügung stehen, kann auch auf eine Linie dosiert werden, die 2 cm lateral des Applikators liegt. Bei einem normal großen Uterus ist das daraus resultierende Zielvolumen so, dass es den Uterus weitgehend umschließt.

Die Lage des (oder der) Applikators (-en) muss mindestens durch eine Röntgenkontrolle in zwei Ebenen dokumentiert werden. Anzustreben ist heute die 3D-Planung unter Zuhilfenahme von CT- oder MR-Querschnitten oder eines Flatpanel-DL-Gerätes mit der Möglichkeit der 3D-Darstellung. Zur Qualitätssicherung sollte möglichst die Dosis an Blase und Rektum bei jeder Bestrahlung mit Mehrfachsonden dokumentiert werden, wenn keine 3D-Technik verwendet wird.

Technik der Perkutanbestrahlung

Wenn die bildgebenden Verfahren oder der histologische Befund keine Hinweise auf einen paraaortalen Lymphknotenbefall zeigen, sollte bei der Perkutantherapie die kraniale Grenze des Beckenzielvolumens den LWK 5 mit einschließen. Auf diese Weise werden auch die Lymphknoten der Iliaca-communis-Gefäße bis zur Bifurkation erfasst. Die kaudale Zielvolumengrenze schließt in der Regel die Foramina obturata mit ein. Damit wird auch der kraniale Scheidenabschluss miterfasst, der für die Lokisationsaufnahmen markiert werden kann. Bei Befall der distalen Scheidenabschnitte kann die kaudale Zielvolumengrenze nach kaudal hin angepasst werden. Die lateralen Feldgrenzen liegen beidseits bei etwa 1,0–1,5 cm lateral der Linea terminalis. So werden die Lymphknoten der iliakalen Gefäße miterfasst. Am günstigsten ist es, wenn die Bestrahlungsvolumina nicht nach anatomischen Landmarken erfasst werden, sondern die Planung auf der Basis von individuellen

CT- oder MR-Schnittbildern in verschiedener Schichtführung mit Hilfe eines rechnergestützten Planungssystems erfolgt.

Das Zielvolumen kann mit unterschiedlichen Techniken bestrahlt werden. Das Becken sollte möglichst über eine Vier-Felder-Technik (Box-Technik) bestrahlt werden. Man erreicht so eine homogene Dosisverteilung im Becken. Bei der Box-Technik erfolgt neben der ventralen und dorsalen Einstrahlrichtung die Aufsättigung des Beckens über zwei zusätzliche seitliche Felder. So können Teile der Blase und auch des Darmes geschont werden. Der Einsatz von Individualblenden bzw. von Multi-Leaf-Kollimatoren ist erforderlich. Bei den lateralen Bestrahlungsfeldern kann ein zusätzlicher Gewinn für die Darmschonung erzielt werden, wenn insbesondere adipöse Patientinnen in Bauchlage auf einem Lochbrett bestrahlt werden. Dadurch gelingt es, größere Darmanteile aus dem Bestrahlungsvolumen herauszuhalten. Ebenso führt die Anwendung der IMRT-Technik zur Dünndarmschonung.

Die wegen der Lagevariabilität des Uterus nicht unproblematische Ausblockung des Afterloading-belasteten Volumens erfolgt am günstigsten, wenn das Zielvolumen dann nur noch über ein ventrales und dorsales Stehfeld bestrahlt wird. Eine Aufsättigung der Beckenwände bds. ist auch über eine biaxiale bisegmentale Rotationsbestrahlung möglich. Deren Planung ist jedoch aufwändiger; und es ist insbesondere bei adipösen Patientinnen schwieriger, die Bestrahlung täglich zu reproduzieren. Als optimal ist eine 3D-Summatiosisodosen-Planung anzusehen.

Die Einzeldosis der Perkutanbestrahlung beträgt 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. Die Gesamtdosis richtet sich auch nach der Gewichtung von Perkutan- und Brachytherapie.

Literatur

- 1 Nag S, Erickson B, Parikh S et al (2000) American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate-brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 779–790

-
- 2 Sorbe B, Straumits A, Carlsson E (2005) Intravaginal high-dose-rate-brachytherapy for stage I endometrial cancer. Randomized study of two dose-per-fraction-levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1385–1399
- 3 Small W, Erickson B, Kwakwa F (2005) American Brachytherapy Society survey regarding practice patterns of postoperative irradiation for endometrial cancer: current status of vaginal brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1502–1507

Der Stellenwert der adjuvanten systemischen Therapie in der multimodalen Behandlung des Endometriumkarzinoms und der uterinen Sarkome

E. Oberlechner, D. Sattler, Ch. Dannecker

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 97 % [1].

Im chirurgischen Stadium IC G3 bleibt die Prognose mit einer Fünfjahres-Überlebensrate von 66 % ungünstig (2). Der Nutzen einer adjuvanten perkutanen Beckenbestrahlung im klinischen Stadium I ist durch mehrere randomisierte Studien infrage gestellt worden [3–6].

Ohne Beckenbestrahlung tritt die Hälfte der Rezidive lokoregionär auf und kann in der Mehrzahl strahlentherapeutisch geheilt werden [7]. Nach komplettem operativen Staging kann die Bestrahlung daher häufig auf eine vaginale Brachytherapie beschränkt werden [8, 9].

Patientinnen mit Risikofaktoren (tiefe myometrane Invasion, Invasion des Zervixstromas, extrauterine Tumorausbreitung, seröser und klarzelliger Subtyp) haben ein erhöhtes Rezidivrisiko und erleiden in 46 % innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv [10]. Über die Hälfte aller Rezidive sind hämatogene Metastasen. Wichtigster und signifikant prädiktiver Faktor für hämatogene Metastasen ist eine myometrane Invasion über 50 % bzw. eine myometrane Invasion über 66 % im chirurgischen nodal-negativen Stadium IC [11, 12]. Wegen des hohen Risikos für eine hämatogene Metastasierung stellt die myometrane Invasion über 66 % im chirurgischen Stadium I eine mögliche Indikation zur adjuvanten Chemotherapie dar.

Die Indikation für adjuvante Therapiemaßnahmen ist neben prädiktiven Faktoren abhängig von der Prognose und dem Risiko für Rezidiv und Metastasierung. Die Prognose ist gut im Stadium IIIA bei ausschließlich positiver Zytologie, schlecht im Stadium IIIA bei Befall der Uterusserosa, und sehr schlecht bei paraaortalen Lymphknotenmetastasen.

Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms

Die Kombinationstherapie Doxorubicin-Cisplatin galt bis vor kurzem als wirksamste Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom. Gegenüber einer Adriamycin-Monotherapie konnten die Ansprechraten signifikant um den Faktor 1,7–2,5 gesteigert werden, allerdings ohne das Überleben zu verlängern [13, 14].

In der **GOG #122-Studie** konnte mit der Kombination Doxorubicin-Cisplatin über acht Zyklen bei Endometriumkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko (chirurgisches Stadium III und IV) beim Vergleich mit einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung erstmalig eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden. Somit ist für eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin-Doxorubicin im Stadium III sowie im Stadium IV mit Resttumor unter 2 cm sowohl ein Überlebensbenefit als auch die Überlegenheit gegenüber einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung nachgewiesen. Die Frage ist, wie genau ein hohes Risiko für ein extrapelvines Rezi-

div identifiziert werden kann, damit die Patientin von einer solchen aggressiven Chemotherapie profitiert.

In der Rezidivtherapie bzw. bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom der Stadien III–IV zeigte ein Vergleich der Zweierkombinationen Doxorubicin-Cisplatin und Doxorubicin-Paclitaxel (**GOG #163-Studie**) keinen Unterschied bezüglich Ansprechrate und Überleben [15]. Auch beim Vergleich von Doxorubicin-Cisplatin mit Carboplatin-Paclitaxel fand sich kein signifikanter Unterschied [16].

Hingegen zeigte in der **GOG #177-Studie** in den Stadien III–IV eine Dreierkombination mit Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel beim Vergleich mit der Zweierkombination Doxorubicin-Cisplatin einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Ansprechrate, progressionsfreiem und gesamtem Überleben. Durch die Dreifachkombination konnte die Mortalitätsrate im Vergleich zur Zweierkombination um 25 % gesenkt werden. Dies ist die erste und einzige von fünf randomisierten Studien beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, welche den Überlebensvorteil durch eine Dreifachkombinationstherapie aufzeigen konnte [17, 18].

