

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Kommission Uterus

Leitlinie Endometriumkarzinom, Endversion

1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Endometriumkarzinom nimmt in der Inzidenz unter allen Malignomerkrankungen der Frau mit jährlich 142.000 Neuerkrankungen weltweit die 7. Stelle ein. Es finden sich regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens, wobei Nordamerika und die westeuropäischen Länder mit einer altersstandardisierten Inzidenz zwischen 9,9 und 15,0 pro 100.000 Frauen jährlich an der Spitze stehen. Das kumulative Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, wird in den USA als dem Land mit der höchsten Erkrankungsrate mit 1,7% angegeben. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu; der Gipfel der Erkrankung liegt zwischen 75 und 80 Jahren.

Jährlich sterben 42.000 Frauen weltweit an dieser Erkrankung; dies sind nur 1,9% aller krebsbedingten Todesfälle des weiblichen Geschlechts. Das mittlere 5-Jahresüberleben wird in den Ländern mit der höchsten Inzidenz zwischen 72% in Europa und 84% in den USA angegeben.

In Deutschland gibt es jährlich etwa 11.300 Neuerkrankungen (vierthäufigstes Malignom der Frau). Mit 2,7% aller krebsbedingten Todesfälle des weiblichen Geschlechts nimmt das Endometriumkarzinom in unserem Lande die neunte Stelle ein.

Es gibt zwei Typen von Endometriumkarzinomen - ein estrogenabhängiges (sog. Typ I-Karzinom) und ein estrogenunabhängiges Karzinom (sog. Typ II-Karzinom).

Als gesicherte Risikofaktoren in der Kanzerogenese insbesondere des Typ I-Endometriumkarzinoms gelten die Langzeit-Einnahme von Estrogenen ohne Gestagenschutz, eine Hormontherapie mit einer kürzer als 12 Tage/Monat dauernden Gestagen-Gabe, ein metabolisches Syndrom mit Adipositas (Body mass Index von mehr als 25 kg/m²), ein Diabetes mellitus, ein PCO-Syndrom, eine lange Lebensphase mit Menstruationsblutungen, Nulliparität, ein Mammakarzinom in der Eigenanamnese, hohe Estradiolserumkonzentrationen (u. a. bei estradiol- bzw. androgensezernierenden

Tumoren), eine Tamoxifen-Therapie und das HNPCC-Syndrom als autosomal-dominant vererbte Erkrankung (LOE: 2a, GR: C).

Multiparität, Rauchen, körperliche Belastung, Kontrazeptiva-Einnahme und eine lebenslange sojareiche Ernährung senken das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms (LOE: 2a, GR: C).

Wichtiges hinweisendes Symptom auf ein Endometriumkarzinom ist die uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen. Eine Variation der Intensität und Frequenz der Blutungen bei perimenopausalen Frauen ist ebenfalls verdächtig. (LOE: 2c, GR: C)

2. Diagnostik

2.1 Früherkennung, Prävention

Ein generelles Screening durch endovaginale Ultraschalluntersuchungen und Zytologie ist bei asymptomatischen Frauen ohne Risikofaktoren ineffektiv, eine Endometrium-Biopsie im Screening bei Niedrig-Risiko-Patientinnen zu aufwendig (LOE: 3a, GR: D).

Gezielte Früherkennungsuntersuchungen mit endovaginaler Sonografie und anschließender Endometrium-Biopsie sind möglicherweise sinnvoll für Hochrisikogruppen (Adipositas, Diabetes mellitus, bekannte Endometriumhyperplasie, PCOS). Bei einer hereditären Belastung durch ein HNPCC-Syndrom besteht ein Lebenszeitrisiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, von 40-60% (LOE: 5, GR: D). Jedoch steht auch bei diesen Frauen der Beweis der Effektivität entsprechender systematischer Untersuchungen durch Studien aus. Beim HNPCC-Syndrom ist die prophylaktische Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe zur sekundären Prävention des Endometriumkarzinoms möglicherweise sinnvoll (LOE: 3b, GR: C).