Sowohl Doxorubicin-Cisplatin (GOG #122) als auch Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel (GOG #177) sind aggressive Therapien und werden von älteren und polymorbiden Patientinnen häufig schlecht vertragen. Deshalb wird die besser verträgliche Kombinationstherapie Carboplatin-Paclitaxel mit Ansprechraten von 60–70 % [19, 20] in der **GOG #209-Studie** beim fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometriumkarzinom eingesetzt und im Vergleich zur Dreifachkombination Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel untersucht. Die AGO plant im Stadium III–IV eine Phase III-Studie mit Cisplatin-Doxorubicin versus Carboplatin-Caelyx.

Multimodale Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Fünfjahresrate von 67 % Beckenwandrezidiven bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen konnte sowohl durch eine adäquate pel-

vine Lymphonodektomie als auch durch eine adjuvante perkutane Beckenbestrahlung auf 16 % bzw. 18 % gesenkt werden. Eine adäquate pelvine Lymphonodektomie und eine Beckenbestrahlung sind hinsichtlich der Verhinderung lymphogener bedingter Beckenwandrezidive vergleichbar effektiv. Bei paraaortaler Lymphknotenmetastasierung liegt die Fünfjahresrezidivrate trotz adäquater paraaortaler Lymphonodektomie bei 34 %. Bei paraaortaler Bestrahlung nach inadäquater paraaortaler Lymphonodektomie liegt die paraaortale Rezidivrate bei 69 %; ohne eine adäquate paraaortale Lymphonodektomie ist eine paraaortale Bestrahlung also weitgehend ineffektiv.

Auch durch eine alleinige adjuvante Chemotherapie können Lymphknoten- und Beckenrezidive nicht zuverlässig verhindert werden. In der GOG #122-Studie traten nach acht Zyklen Doxorubicin-Cisplatin im Zehnjahres-Follow-up in den Stadien III–IV 50 % Rezidive auf (davon 35 % Beckenrezidive, 28 % extrapelvine intraabdominale Rezidive und 35 % Leber- oder Fernmetastasen). Daraus ergibt sich die Forderung nach multimodalen Therapiekonzepten. Die GOG #184-Studie als Nachfolgestudie der GOG #122-Studie kombiniert im Stadium III und IV nach optimalem Debulking eine adjuvante zielgerichtete Strahlentherapie (Beckenbestrahlung mit bzw. ohne Paraaortalregion) mit einer sequenziellen Chemotherapie von sechs Zyklen Cisplatin/Doxorubicin versus Cisplatin/Doxorubicin/Paclitaxel [21].

Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IVA soll durch eine neoadjuvante Chemotherapie eine operable Situation erreicht werden, im Einzelfall auch mit der Option einer pelvinen Exenteration; bei Inoperabilität wird eine Bestrahlung angeschlossen.

Im FIGO-Stadium IVB ist nach primärer Chemotherapie im Falle einer Remission ein individualisiertes operativ-strahlentherapeutisches Vorgehen erforderlich [22].

Bei serös-papillären oder klarzelligem Endometriumkarzinomen in den klinischen Stadien I–II finden sich nach einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung über die Hälfte aller Rezidive

im Bestrahlungsfeld [23]. Die hohe Rate an Vaginalrezidiven beim serösen Endometriumkarzinom lässt sich durch eine adjuvante Brachytherapie senken; eine Platin-haltige Chemotherapie führt zu einer signifikanten Senkung der Rezidivrate [24] und sollte mit Ausnahme des Stadiums IA allen Patientinnen zusätzlich zur vaginalen Brachytherapie angeboten werden [25–28]. Hohe Ansprechraten bei guter Verträglichkeit werden mit der Kombination Carboplatin-Paclitaxel erzielt [29–31]. Seröse Endometriumkarzinome weisen gegenüber normalen Endometriumzellen eine erhöhte Expression von Her2-neu auf. Trastuzumab konnte beim serösen Endometriumkarzinom mit Her2-neu-Überexpression Remissionen erzielen [32] und wird derzeit in der GOG #181-Studie überprüft.

Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms

Eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien über die adjuvante Therapie mit Gestagenen konnte keine Verbesserung der Überlebensraten oder der Rezidivfreiheit nachweisen [33].

Mit der oralen Gabe von 200 mg MPA ist eine effektive initiale Therapie bei fortgeschrittenen Stadien (Stadium III–IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom vor allem bei gut differenzierten oder Progesteronrezeptor-positiven (> 50 fmol/mg Zytosol) möglich [34].

Die Ansprechraten sinken mit zunehmendem Alter leicht ab; Frauen unter 60 Jahren sprechen in 27 % auf MPA an, Frauen über 70 nur in 13 %. Die Ansprechraten für G1-Tumore sowie für Progesteronrezeptor-positive Tumore (> 50 fmol/mg Zytosol) liegen bei 37 %; demgegenüber sprechen undifferenzierte und rezeptornegative Karzinome nur in 8 % auf MPA an.

Die Verträglichkeit ist gut; als häufigste Nebenwirkung tritt eine Thrombophlebitis in 5 % der Fälle auf. Die Dosis von 200 mg MPA ist höheren Dosen vorzuziehen; eine Dosis von 1000 mg MPA erzielt schlechtere Ansprechraten und erhöht signifikant die Nebenwirkungsrate; die Mortalität ist um 31 % erhöht.

Die Remissionsraten unter Tamoxifen 40 mg täglich sind mit 10 % gering [35].

Die alternierende Therapie mit Tamoxifen 40 mg im dreiwöchentlichen Wechsel mit Megestrolacetat 160 mg täglich [36] bzw. von Tamoxifen 40 mg täglich im wöchentlichen Wechsel mit 200 mg Medroxyprogesteronacetat [37] führt zu verbesserten Remissionsraten von 27 % bzw. 33 %, nicht aber zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Die Kombination von Megestrolacetat mit Tamoxifen zeigt gegenüber Megestrol allein keinen Benefit [38].

Die hohen Ansprechraten von 28 % auf Gosereelin [39] konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden; fehlende [40] oder nur minimale [41] Remissionen von 11 % und das mögliche Risiko von Venenthrombosen rechtfertigen den Einsatz von GnRH-Analoga nicht.

Aromatasehemmer weisen nur minimale Ansprechraten von 10 % auf [42–44].

Zusammenfassung

Adjuvante Therapieoptionen in den Stadien III–IV sowie im Stadium I–II mit Risikofaktoren

1. Eine adjuvante endokrine Therapie bringt keinen Überlebensgewinn und ist deshalb in den Frühstadien nicht indiziert.
 - Eine adjuvante Gestagentherapie in den frühen Stadien ohne Benefit und deshalb nicht indiziert [45, 46].
 - Im fortgeschrittenen (Stadium III–IV) oder bei rezidiviertem Endometriumkarzinom ist die orale Gabe von 200 mg MPA eine effektive initiale Therapie, vor allem bei gut differenzierten oder hoch Progesteronrezeptor-positiven Tumoren (> 50 fmol/mg Zytosol).
2. Chemotherapie in den Stadien III–IV sowie im Stadium I–II mit Hochrisikofaktoren:
 - Bei gegebener Indikation stellte bisher die Zweifachkombination von Doxorubicin-Cisplatin die Standard-Chemotherapie des

fortgeschrittenen (Stad. III/IV) oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms dar.

Doxorubicin 60 mg/m²
+ Cisplatin 50 mg/m²
q 21 × 6 (bzw. 8 Zyklen: GOG #122)
(bei vorbestrahlten Patientinnen
Dosisreduktion von Doxorubicin
auf 45 mg/m²)
(ab einer Doxorubicin-Dosis von
300 mg/m² echokardiogra-
phisches Monitoring)

- In den fortgeschrittenen Stadien III–IV ist einerseits die adjuvante Chemotherapie mit sieben Zyklen Doxorubicin-Cisplatin und einem Zyklus Cisplatin einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung hinsichtlich Überleben signifikant überlegen [47]. In diesen Stadien führt andererseits eine Dreifachkombination mit Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel gegenüber der Standardtherapie mit Doxorubicin-Cisplatin zu einer signifikanten Überlebensverbesserung, allerdings bei hoher Toxizität [17].
- Beim serös-papillären Endometriumkarzinom und beim endometrioiden Endometriumkarzinom mit tiefer Myometriumphasie (IC G3) oder Lymphknotenbefall (IIIC) kann durch eine adjuvante Platin-haltige Zweifach- oder Dreifach-Kombinations-Chemotherapie eine Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Mit einer Dreifachkombination Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel werden gegenüber der Zweifachkombination Doxorubicin-Cisplatin signifikant bessere Ansprech- und Überlebensraten erzielt, allerdings bei hoher Toxizität. Das optimale Chemotherapie-Regime für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom sollte deshalb Platin und/oder Taxane enthalten [48]. Die Zweierkombination Carboplatin-Paclitaxel ist besser verträglich, sehr wirksam [49] und wird derzeit im Vergleich zur Dreifachkombinationen in Studien überprüft.

Doxorubicin 45 mg/m² +
Cisplatin 50 mg/m²; Tag 1
Paclitaxel 160 mg/m² über 3 Stunden;
Tag 2; mit G-CSF-Support
q 21 × 6 (GOG #184, GOG #177)

Carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m²
q 21 × 6 (GOG #209)

3. Neben dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben sind die Lebensqualität und die Symptomkontrolle wichtige Behandlungskriterien. Unter Berücksichtigung von Alter, Ko-Morbidität und vorausgegangener Strahlentherapie stellen neben der Chemotherapie auch endokrine Maßnahmen sowie der Verzicht auf aggressive Therapien eine Behandlungsoption dar.

Adjuvante Chemotherapie der uterinen Sarkome

Die NCCN-Guidelines empfehlen eine adjuvante Chemotherapie bei Karzinosarkomen, Leiomyosarkomen oder undifferenzierten Sarkomen (High-grade-ESS) im Stadium III mit paraaortalem Lymphknotenbefall. Von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitieren alle Sarkome (MMT; High-grade-LMS; High-grade-ESS) im chirurgischen Stadium I–II, mit Ausnahme der Low-grade-endometrialen Stromasarkome [50].

Bei **Leiomyosarkomen der klinischen Stadien I–II** liegen die Rezidivraten bei 50 (–75) %; dabei treten die Rezidive vorwiegend als Fernmetastasen (Lungenmetastasen) auf. Leiomyosarkome sprechen im Gegensatz zu den MMT kaum auf Cisplatin an; Doxorubicin und Ifosfamid zeigen jedoch Aktivität. Im Stadium I zeigte eine adjuvante Doxorubicin-Monotherapie keinen signifikanten Benefit (GOG #20).

Beim **fortgeschrittenen Leiomyosarkom** wurde mit der Kombination Ifosfamid-Doxorubicin eine moderate Aktivität erzielt (30 % Ansprechrate; Gesamtüberleben median 9 Monate), aller-

dings bei erheblicher Hämatotoxizität mit 49 % Neutropenien Grad 3–4 sowie Kardiotoxizität [51].

Doxorubicin 50 mg/m², d 1 + Ifosfamid
1 500 mg/m²; Tag 1, 2, 3, 4, 5
(mit Mesna-Protektion) (q 21 × 3)

Mit der Kombination Gemcitabin (900 mg/m² d 1 + 8; q 21) + Docetaxel (100 mg/m², d 8) unter G-CSF-Support als Second-line-Therapie konnten Remissionsraten von 53 % sowie ein verlängertes medianes Überleben von 18 Monaten erzielt werden (52, 53).

Die AGO-Uterus-7-Studie untersucht diese Kombination bei primär operablen Sarkomen des Uterus (Leiomyosarkom; Müller'scher Misch tumor; hochmaligne endometriale Stromasarkome) in den Stadien I–III:

Gemcitabin 450 mg/m² d 1 + 8 und
Docetaxel 75 mg/m² d 8; q 21 × 6

Beim **fortgeschrittenen Low-grade-endometriale n Stromasarkom** werden nach Versagen endokriner Maßnahmen entweder Doxorubicin (in liposomal verkapselter Form) als Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit Carboplatin-Paclitaxel eingesetzt.

Beim **fortgeschrittenen High-grade-endometriale n Stromasarkomen** (undifferenziertes Sarkom) werden mit Doxorubicin und Ifosfamid Remissionsraten von 33 % erzielt. Statt Doxorubicin kann auch Epirubicin eingesetzt werden [54]. Allerdings besteht eine erhebliche Myelo- und Kardiotoxizität.

Epirubicin 100 mg/m², d 1 + Ifosfamid
1 500 mg/m²; Tag 1, 2, 3
(mit Mesna-Protektion) (q 28 × 3)

Ansprechraten von 33 % können auch mit einer Ifosfamid-Monotherapie erreicht werden [55].

Ifosfamid 1500 mg/m²; Tag 1, 2, 3, 4, 5; q 21

Beim **Karzinosarkom (Müller'scher Misch tumor; maligner mesodermaler Misch tumor)** zeigte Cisplatin-Ifosfamid in den Stadien I–II ohne Bestrahlung gegenüber Ifosfamid-mono signifikant höhere Remissionsraten sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben, aber keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, allerdings bei deutlich höherer Toxizität mit mehreren therapiebedingten Todesfällen. Wegen der hohen Myelotoxizität wurde die Dosis durch Verkürzung des Fünftagesprotokolls auf ein Viertagesprotokoll um 20 % reduziert [56, 57].

Cisplatin 20 mg/m² + Ifosfamid 1500 mg/m²
(mit Mesna-Protektion);
Tag 1, 2, 3, 4; q 21 × 3
(bei vorbestrahlten Patienten
Dosisreduktion von Ifosfamid auf
1 200 mg/m², Tag 1–4)

Ifosfamid erzielt als First-line-Monotherapie Ansprechraten von 39 %.

Ifosfamid 1500 mg/m²; Tag 1, 2, 3, 4, 5; q 21

Mehrere Studien untersuchen die Kombination Docetaxel-Gemzar beim fortgeschrittenen oder rezidierten MMT (AGO-Uterus-7-Studie) sowie die besser verträgliche Kombination Carboplatin-Paclitaxel (GOG #232 B).

Gemcitabin 450 mg/m² d 1 + 8 und
Docetaxel 75 mg/m² d 8; q 21 × 6

Carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m²;
q 21 × 6

Adjuvante endokrine Therapie der uterinen Sarkome

Beim **Low-grade Stromasarkom (LGESS)** liegen die Rezidivraten im Stadium I bei 50 %. Das Rezidivrisiko steigt bei einer Tumorgröße über

5 cm sowie bei Lymph- oder Hämangiose. In fortgeschrittenen Stadien ist eine adjuvante hochdosierte Gestagentherapie, z.B. MPA 100 mg täglich [58, 59] effektiv. Die endokrine Therapie wirkt zytotoxisch. Remissionen werden auch durch Megestrolacetat und Letrozol [60, 61] erzielt.

Initialtherapie: MPA 150–250 mg

Erhaltungstherapie: MPA 100 mg
(40–120 mg)

Megestrolacetat: 2 × 40 bis 2 × 80 mg
(maximal 320 mg täglich)

Indikationen für eine endokrine Therapie von mindestens sechs bis 12 Monaten sind die Stadien III–IVA; bei guter Verträglichkeit Erhaltungstherapie für fünf Jahre. Prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen sind der Progesteronrezeptorstatus, die Aromatase- und die PDGFR-Expression. Entsprechende immunhistologische Untersuchungen werden am Referenzzentrum für Endometriale Stromasarkome an der Medizinischen Universität Graz (Prof. Reich/Prof. Regauer) durchgeführt [62].

Eine Hormonersatztherapie führt zu erhöhten Rezidivraten, ebenso der Einsatz von Tamoxifen. Der Einsatz von GnRH-Analoga ist experimentell.

Leiomyosarkome und Müller'sche Mischtumoren sprechen nicht auf eine Hormontherapie an.

Zusammenfassung

- Fortgeschrittene Leiomyosarkome und Stromasarkome sprechen auf Anthrazykline und Ifosamid an, nicht aber auf Platin-Derivate.
- Gemcitabin und Docetaxel erzielen bei inoperablen Leiomyosarkomen hohe Remissionsraten.
- Beim fortgeschrittenen Karzinosarkom sind Platin, Ifosamid und Taxane gut wirksam.
- Endometriale Low-grade-Stromasarkome sprechen gut auf endokrine Maßnahmen an
- LMS und MMT sind resistent gegen endokrine Therapien.