2.2 Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen

Zur Abklärung jeder postmenopausalen Blutung und jeder Blutungsanomalie bei prämenopausalen Patientinnen mit einem von den im Abschnitt 1 genannten Risikofaktoren sind folgende Untersuchungen *generell notwendig*:

- Gynäkologische Untersuchung zur Abklärung, ob die Blutung aus dem Uterus kommt und ob das Karzinom über den Uterus hinaus ausgedehnt ist. (LOE: 2c, GR: C)
- Transvaginale Sonografie zur Beurteilung des Endometriums und zum Ausschluss anderer pathologischer Prozesse im Bereich des Beckens (Ovarialtumor, Tubenprozess). Bei postmenopausalen Patientinnen mit uteriner Blutung gilt eine einfache Endometriumdicke ≥ 5 mm als suspekt (LOE: 3b, GR: C). Bei postmenopausalen Patientinnen mit einer Hormontherapie (einschließlich SERM-Therapie) und bei prämenopausalen Patientinnen ist die alleinige Messung der Endometriumdicke diagnostisch nicht verwertbar (LOE: 4, GR: 4).
- Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio (LOE: 1a, GR: B). Bei klinisch eindeutigem Karzinom kann auf die Hysteroskopie verzichtet werden.

Im Einzelfall nützliche Untersuchungen:

- Der Ausschluss eines Ovarialtumors bzw. eines Tubenkarzinoms, ggf. mit zusätzlicher Laparoskopie zur Vaginalsonografie ist erforderlich bei pathologischem, auf ein Adenokarzinom suspektem zytologischen Abstrich und unauffälliger fraktionierter Abrasio und Hysteroskopie (LOE: 4, GR: C)

2.3 Prätherapeutisches Staging

Seit 1988 gilt nach der FIGO-Klassifikation ein operatives Staging als verbindlich.

Die operative Stadieneinteilung setzt eine Exploration des Abdomens mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie in den FIGO Stadien I und II voraus.

Zusätzliche prätherapeutische Untersuchungen:

- Röntgen-Aufnahme des Thorax in 2 Ebenen (LOE: 5, GR: C)
- Abdominalsonografie zum Ausschluss einer Harnstauung und einer (seltenen) Metastasierung in die parenchymatösen Oberbauchorgane (LOE: 5, GR: C)

- Der Nutzen einer Computertomographie oder Kernspintomographie des Abdomens sowie einer Positronenemissionstomographie (PET) im Staging ist nicht bewiesen (LOE: 5, GR: D).
- Zystoskopie und Rektoskopie fakultativ zum Ausschluss eines Stadium IVa (LOE 5:, GR: D)

3. Pathologisch-anatomische Diagnostik

3.1 Histopathologische Klassifikation

Die Mehrzahl der Endometriumkarzinome sind endometrioide Adenokarzinome, die überwiegend estrogenabhängig sind (Typ I). Prototypen des nicht-hormonabhängigen Typ II-Karzinoms sind das seröse und das klarzellige Karzinom. Weitere Tumortypen sind das muzinöse Adenokarzinom, das primäre Plattenepithelkarzinom sowie das undifferenzierte Karzinom.

Die Präkanzerose der Typ-I-Karzinome ist die atypische Hyperplasie. Nach der WHO-Klassifikation wird zwischen der einfachen Hyperplasie mit einem Karzinomrisiko von <1%, der komplexen Hyperplasie (Karzinomrisiko zwischen 5% und 10%) und der atypischen Hyperplasie (Karzinomrisiko etwa 30%) unterschieden. Der Begriff der adenomatösen Hyperplasie Grad I-III sollte nicht mehr verwendet werden.

Als Vorstufe der serösen Tumore gilt das endometriale intraepitheliale Karzinom [EIC].

3.2 Aufarbeitung des Gewebes

Abrasiomaterial

Das getrennt nach Zervix- und Korpusabradat übersandte Material sollte in Stufen geschnitten werden (2-3 Stufen). Im Befund muss nach der WHO-Klassifikation zur Art der endometrialen Hyperplasie bzw. beim Nachweis eines Karzinoms zum Tumortyp und Tumorgrading (dreistufig) Stellung genommen werden. Lässt sich am Abradat nicht sicher entscheiden, ob es sich um eine atypische Hyperplasie oder bereits um ein gut differenziertes endometrioides Adenokarzinom (G1-Tumor) handelt, muss dies erwähnt werden. Da das seröse und das klarzellige Adenokarzinom auch in

niedrigem Tumorstadium eine schlechte Prognose haben, ist auf diese Entität dezidiert hinzuweisen, selbst bei lediglich fokalem Nachweis in einem Typ-I-Karzinom oder in einem Korpuspolypen.