Literatur

- 1 Orr JW et al (1997) Stage I corpus cancer: Is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 176: 777–789
- 2 Creasman WT et al (2003) Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83: 79–118
- 3 Creutzberg CL 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
- 4 Rittenberg PV et al (2003) High-risk surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol* 89: 288–294
- 5 Scholten AN et al (2005) Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 834–838
- 6 Alektiar KM et al (2005) Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 111–117
- 7 Straughn JM et al (2003) Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 89: 295–300
- 8 Jolly S et al (2005) Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 97: 887–892
- 9 National Comprehensive Cancer Network (NCCN – v.2.2006): Clinical Practice Guidelines in Oncology. May 8, 2006
- 10 Mariani A et al (2005) Predictors of poor prognosis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15: 402
- 11 Mariani A et al (2001) Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 80: 233–238
- 12 Mariani A et al (2004) High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 95: 120–126
- 13 Thipgen JT et al (2004) Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 22: 3902–3908
- 14 Aapro MS et al (2003) Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study by the EORTC Gynecologic Cancer Group. *Ann Oncol* 14: 441
- 15 Fleming GF et al (2004) Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-hour paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a GOG study. *Ann Oncol* 15: 1173–1178
- 16 Weber B et al (2003) What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proc ASCO* 22: 453
- 17 Fleming GF et al (2004) Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 22: 2159–2166

- 18 Carey MS et al (2006) Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 101: 158–167
- 19 Hoskins PJ et al (2001) Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19: 4048–4053
- 20 Akram T et al (2005) Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1365–1367
- 21 Fleming GF (2006) Major progress for a less common cancer. *J Clin Oncol* 24: 6–8
- 22 Gaducci A et al (2006) Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: Hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol/Hematol* 21.1.2006
- 23 Sutton G (2006) Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 100: 349–354
- 24 Kelly MG et al (2005) Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 98: 353–359
- 25 DuBeshter B et al (2004) High-dose rate brachytherapy for stage I/II papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 94: 383–386
- 26 Hamilton CA et al (2006) Impact of adjuvant therapy on survival of patients with early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 839–944
- 27 Dietrich CS et al (2006) The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 99: 557–563
- 28 Kelly MG et al (2004) Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 95: 469–473
- 29 Vaidya AP et al (2006) Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer* 16: 267–272
- 30 Muggia FM et al (2004) Recent updates in the clinical use of platinum compounds for the treatment of gynaecologic cancers. *Semin Oncol* 31: 17–24
- 31 Steed H et al (2006) Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of multimodality treatment with abdominopelvic radiotherapy and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16: 278–285
- 32 Vilella JA et al (2003) Her2-/neu expression I uterine papillary serous cancers. *Proc ASCO* 22: 1970
- 33 Martin-Hirsch PL et al (1996) Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and metaanalysis of published randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65: 201–207
- 34 Thigpen JT et al (1999) Oral MPA in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose response study by the GOG. *J Clin Oncol* 17: 1736–1744
- 35 Thigpen T et al (2001) Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19: 364–367
- 36 Fiorica JV 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
- 37 Whitney CW 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
- 38 Pandya KJ et al (2001) Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E 4882). *Am J Clin Oncol* 24: 43–68
- 39 Jeyarajah AR et al (1996) Long-term follow-up of gonadotropin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 63: 47–52
- 40 Covens A et al (1997) A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 64: 126–129
- 41 Asbury RF et al (2002) Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 25: 557–560
- 42 MA BB 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
- 43 Burnett AF et al (2004) Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol* 94: 832–834
- 44 Rose PG 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
- 45 Martin-Hirsch PL et al (2006) Progestagens for endometrial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1
- 46 Emons G (2006) Endometriumkarzinom – Anregungen für die neue Leitlinienversion. *Zentrabl Gynäkol* 128: 18–22
- 47 Randall ME et al (2006) Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24: 36–44
- 48 Humber C et al (2005) Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *The Cochrane Database*

- 49 Santin AD et al (2004) Current treatment options for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 4: 679–789
- 50 NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2006: Uterine sarcoma
- 51 Sutton G et al (1996) Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a GOG study. *Gynecol Oncol* 62: 226–229
- 52 Hensley ML (2002) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma – results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20: 2824–2831
- 53 Acharya S et al (2005) Rare uterine cancers. *Lancet Oncol* 6: 961–971
- 54 Trope C et al (1997) Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 24 (suppl 15): 1–22
- 55 Sutton G (1996) Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a GOG study. *Obstet Gynecol* 87: 747–750
- 56 Sutton G et al (2000) A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a GOG study. *Gynecol Oncol* 79: 147–153
- 57 Sutton G et al (2005) Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 96: 630–634
- 58 Mansi JL et al (1990) Endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 36: 113–118
- 59 Katz L et al (1987) Endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 26: 87–97
- 60 Maluf F et al (2001) Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 82: 384–388
- 61 Leunen M et al (2004) Low grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 95: 769–771
- 62 Prof. Reich: persönliche Mitteilung

Hormon- und Chemotherapie in der Rezidiv- und Palliativsituation

D. Sattler, E. Oberlechner

Palliative Therapie des Endometriumkarzinoms

Rezidive von Endometriumkarzinomen sind häufig auf das kleine Becken beschränkt und aufgrund ihrer lokoregionären Ausdehnung einer Operation oder Strahlentherapie zugänglich.

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

Hormontherapie

Die Hormontherapie mit Gestagenen gilt im Allgemeinen als Therapie der 1. Wahl bei der systemischen Behandlung des Endometriumkarzinoms. Ein Therapieansprechen ist jedoch abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors und insbesondere vom Progesteronrezeptorstatus: bei Nachweis von Progesteronrezeptoren und G1/G2-Tumoren sind Ansprechraten von über 30 % zu erwarten, bei negativem Progesteronrezeptorstatus und G3-Tumoren liegen die Ansprechraten unter 10 % [1, 2]. In diesen Fällen sollte eine primäre Chemotherapie erwogen werden. Der Östrogenrezeptorstatus spielt für die Prädiktion des Ansprechens einer Gestagentherapie keine Rolle. Sind die Hormonrezeptoren nicht bekannt, sollten sie möglichst nachbestimmt werden. Ist dies nicht möglich, kann bei asymptomatischen Patientinnen ein hormoneller Behandlungsversuch unternommen werden.

Für eine palliative Gestagentherapie zugelassen sind Megestrolacetat (MA) 160 mg/Tag

und Medroxyprogesteronacetat (MPA) 200–250 mg/Tag. Höhere Dosierungen der beiden Medikamente sind nach den vorliegenden Daten tendenziell weniger effektiv [1] und steigern zusätzlich das Risiko thromboembolischer Ereignisse. Aufgrund der deutlich niedrigeren Tagestherapiekosten (ca. 2,30–3 versus 12 Euro) sollte MPA (in Deutschland als 250 mg Tabletten oder Suspension im Handel) bevorzugt werden.

Alternativ zu den Gestagenen kann Tamoxifen 20 mg/Tag eingesetzt werden. Die publizierten Ansprechraten liegen bei 22 % [2]. Günstig ist das im Vergleich zu den Gestagenen niedrigere thromboembolische Risiko bei den meist übergewichtigen Patientinnen. Ein kombinierter oder sequenzieller Einsatz von Tamoxifen und Gestagenen [3, 4] zeigt Ansprechraten um 30 %, jedoch keinen offensichtlichen Vorteil gegenüber einer Monotherapie und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Eine weitere hormonelle Therapieoption stellen GnRH-Analoga dar. Etwa 80 % der Endometriumkarzinome exprimieren hoch affine 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 [2].

Fulvestrant in der palliativen Therapie des Endometriumkarzinoms wird derzeit von der AGO in der „Uterus 5-Studie“ untersucht, für die noch keine Ergebnisse vorliegen.

Chemotherapie

Wird ein Endometriumkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, ist die Chemotherapie oft bereits Bestandteil der Primärtherapie im Anschluss an eine tumorreduktive, meist palliativ ausgerichtete Operation. Es handelt sich hierbei vornehmlich um rezeptornegative Tumoren des prognostisch ungünstigen serösen oder klarzelligigen Subtyps, die biologisch den gleichnamigen Varianten des Ovarialkarzinoms nahe stehen. Bei symptomatischer Tumorprogression oder nach Versagen einer Hormontherapie besteht ebenfalls die Indikation zur Chemotherapie. Die zu erwartende Toxizität ist dabei allerdings gegenüber dem möglichen therapeutischen Benefit abzuwägen. Das primäre Therapieziel sollte die Symptomkontrolle, weniger die Remissionsinduktion sein.

Die beste Aktivität beim Endometriumkarzinom besitzen Anthrazykline, Ifosfamid [5] Cisplatin/Carboplatin und Paclitaxel [6]. In der Monotherapie lassen sich mit diesen Substanzen Remissionen bis zu 30 % erzielen. In Analogie zu anderen Platin- bzw. Anthrazyklin-sensiblen Malignomen erscheint ein Ersatz von Cisplatin durch das weniger nephro- und neurotoxische Carboplatin bzw. von Doxorubicin durch das weniger kardiotoxische Epirubicin möglich [7, 8]. Entsprechende Vergleichsstudien liegen allerdings nicht vor. Beim Einsatz von Ifosfamid ist die nicht unerhebliche Multiorgantoxizität zu beachten. Das Nephropathierisiko kann durch ausreichende Hydratation, die Rate an hämorrhagischen Zystitiden durch die mittlerweile obligate Mesna-Prophylaxe gesenkt werden.

Doxorubicin	60 mg/m ²	alle 3 Wochen
Epirubicin	60–80 mg/m ²	alle 3 Wochen
Cisplatin	60 mg/m ²	alle 3 Wochen
Carboplatin	AUC 5	alle 3 Wochen
Ifosfamid	1,5 g/m ² Tag 1–5	alle 3 Wochen

Die GOG (Gynecologic Oncology Group) hat in mehreren aktuell publizierten Studien versucht, die Effektivität einer palliativen Chemotherapie beim Endometriumkarzinom zu optimieren. Während die Kombination von Doxoru-

bicin und Cyclophosphamid keine signifikante Verbesserung der Behandlungsergebnisse gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie gezeigt hatte [9], konnte durch eine Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie die Ansprechrate von 25 auf 42 % und das mediane progressionsfreie Überleben von 3,8 auf 5,7 Monate gesteigert werden, das Gesamtüberleben lag jedoch unverändert bei median neun Monaten [10]. Eine EORTC-Studie [11] verglich ebenfalls die Kombination Doxorubicin/Cisplatin mit einer Doxorubicin-Monotherapie und zeigte für die Kombinationstherapie eine gesteigerte Ansprechrate (43 versus 17 %), jedoch keine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (8 versus 7 Monate) oder des Gesamtüberlebens (9 versus 7 Monate).

Doxorubicin	60 mg/m ²	und
Cisplatin	50 mg/m ²	alle 3 Wochen

Durch eine Dreierkombination aus Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel (+ GCSF) konnten Ansprechrate (57 versus 34 %), progressionsfreies Überleben (8,3 versus 5,3 Monate) und auch Gesamtüberleben (15,3 versus 12,3 Monate) gegenüber der Zweierkombination Doxorubicin/Cisplatin verbessert werden [12]. Die deutlich erhöhte Toxizität, insbesondere Neurotoxizität (12 % Grad 3 und 27 % Grad 2 periphere Neuropathie) dieser Kombination lässt jedoch einen Einsatz nur in ausgewählten Einzelfällen (jüngere Patientinnen ohne Ko-Morbidität) empfehlenswert erscheinen.

Doxorubicin	45 mg/m ² (Tag 1) und	
Cisplatin	50 mg/m ² (Tag 1) und	
Paclitaxel	160 mg/m ² (Tag 2) und	
GCSF s.c.	Tag 3–9	alle 3 Wochen

Sehr gute Ansprechraten beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (bis 87 %) zeigte in einigen kleineren Phase II-Studien die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel [13]. Für diese Kombination spricht neben den hohen bisher publizierten Ansprechraten die vergleichsweise

geringe Toxizität. Die GOG prüft deshalb zur Zeit in einer Phase III-Studie, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen, Carboplatin/Paclitaxel gegen die Dreierkombination Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel (+ GCSF) [14].

Carboplatin	AUC 5	und
Paclitaxel	175 mg/m ²	alle 3 Wochen

Die Metaanalyse der Cochrane Database [15] zeigt für eine Poly- gegenüber einer Monotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (Hazard Ratio 0,8), aber nur einen Trend in Richtung eines verbesserten Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,9). Die Entscheidung, ob eine Mono- oder Polychemotherapie eingesetzt wird, sollte also individuell in der Abwägung des zu erwartenden Nutzens im Verhältnis zur zu erwartenden Toxizität getroffen werden.

Studien zum direkten Vergleich einer primären Hormontherapie mit einer primären Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom liegen leider nicht vor. Bei positivem (und unbekanntem) Progesteronrezeptorstatus wird deshalb aufgrund der geringeren Toxizität in der Regel mit einem hormonellen Behandlungsversuch begonnen und erst bei Progress unter Hormontherapie auf eine Chemotherapie umgestellt. Bei Progesteronrezeptor-negativen, schlecht differenzierten Tumoren oder sehr raschem Tumorprogress sollte dagegen primär eine Chemotherapie eingesetzt werden.

Bei malignen Müller'schen Mischtumoren (Karzinosarkomen), die sich biologisch wie undifferenzierte Endometriumkarzinome verhalten (vgl. Kapitel „Histopathologie“), ist Ifosfamid die wirksamste Einzelsubstanz mit Ansprechraten über 30 % [16]. Für Cisplatin sind Remissionsraten von ca. 20 % beschrieben [17]. Im randomisierten Vergleich einer Ifosfamid-Monotherapie mit einer Kombination aus Ifosfamid und Cisplatin beim Karzinosarkom konnte durch die Kombinationstherapie zwar die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden, nicht jedoch das Gesamtüber-

leben [18]. Zudem zeigte die Kombinationstherapie eine deutlich erhöhte Toxizität mit mehreren therapiebedingten Todesfällen, sodass dieses Regime nicht empfohlen werden kann.

Eine retrospektive Analyse von (nur) sechs Patientinnen mit Karzinosarkom, die mit Carboplatin/Paclitaxel behandelt wurden, berichtet über eine komplette Remission in vier von sechs Fällen und ein mittleres Gesamtüberleben von 25 Monaten [19].

Palliative Therapie der Uterussarkome

Uterussarkome sind aufgrund ihrer aggressiven Tumorbilologie nur selten kurativ behandelbar. Bereits im Stadium I kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu einer frühzeitigen extrapelvinen Metastasierung oder zum Auftreten von Beckenrezidiven.

Bei symptomatischer Metastasierung bzw. Tumorprogression, die durch operative Maßnahmen nicht mehr angehenbar ist (vgl. Kapitel „Operative Therapie der Uterussarkome“), besteht die Indikation zur palliativen systemischen Therapie. Eine weitere Progression der Erkrankung kann dadurch meist jedoch nur für kurze Zeit verhindert werden.

Hormontherapie

Ein hormoneller Behandlungsversuch erscheint nur bei der Untergruppe der Low-grade-endometrialen Stromasarkome Erfolg versprechend. Diese exprimieren in einem hohen Prozentsatz Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Es liegen Kasuistiken mit gutem Ansprechen auf Gestagene, GnRH-Analoga [20] und Aromatasehemmer [21] mit z. T. lang anhaltenden Remissionen vor. Aufgrund der extremen Seltenheit dieser Tumorentität fehlen jedoch Untersuchungen mit größeren Fallzahlen.

Chemotherapie

Doxorubicin und Ifosfamid stellen derzeit die wirksamsten Substanzen bei der Chemotherapie

uteriner Sarkome dar. Eine Doxorubicin-Monotherapie erwies sich in einer der wenigen vorliegenden Phase III-Studien einer Kombination aus Doxorubicin und Cyclophosphamid als gleichwertig: die Ansprechraten lagen bei jeweils 19 %, das Gesamtüberleben bei 11,6 bzw. 10,9 Monaten [22].

Doxorubicin	60 mg/m ²	alle 3 Wochen
Ifosfamid	1,5 g/m ² Tag 1–5	alle 3 Wochen

Bei Leiomyosarkomen ist Doxorubicin die wirksamste Einzelsubstanz, für die Ansprechraten bis 30 % beschrieben sind [23]. In einer Phase II-Studie mit 34 z. T. mit Doxorubicin vorbehandelten Patientinnen konnte durch eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Docetaxel (+ GCSF) eine Ansprechraten von 53 % und eine mediane progressionsfreie Zeit von 5,6 Monaten erzielt werden [24]. Damit stellt diese Kombination eine Alternative zum bisherigen Standard Doxorubicin-Mono dar.

Gemcitabin	900 mg/m ² Tag 1+8 und	
Docetaxel	100 mg/m ² Tag 8 und	
GCSF s.c.	Tag 9–15	alle 3 Wochen
(Dosisreduktion beider Zystostatika um 25 % bei Z.n. Beckenbestrahlung!)		

Für die Chemotherapie des endometrialen Stromasarkoms gelten ebenfalls Doxorubicin und Ifosfamid als die wirksamsten Substanzen [23].

Bei der Therapieentscheidung sind vorbestehende Einschränkungen der kardialen (Doxorubicin) bzw. renalen Funktion (Ifosfamid) zu berücksichtigen. Beim Einsatz von Ifosfamid ist auf die Gabe des Blasenprotektivums Mesna sowie auf eine ausreichende Wässerung zu achten.