Fehlt eine eindeutige, morphologisch nachweisbare Beziehung zwischen dem Karzinom und zervikalen Strukturen, so handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um disloziertes Tumorgewebe. Lediglich bei zweifelsfreiem Nachweis einer Infiltration des Karzinoms in endozervikale Drüsen bzw. in das endozervikale Stroma lässt sich durch die Abrasio ein Stadium T2a bzw. T2b diagnostizieren.

Anforderungen an den histologischen Befund beim Abradat:

- Art der Läsion (funktionelle Veränderungen, Hyperplasie, Karzinom)

Anforderungen an den histologischen Befund bei Nachweis einer Hyperplasie:

- Einteilung der Hyperplasie nach WHO

Anforderungen an den histologischen Befund bei Nachweis eines Karzinoms:

- Tumortyp (nach WHO)
- Grading (nach WHO)
- Infiltration der endozervikalen Drüsen (T2a) bzw. Infiltration des endozervikalen Stromas (T2b)

Hysterektomiepräparat

Der Befunderstellung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde zu legen. Der Wert der intraoperativen makroskopischen Beurteilung und der Schnellschnittuntersuchung ist zweifelhaft (LOE: 4, GR: C).

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Hysterektomiepräparaten:

- Tumortyp (WHO)
- Grading (WHO)
- Stadium (pT)
- Infiltrationstiefe mit Dicke des Restmyometriums
- Nachweis einer endometrialen Hyperplasie oder eines EIC
- R-Klassifikation (UICC)

- Lymph- und Blutgefäßinvasion

Anforderungen an den histologischen Befund bei erfolgter Lymphonodektomie:

- Zahl histologisch untersuchter Lymphknoten
- Zahl befallener Lymphknoten
- Lokalisation der befallenen Lymphknoten
- größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase
- Angabe, ob ein Kapseldurchbruch vorliegt.

3.3 Prognosefaktoren

Die Überlebens- und Heilungsraten hängen im Wesentlichen vom Tumortyp, dem Grading, der Lymph- und Blutgefäßinvasion, der Invasionstiefe in das Myometrium, einer Zervixinfiltration sowie vom Lymphknotenbefall ab (LOE: 2c, GR: C).

4. Therapie

4.1 Behandlung der Endometriumhyperplasie

Prämenopausal kann bei Hyperplasien ohne Atypien, deren Karzinomrisiko zwischen 1-3% (LOE: 2a, GR: B) liegt, eine zyklische Gestagenbehandlung empfohlen werden (12.–25. Zyklustag, Einsatz von Medroxyprogesteronacetat 10-20 mg/d oder Äquivalent). Diese führt in 60 – 80% der Fälle zu einer Regression (LOE: 2a, GR: B). Bei Patientinnen mit PCO-Syndrom ist die Gabe eines oralen Kontrazeptivums sinnvoll. Ein hormonbildender Ovarialtumor sollte sonografisch und laborchemisch (FSH, Estradiol, Testosteron, ggf. Inhibin) ausgeschlossen werden. Nach 3 bis 6 Monaten ist eine Sonografie und bei Auffälligkeiten eine hysteroskopische Kontrolle einschließlich Abrasio erforderlich (LOE: 2b, GR: C).

Postmenopausal kann nach Ausschluss iatrogenen Faktoren (Hormontherapie) die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie erwogen werden, da ein estrogen- bzw. androgenproduzierender Tumor (auch ein Ovarialkarzinom) vorliegen kann oder aber bei Adipositas und metabolischem Syndrom mit der Entwicklung von atypischen

Hyperplasien zu rechnen ist. Alternativ ist eine konsequente Überwachung zu empfehlen (LOE: 5, GR: D).