Literatur

- 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(6): 1736–1744
- Hanf V, Günther AR, Emons G (2003) Endometrial cancer. *Onkologie* 26: 429–436
- 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(1): 4–9
- Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W (2004) Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92(1): 10–14
- Sutton G, Blessing JA, DeMars LR, Moore D, Burke TW, Grendys EC (1996) A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 63: 25–27
- Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, Tumolo S, Landoni F, Mangioni C, Sessa C (1997) Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 8: 969–972
- van Wijk FH, Lhomme C, Bolis G et al (2003) Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Eur J Cancer* 39(1): 78–85
- Calero F, Asins-Codoner E, Jimeno J, Rogriguez-Escudro F, Mendana J, Iglesias J, Matia F, Amas A, Diaz-Castellanos R, Garzon J (1991) Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma. Phase II Study of the Grupo Ginecologico Espano para Tratamiento Oncologico (GGETO). *Eur J Cancer* 27: 864–866
- Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C (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(7): 1408–1414
- Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S (2004) Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22(19): 3902–3908
- Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al (2003) Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14(3): 441–448
- 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(11): 2159–2166
- Michener CM, Peterson G, Kulp B, Webster KD, Markman M (2005) Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial

- carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 131(9): 581–584
- 14 McMeekin DS (2005) Updates in chemotherapy in the treatment of advanced and recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15(2): 407–408
- 15 Humber C, Tierney J, Symonds P et al (2005) Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 19;4: CD003915
- 16 Sutton GP, Blessing JA, Rosenheim N et al (1989) Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 161: 309–314
- 17 Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT (1987) Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 5(4): 618–621
- 18 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(2): 147–153
- 19 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(3): 774–778
- 20 Burke C, Hickey K (2004) Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 104: 1182–1184
- 21 Leunen M, Breugelmanns M, De SP, Bourgain C, Amy JJ (2004) Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 95(3): 769–771
- 22 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(8): 1658–1653
- 23 Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S (2005) Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 97(2): 624–637
- 24 Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al (2002) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20(12): 2824–2831

Nachsorge

A. Limper, G. Rauthe

Nachsorge

Die Nachsorge soll analog dem Zervixkarzinom auch beim Endometriumkarzinom symptombezogen sein. Sie ist in dieser Form einer aufwändigen apparativen/bildgebenden nicht unterlegenen [1]. Die Früherkennung des Vaginalrezidivs und des zentralen Rezidivs am Scheidenende hat wegen deren noch häufig kurativen Therapiemöglichkeiten dabei 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 76 % der Rezidive in diesem Zeitraum auftreten [2]. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Art der Nachuntersuchungen für tumor- und beschwerdefreie Patientinnen.

Zwischenanamnese

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

- 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?

Tabelle 1. Nachsorgeprogramm nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms.

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

Körperliche Untersuchung

Hierzu gehören Gewichtskontrolle, Palpation des Abdomens, gynäkologische, einschließlich rektale Untersuchung und Zytologie (wobei die Deutung der Zellbilder nach Bestrahlung schwierig sein kann).

Sonographie

Die Vaginalsonographie ergänzt die klinische Untersuchung, kann lokoregionäre Rezidive erkennen. Die abdominale Sonographie kann zur Beurteilung der Nieren (Hydronephrose) ergänzend eingesetzt werden.

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 [3]. Nach den aktuellen Auswertungen des Tumorregisters München liegt die Zweitkarzinomrate bei ca. 10 % und damit nicht höher als bei vielen anderen Tumoren [4].

Viele Patientinnen mit Endometriumkarzinom weisen typische Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie bei Adipositas auf. Gegebenenfalls ist auf eine adäquate internistische Therapie hinzuweisen.

Psychosoziale Situation

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 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 [5]. Sie ermöglicht das Verstehen auf der Basis eines tragenden Beziehungsaspektes, der das Nachsorgegespräch kennzeichnen sollte [6].

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. Frankls [7].

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

In einer Studie über Zielvorstellungen von Tumorpatientinnen an die stationäre Heilbehandlung wurden diagnoseunabhängig in 97 % angegeben, dass oberstes 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 [8].

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 Rehabilitation unabdingbar. Die Patientinnen sind deswegen über die gesetzliche Möglichkeit von Rehabilitationsmaßnahmen zu informieren und sollten bei Zutreffen der Zugangskriterien zu einer stationären oder auch schon vereinzelt möglichen ambulanten Anschlussrehabilitation finden.

Rehabilitationsspezifische Anamnese und Nachsorgediagnostik

Eine zielorientierte Rehabilitationsplanung hat zwei Voraussetzungen: Die Nachsorgediagnostik (Tabelle 1) sowie eine behinderungsorientierte Anamneseerhebung mit körperlicher Untersuchung zur Feststellung der Fähigkeitsstörungen im Sinne einer rehabilitationsspezifischen Funktionsdiagnostik [9].

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

Rehabilitationsspezifische Therapie

Harntrakt

Besondere Bedeutung kommt der Kontrolle des Harntrakts nach OP und/oder Radiatio zu. Eine wichtige Maßnahme ist der sonographische Ausschluss einer Ureterstriktur mit konsekutiver Harnstauung.

Strahlenreaktionen der Harnblase werden durch Anwendung von Lokalanästhetika, Spasmolytika, Anticholinergika, Alpha-Adrenergika, Glukokortikoiden und Östrogenen ggf. auch durch eine antibakterielle Therapie gelindert.

Darmtrakt

Zusätzlich zur Stuhlregulierung und zur entblähenden Medikation können bei postaktinischen Darmbeschwerden Sulfasalazin-, Mesazolin- und Sucralfat-Präparate, Glukokortikoide oder Lebertran-Zubereitungen angewendet werden. Bedeutsam ist eine diätetische Führung und Be-

ratung. Bei Akutreaktionen sollte die erforderliche Diät ballaststoffarm und leicht verdaulich sein. Bei Adhäsionsbeschwerden sind mehrere kleine Mahlzeiten mit schlackenarmer, leicht verdaulicher, eiweiß- und vitaminreicher Kost für das Wohlbefinden förderlich.

Genitalbereich

Geschlechtsverkehr kann wieder aufgenommen werden, wenn es der Lokalfund zulässt, was im Allgemeinen im Rahmen der ersten Untersuchung nach Abschluss der Primärtherapie (Operation und/oder Bestrahlung) zu beurteilen ist. Eine Verzögerung begünstigt eine Vaginalverklebung nach Radiotherapie mit Schrumpfung, Elastizitätsverlust und spätere verstärkte Dyspareunie. Zur Reduzierung von Bestrahlungsfolgen hat sich der Einsatz von Vaginaldilatoren (z. B. Amielle) als vorteilhaft erwiesen. Entsprechende Hilfen, unter anderem Gleitmittel, sind anzubieten. Die lokale Therapie einer Strahlenreaktion der Vagina besteht in der Applikation von Östriol-haltigen Salben oder Suppositorien, ggf. von antimikrobiellen Substanzen, Lokalanästhetika und Glukokortikoiden.

Lymphödem

Nach pelviner Lymphonodektomie kommt es zu Lymphödemen der Beine mit einer Umfangsdifferenz von über 3 cm in etwa 3 %, bei zusätzlicher Nachbestrahlung in 5–15 % der Fälle, zum Teil mit Lymphzysten [10]. 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, 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 [11]. In einer fallkontrollierten Studie profitierten die Frauen durch eine Hormonsubstitution bezüglich krankheitsfreiem Intervall und Rückfallfrequenz sogar in bemerkenswerter Weise verglichen mit der Kontrollgruppe [12]. Bis auf die GOG-137 A-Studie, deren Ergebnisse noch nicht vollständig veröffentlicht vorliegen, fehlt es allerdings an prospektiven randomisierten Studien. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen keinen Nachteil für die Anwendung von Östrogenen nach Therapie früher Tumorstadien [13]. 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.

Zur symptomatischen Behandlung des klimakterischen Symptomenkomplexes können auch folgende Substanzen eingesetzt werden: Homöopathika, Phytotherapeutika, *Cimicifuga racemosa*, Phytöstrogen-haltige 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 Östrogenmangelbedingten Folgen im Vaginalbereich sind Östriol-haltige Salben und Suppositorien geeignet.

Zur Osteoporosebehandlung finden neben körperlicher Aktivität und Kalziumzufuhr Vita-

Tabelle 2. Rehabilitation beim Korpuskarzinom – Beispiel für definierte Therapieziele.

Somatische Zielsetzungen	Verminderung intestinaler Störungen, Linderung von Blasenfunktionsstörungen, Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Minderung eines Beinlymphödems, ggf. Schmerzlinderung, Linderung von Hormonausfallserscheinungen
Funktionsbezogene Zielsetzungen	Selbstversorgung, Aktivitäten täglichen Lebens
Psychoonkologische und soziale Zielsetzungen	Krankheitsbewältigung, soziale und berufliche Integration
Edukative Zielsetzungen	Information über: Krankheitsgerechtes Verhalten, Krankheitsverständnis, Verstehen der bisherigen Therapiemaßnahmen, Ernährung, Prophylaxe eines Lymphödems, Gewichtsreduktion, Stressbewältigung, Reduzierung von Risikoverhaltensweisen

min 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 [14].

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.

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 [15]. 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 Aufklärung der Angstreduktion, insbesondere, wenn lebensermutigende Aspekte und Wahrhaftigkeit das Gespräch prägen.

Selbsthilfegruppen

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

Tabelle 3. Psychoonkologische Angebote.

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

Auskunft für die „Frauenselbsthilfe nach Krebs“ des 1996 gegründeten Landesverband Bayern e.V. gibt die Landesvorsitzende Frau Eva Rumpler, 91056 Erlangen, Waldseestraße 14, Telefon 09135/729950, Fax: 726707, E-Mail: e.rumpler@frauenselbsthilfe.de

Aschaffenburg: Telefon: 06021/26694
 Augsburg: Telefon: 08230/7241
 Erlangen: Telefon: 09135/729950
 Gunzenhausen: Telefon: 09831/50238
 Neuendettelsau: Telefon: 09872/1850
 Nürnberg: Telefon: 0911/345555
 Obernburg: Telefon: 06028/4903
 Rosenheim: Telefon: 08031/288071
 Schweinfurt: Telefon: 09721/40623
 Sonthofen: Telefon: 08321/89584
 Spessart: Telefon: 06021/26929

Beratungsstellen der Bayerischen Krebsgesellschaft

Im Folgenden werden die Adressen der 14 regionalen psychosozialen Beratungsstellen der Bayerischen Krebsgesellschaft und in Kooperation mit ihnen stehenden Einrichtungen angeführt:

Bayerische Krebsgesellschaft e.V.
 Nymphenburger Straße 21a
 80335 München
 Tel.: 089/54 88 40-0
 Fax: 089/54 88 40-40
 E-Mail : info@bayerische-krebsgesellschaft.de
 Internet: www.bayerische-krebsgesellschaft.de

Psychosoziale Beratungsstellen

80335 München
 Nymphenburger Straße 21a
 Tel.: 089/54 88 40-21, -22, -23
 Fax: 089/54 88 40 40
 E-Mail :
 brs-muenchen@bayerische-krebsgesellschaft.de

83022 Rosenheim
 Psychoonkologische Versorgung
 am Klinikum Rosenheim
 Pettenkoflerstraße 10
 Tel.: 08031/36 37 67
 Fax: 08031/36 49 44

83278 Traunstein
 Beratungsstelle Traunstein
 am Klinikum Traunstein
 Cuno-Niggel-Straße 3
 Tel.: 0861/7 05 12 93
 Fax: 0861/7 05 17 51

84307 Eggenfelden
 Beratungsstelle am Krankenhaus Eggenfelden
 Simonsöder Allee 20
 Tel.: 08721/98 31 40
 Fax: 08721/98 32 34
 E-Mail : kurmann-mayer.christl@khegg.de

86150 Augsburg
 Schießgrabenstraße 6
 Tel.: 0821/90 79 19-0
 Fax: 0821/90 79 19-20
 E-Mail :
 brs-augsburg@bayerische-krebsgesellschaft.de

90489 Nürnberg
 Keßlerplatz 5
 Tel.: 0911/4 95 33
 Fax: 0911/49 34 23
 E-Mail :
 brs-nuernberg@bayerische-krebsgesellschaft.de

93047 Regensburg
 Dr.-Martin-Luther-Straße 14
 Tel.: 0941/5 99 97 83
 Fax: 0941/5 99 97 84
 E-Mail : brs-regensburg@
 bayerische-krebsgesellschaft.de

94032 Passau
 Kleiner Exerzierplatz 14
 Tel.: 0851/7 20 19 50
 Fax: 0851/7 20 19 52
 E-Mail :
 brs-passau@bayerische-krebsgesellschaft.de

94032 Passau
 Beratungsstelle am Klinikum Passau
 Innstraße 76
 Tel.: 0851/53 00 22 68
 Fax: 0851/53 00 29 66
 E-Mail : brs-passau-klinikum@t-online.de

94078 Freyung
 Rathausplatz 1
 Tel.: 08551/58 81 60
 Fax: 08551/58 82 80
 E-Mail : brs-freyung@web.de
 Außensprechzeiten: Krankenhaus Grafenau
 und Krankenhaus Waldkirchen

94469 Deggendorf
 Beratungsstelle Deggendorf
 am Mammazentrum Deggendorf
 Perlasberger Straße 41
 Tel.: 0991/3 80 31 73
 Fax: 0991/3 70 48 79

95444 Bayreuth
 Opernstraße 24–26
 Tel.: 0921/1 50 30 44
 Fax: 0921/1 50 30 46
 E-Mail :
 brs-bayreuth@bayerische-krebsgesellschaft.de

97070 Würzburg
 Ludwigstraße 22
 Tel.: 0931/28 06 50
 Fax: 0931/28 06 70
 E-Mail :
 brs-wuerzburg@bayerische-krebsgesellschaft.de

97421 Schweinfurt
 Beratungsstelle in der Diakonie Schweinfurt
 An den Schanzen 6
 Tel.: 09721/2 08 71 05
 Fax: 09721/2 08 71 17
 E-Mail : krebsberatung@diakonie-schweinfurt.de

Nachsorgekalender und Dokumentation

Nach Abschluss der Primärtherapie sollte bei Entlassung für jede Patientin ein Nachsorgekalender ausgefüllt werden. Die Kalendernummer ist in den Krankenakten und im Arztbrief festzuhalten. Eine nachträgliche Ausstellung eines Nachsorgekalenders durch den niedergelassenen Arzt oder auch bei Folgebehandlung in den Kliniken ist selbstverständlich möglich.

Mit dem Ausstellen des Nachsorgekalenders sollte die Ersterhebung erfolgen, bei jeder Nachsorgeuntersuchung mit dem Eintrag im Kalender auch die Folgeerhebung. Mit dem Eintrag der Kalendernummer wird die anonyme und möglichst vollständige Dokumentation der Behandlungsergebnisse durch alle an der Nachsorge einer Patientin beteiligten Ärzte unterstützt. Alle an einer kassenärztlichen Versorgung Beteiligten sind aufgefordert, die Nachsorgekalender und die Folgeerhebungsbögen auszufüllen. Hierfür kann der Kassenarzt Nr. 98101 abrechnen.

Der Nachsorgekalender kann bei der Bayerischen Landesärztekammer angefordert werden.

Bayerische Landesärztekammer
 Mühlbaurstraße 16
 81677 München
 Telefon 089/41 47-2 09

Literatur

- 1 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: 931–937
- 2 Aalders J, Abeler V, Kolstad P (1984) Recurrent adenocarcinoma of the endometrium – a histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 17: 85–103
- 3 Schönemann H, Jourdain M (1989) Mehrfachtumoren beim Korpuserkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 49: 743–746
- 4 Tumorregister München, www.tumorregister-muenchen.de
- 5 v Uexküll Th (1994) *Psychosomatische Medizin*. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, p 1203
- 6 Wenderlein JM (1983) Das Rehabilitationsgespräch in der Gynäkologie. In: Prill HJ, Langen D (eds) *Der psychosomatische Weg zur gynäkologischen Praxis*. Schattauer, Stuttgart New York, pp 96–102
- 7 Frankl VE (1998) *Ärztliche Seelsorge, Grundlagen der Logotherapie und Existenzanalyse*. 7. Auflage. Fischer, Frankfurt am Main
- 8 Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P, Erbacher G, Schröck R (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. *Prax Klin Verhaltensmed Rehabil* 45: 73–81
- 9 Schröck R (2005) Rehabilitation und Nachsorge bei gynäkologischen und gynäkologisch-onkologischen Erkrankungen. In: Wischnik (ed) *Kompendium Gynäkologie und Geburtshilfe*. Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg (Lech), pp 1–12
- 10 v Fournier D, Junkermann H, Anton HW (1987) Indikation zur Radiotherapie beim Kollum- und Korpuserkarzinom nach Operation. *Gynäkologe* 20: 222–227
- 11 Chapman J, DiSaja P, Osann K, Roth P, Gillotte D, Berman M (1996) Estrogen replacement in surgical stages I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1195–1200
- 12 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: 555–560
- 13 Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell JG, Mannel RS (2004) A prospective randomised double-blind trial of estrogen replacement therapy vs placebo in women with stage I or II endometrial cancer: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Proc 35 Ann Meeting Soc Gynecol Oncol* 78: abstr 1
- 14 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakke Stad Gluer CC, Krueger K, Cohen FH, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LK, Cummings SR (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-years randomised clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA* 282: 637–645
- 15 Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P, Erbacher G, Schröck R (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. *Prax Klin Verhaltensmed Rehabil* 45: 73–81