Bei Hyperplasien mit Atypien ist prämenopausal bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung und bei postmenopausalen Frauen aufgrund des Karzinomrisikos von bis zu 30% eine Hysterektomie zu empfehlen (LOE: 2a, GR: B). Da die endgültige Untersuchung des Hysterektomiepräparates in ca. 20 – 40% ein invasives Karzinom zeigt, ist eine gleichzeitige Adnexektomie zu erwägen (LOE: 2a, GR: C).

Bei Frauen mit Kinderwunsch und bei Patientinnen mit einem erhöhten Operationsrisiko ist ein konservatives Vorgehen unter den gleichen Voraussetzungen wie bei einem gut differenzierten endometrioiden Karzinom ohne Myometriuminfiltration (s. u.) möglich.

Die Gestagentherapie sollte bei Hyperplasien mit Atypien höher dosiert sein (z. B. Medroxyprogesteronacetat 100 mg/d, Megestrolacetat 60 mg/d). Möglich ist auch die Anwendung eines gestagenhaltigen IUPs (LOE: 2b, GR: C).

Die Nebenwirkungen einer hochdosierten Gestagentherapie sind bei der Therapieplanung zu berücksichtigen. Ist die histologische Kontrolle nach 3 und 9 Monaten unauffällig, kann eine Schwangerschaft angestrebt werden. Bei noch nicht aktuellem Kinderwunsch sollte die Gestagentherapie unter sonografischer Kontrolle fortgeführt werden. Bei Persistenz und Progress der morphologischen Veränderungen oder bei Erfüllung bzw. Aufgabe des Kinderwunsches ist eine Hysterektomie zu empfehlen (LOE: 4, GR: C).

4.2 Konservative, fertilitätserhaltende Therapie des Endometriumkarzinoms im Frühstadium

Die konservative, fertilitätserhaltende Therapie ist eine Behandlungsoption für Frauen mit gut differenziertem, endometrioidem Endometriumkarzinom im Stadium T1a und dringendem Kinderwunsch (LOE: 4, GR: C).

Sie kann bei diesen Patientinnen nach Aufklärung über die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit, die Möglichkeit des Progresses unter konservativer Therapie und der Notwendigkeit eines engmaschigen follow-up erwogen werden. Hinweise auf eine Myometriuminfiltration sowie eine Ovarialmetastasierung müssen vor Behandlungsbeginn durch einen transvaginalen Ultraschall und ein MRT

ausgeschlossen werden. Das Fehlen von extrauterinen Manifestationen des Karzinoms sollte durch eine Laparoskopie nachgewiesen werden. Eine vollständige Entleerung des Cavum uteri muss durch den Einsatz der Hysteroskopie im Zusammenhang mit der Cürettage gewährleistet sein (LOE: 5, GR: D).

Eine kontinuierliche orale Gestagenapplikation mit Megesterolacetat 160mg/d bzw. Medroxyprogesteronacetat 200mg/d ist die Medikation der Wahl. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 3 Monate (LOE: 5, GR: D). Ein follow-up mittels transvaginalen Ultraschall, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie muss zunächst alle 3 Monate erfolgen (LOE: 4, GR: C). Erst nach unauffälligem Re-Staging ist eine Schwangerschaft anzustreben. Der Einsatz der assistierten Reproduktion kann erwogen werden, um den Zeitpunkt bis zum Eintritt einer Schwangerschaft möglichst gering zu halten (LOE: 4, GR: C).

Aufgrund der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit nach konservativer Therapie ist nach erfülltem Kinderwunsch eine chirurgische Therapie entsprechend dem Stadium erforderlich (LOE: 5, GR: D).

4.3 Operative Behandlung des Endometriumkarzinoms

Ein systematisches operatives Staging bestehend aus Hysterektomie mit Adnexexstirpation sowie pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie ist für die meisten Frauen mit Endometriumkarzinom die entscheidende Basistherapie und ermöglicht den stadiengerechten Einsatz zusätzlicher adjuvanter Maßnahmen (LOE: 2a, GR: B). Auch in nicht mehr kurablen fortgeschrittenen Stadien ist eine operative Intervention (Hysterektomie im Sinne der Blutungsprophylaxe; Debulking von großen Tumormassen) meist mit einem Nutzen für die Patientin verbunden und verbessert die Effektivität anderer palliativer Maßnahmen (LOE: 4, GR: C).