Mitglieder der Projektgruppe

Prof. Dr. Christoph Anthuber
Frauenklinik
Kreiskrankenhaus Starnberg
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

PD Dr. Babür Aydeniz
Frauenklinik
Klinikum Ingolstadt
Krumenauer Straße 25, 85049 Ingolstadt

Dr. Ingo Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Alexander Burges
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Christian Dannecker
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Gerlinde Debus
Städtisches Krankenhaus München-Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 41, 81737 München

Prof. Dr. Joachim Diebold
Pathologisches Institut
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Wolfgang Eiermann
Frauenklinik vom Bayerischen Roten Kreuz
Taxisstraße 3, 80637 München

PD Dr. Jutta Engel
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Wolfgang Flögel
Strahlenklinik
Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

PD Dr. Dr. Klaus Gutschow
Amirapassage
Salvatorstraße 3, 80333 München

Dr. U. Hamann
Frauenklinik vom Bayerischen Roten Kreuz
Taxisstraße 3, 80637 München

Dr. Peer Hantschmann
Gynäkologie/Geburtshilfe
Kreisklinik Altötting
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Prof. Dr. Dieter Hölzel
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Cornelia Höß
Frauenklinik
Kreiskrankenhaus Ebersberg
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. Martin Kolben
Ruffinallee 17, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. Rainer Kürzl
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. Andreas Limper
Paracelsusklinik Scheidegg
88175 Scheidegg

Prof. Dr. Helmut Lindner
Institut für Strahlentherapie
Klinikum Ingolstadt
Krumenauer Straße 25, 85049 Ingolstadt

PD Dr. Peter Lohse
Institut für klinische Chemie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Bettina Löhrs
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Herbert März
Frauenklinik
Kreiskrankenhaus Ebersberg
Pfarrer-Guggetzer-Straße3, 85560 Ebersberg

Dr. Susanne Maurer
Parsbergerstraße 24b, 81249 München

Dr. Doris Mayr
Pathologisches Institut
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Anja Meier
Frauenklinik
Klinikum Ingolstadt
Krumenauer Straße 25, 85049 Ingolstadt

Dr. Ioannis Mylonas
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. Dr. Wolfgang Müller-Holve
Kaufingerstraße 12, 80331 München

Prof. Dr. Walter Nathrat
Pathologie
Krankenhaus München-Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

PD Dr. Volkmar Nüssler
Koordinator TZM
Thalkirchner Straße 48, 80337 München

Dr. Ernst Oberlechner
Frauenklinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße1, 84034 Landshut

Dr. Robert Ochsenkühn
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße15
81377 München

Dr. Monika Panzer
Praxis Strahlentherapie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Prof. Dr. Gerhard Rauthe
Onkologische Klinik Oberstaufen
Schlossbergklinik
87534 Oberstaufen

Dr. Barbara Röper
Klinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Daniel Sattler
Arabellastraße 5, 81925 München

Dr. Pamela Schaffer
Klinik für Strahlentherapie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Frauenklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaningerstraße 22, 81675 München

Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Frau Dr. Beatrice Schymura
Klinik für Strahlentherapie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Harald Sommer
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11
80337 München

Dr. Alexander Stadler
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus München-Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Prof. Dr. Rüdiger Strigl
Frauenklinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße1, 84034 Landshut

Stichwortverzeichnis

Abrasio, fraktionierte	11	Ganzabdomenbestrahlung	48
Adenofibrom	20	Gemcitabin	60
Adenosarkome	20, 38	Glattmuskuläre Tumoren	18
Adjuvante Therapie		Histopathologie	16
– adjuvante Chemotherapie	56	HNPCC-Syndrom	9, 25
– adj. Chemotherapie der uterinen Sarkome	59	Hormonausfallerscheinungen	72
– adj. endokrine Therapie der uterinen Sarkome	60	Hormonersatztherapie	37
Beratungsstellen der Bayer. Krebsgesellschaft	74	Hormontherapie in der Rezidiv- und Palliativsituation	64
Brachytherapie	42, 53	Hysteroskopie	11, 12
– intrauterine	53	Ifosamid	60
– vaginale	53	Intrauterine Brachytherapie	53
CA-125	13	Inzidenz	1, 2
Carboplatin	59	Karzinom Sarkome	19, 38
Chemotherapie	58	Kernspintomographie	12
– in der Rezidiv- und Palliativsituation	64	Klarzelliges Endometriumkarzinom	18
Computertomographie	12	Komplikationsraten	31
Docetaxel	60	Leiomyome	18
Dokumentation	74	Leiomyosarkome	36, 61
Doxorubicin	60	Lokale Tumorausbreitung	11
Doxorubicin-Cisplatin	56	Low-grade Stromasarkom (LGESS)	60
Endometriale Stromasarkome (ESS)	37	Lungenmetastasen	13
– undifferenzierte	37	Lymphknotenmetastasen	12, 30
– „low grade“	18	Lymphödem	72
Endometrialer Stromaknoten	18	Lymphonodektomie	30, 31
Endometrioides Endometriumkarzinom	17	– paraaortale	30
Endometriumhyperplasie	18, 23	– pelvine	30
– einfache	23	– Sentinel-Lymphonodektomie	31
– komplexe	23, 24	Mortalität	1
Epidemiologie	1	Müller'sche Mischtumoren	61
– Basiszahlen	2	Muzinöses Endometriumkarzinom	17
Epirubicin	60	Myometriuminfiltration	29
Fernmetastasen	13	Nachsorge	69
Fertilitätserhaltung	25	Nachsorgekalender	75
Fraktionierte Abrasio	11	Nachsorgeprogramm	69
Früherkennung	8		

Omentektomie	29	– Ganzabdomenbestrahlung	48
Operatives Vorgehen	30	– Perkutanbestrahlung, Technik	54
		– präoperative	41
Paclitaxel	59	– primäre	41
Palliative Therapie		– radiotherapeutische Technik	53
– Endometriumkarzinom, Chemotherapie	65	– Teletherapie	42
– – Hormontherapie	64		
– Uterussarkome, Chemotherapie	66	Teletherapie	42
– – Hormontherapie	66	Therapie	
Paraaortale Lymphonodektomie	30	– adjuvante endokrine	58
Pelvine Lymphknotenentfernung	30	– adjuvante radioonkologische	44
Perkutanbestrahlung, Technik	54	– adjuvante systemische	56
Prätherapeutische Diagnostik	11	– konservative	25
Prävalenz	9	– operative	28
Prognosefaktoren für Lymphknotenbefall	30	– primäre radioonkologische	41
Psychoonkologische Begleitung	73	Tumorklassifikation	21
Psychosoziale Beratungsstellen	74	Tumormarker	13
		Überlebenszeit	4
Radiotherapeutische Technik	53	– Fünfjahresüberleben	4
Regionäre Lymphknoten	12	– Zehnjahresüberleben	4
Rehabilitation	71	Undifferenziertes endometriales Stromasarkom	18
Rektoskopie	12	Ureterstau	12
Rezidiv- und Metastasenchirurgie	38	Uterussarkome, Therapie	
Risk Assessment Score der Mayo-Klinik	36	– adjuvante Chemotherapie	59
		– adjuvante endokrine Therapie	60
Scheidenmanschette	29	– operative Therapie	36
Screening-Untersuchung	8	– Radiotherapie	51
Selbsthilfegruppen	73		
Sensibilitätsstörungen	72	Vaginale Brachytherapie	53
Sentinel-Lymphonodektomie	31	Vaginale Hysterektomie (LAVH)	28, 29
Seröses Endometriumkarzinom	17	Vaginalsonographie	9
Sonographie der Nieren	12		
Sozialtherapeutische Betreuung	73	WHO-Klassifikation	16
Stadieneinteilung	21		
Strahlentherapie	41, 42, 51	Zystoskopie	12
– adjuvante	44		
– Brachytherapie	42, 53		