Möglicherweise ist mit der operativen Entfernung von Lymphknotenmetastasen auch eine Prognoseverbesserung verbunden (LOE: 2b, GR: C). Es sollte deshalb, sofern der Allgemeinzustand der Patientin dies zulässt, in allen Fällen, bei denen eine vollständige Entfernung der Tumormanifestationen möglich erscheint, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt werden.

In den Stadien pT1a bzw. pT1b, G1 oder G2 ist die LNE fakultativ (LOE: 2b, GR: B).

Die LNE sollte nicht in Form eines Samplings, sondern muss als systematische Lymphonodektomie erfolgen und die pelvinen sowie die paraaortalen Lymphknoten bis zum Nierenstiel einbeziehen (LOE: 2a, GR: B). Es sollten mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden (LOE: 5, GR: C).

Im Falle relevanter Komorbidität kann auf die Lymphonodektomie verzichtet werden. Die fehlende Erfahrung des Operateurs mit der Lymphonodektomie bei adipösen Patientinnen oder die fehlende Infrastruktur zur Betreuung multimorbider Patientinnen darf nicht der Grund für den Verzicht auf eine Lymphonodektomie sein. In diesen Fällen sollte eine Verlegung in ein gynäkologisch-onkologisches Zentrum erfolgen.

Ist durch die präoperative fraktionierte Abrasio ein seröses oder klarzelliges Karzinom gesichert worden, sollte zusätzlich eine Omentektomie sowie die Entnahme multipler Peritonealbiopsien (inklusive Zwerchfellkuppeln) erfolgen (LOE: 4, GR: C).

Eine routinemäßige Schnellschnittuntersuchung des Hysterektomiepräparates oder der pelvinen Lymphknoten wird nicht empfohlen, da diese Methode nicht ausreichend zuverlässig ist und nur bei Fällen mit geringem Risiko die komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (s. o.) fakultativ ist. Im Einzelfall kann eine Schnellschnittuntersuchung bei individueller Fragestellung von Nutzen sein. (LOE: 3a, GR: C).

Die laparoskopische Lymphonodektomie in Kombination mit einer laparoskopisch-assistierten vaginalen (radikalen) Hysterektomie mit Adnexexstirpation scheint, wenn sie durch in dieser Technik versierte Operateure erfolgt, ähnlich sicher zu sein wie die abdominalen Operationen (LOE: 2a, GR: B). Möglicherweise sind laparoskopische Verfahren vor allem bei multimorbiden Patientinnen dem konventionellen Verfahren überlegen (LOE: 4, GR: C).

4.3.1 Grundprinzipien der Operation

- Fakultativ: präoperativ Einlegen eines alkoholgetränkten Tupfers bzw. Verschluss des Zervikalkanals (LOE: 5, GR: D)
- Zugang über mediane Laparotomie bzw. laparoskopisches Verfahren. Die alleinige vaginale Hysterektomie, wenn möglich mit Adnexexstirpation, ist bei nicht gegebener abdominaler Operabilität oder Komorbidität eine therapeutische Option (LOE: 4, GR: C)

- Spülzytologie aus dem Douglas'schen Raum, den parakolischen Rinnen und aus dem subdiaphragmatischen Raum bzw. Asziteszytologie (Bestandteil der noch gültigen FIGO- Stadieneinteilung; prognostischer Wert zweifelhaft) (LOE: 5, GR: D)
- Sorgfältige Inspektion und Palpation des Abdomens: Beckenorgane, Adnexe, Intestinum, pelvine und paraaortale Lymphknoten, Netz, Leber, Zwerchfell, Peritoneum (LOE: 2a, GR: B)
- Zu Beginn der Operation Tubenverschluß durch Klemmen, Ligaturen oder Koagulation um eine transtubare Streuung von Tumorzellen zu vermeiden. Der Uterus sollte nicht mit einer scharfen Klemme („Kralle“) gefasst werden (LOE: 5, GR: D)

Besteht Unklarheit, ob ein Stadium T2b vorliegt, das ggf. eine erweiterte radikale Hysterektomie erfordert, kann zu Beginn der Operation eine Hysteroskopie durchgeführt werden (LOE: 3b, GR: C).

4.3.2 Stadienabhängige operative Therapie

Stadium pT1a, pT1b, G1, G2

- Totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- Zytologie
- fakultativ: pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT1a, pT1b G3 und Stadium pT1c G1-G3

- Totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- Zytologie
- Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT2a

- Totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- Zytologie
- Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT2b

- Erweiterte radikale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation (LOE: 3b, GR: C)
- Zytologie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT3a

- Totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- Omentektomie
- Debulking

Stadium pT3b (vaginaler Befall)

Bei gutem Allgemeinzustand und gegebener lokaler Operabilität:

- Erweiterte radikale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- Partielle/komplette Kolpektomie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

In den übrigen Fällen:

- Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits
- Tumordebulking in der Vagina
- ggf. Lymphonodektomie

Stadium pN1 (= FIGO IIIC)

- Totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT4 (=FIGO IVA)

- Bei isoliertem Befall von Blase und/oder Rektum ggf. vordere und/oder hintere Exenteration und beidseitige Adnexexstirpation, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium M1 (FIGO IVB)

- Bei gegebener lokaler Operabilität Hysterektomie (Blutstillung) und intraabdominelles Debulking zur Verbesserung der Effizienz der systemischen und strahlentherapeutischen palliativen Maßnahmen

Besonderheiten bei serösen und klarzelligen Karzinomen

Stadiengerechte Operation (da definitionsgemäß „high grade“, inklusive pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie) wie oben, zusätzlich:

- Omentektomie
- Multiple peritoneale Biopsien
- Wenn extrauterine Manifestationen: maximales Tumordebulking

Vorgehen bei fehlender oder unzureichender Lymphonodektomie bzw. fehlender Adnexextirpation

pT-Stadium 1a, 1b G3, 1c, 2, pNx:

- Nach Möglichkeit Komplettierung des operativen Stagings, dann stadiengerechte adjuvante Therapie,
- sonst adjuvante Therapie (s. Kapitel 4.4 und 4.5)

4.4 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

4.4.1 Primäre Strahlentherapie

Bei inoperablen Patientinnen besteht die Indikation zu einer primären Strahlentherapie. Diese besteht in der Regel aus einer kombinierten Tele-Brachytherapie (LOE: 2a, GR: B). Eine alleinige Brachytherapie kann bei kleinen Tumoren, schwerwiegenden Zweiterkrankungen oder bei sehr alten Patientinnen durchgeführt werden.

4.4.2 Adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexextirpation (pNx)

In mehreren prospektiv randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante stadien- und risikoadaptierte Strahlentherapie nach einer Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie in den Stadien pT1 und pT2 signifikant das lokoregionäre Rezidivrisiko senkt (LOE: 1b, GR: A). Diese Daten konnten in einer weiteren Studie mit einem zusätzlichen Lymphknotensampling bestätigt werden. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte in prospektiven Studien bisher nicht nachgewiesen werden (LOE: 1b, GR: B). Jedoch zeigte eine große retrospektive Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Stadium pT1c (LOE: 4, GR: C). Faktoren, die ein erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko verursachen, sind eine myometrane Infiltration >50%, ein schlechter Differenzierungsgrad, ein Lebensalter > 60 Jahre sowie die Lymphgefäßinvasion.

Zu den fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien pT3, 4a existieren keine großen prospektiven Studien, jedoch muss das lokoregionäre Rezidivrisiko als so hoch eingeschätzt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist (LOE: 4, GR: C).

In einer Studie konnte für Patientinnen mit optimal operiertem Endometriumkarzinom der Stadien III und IV (keine hämatogenen Metastasen) ein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie (Adriamycin plus Cisplatin) gegenüber einer Ganzabdomenbestrahlung mit Becken- und paraaortalem Boost nachgewiesen werden (LOE: 1b, GR: B).

Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie ohne systematische Lymphonodektomie:

pT1a G1/2 und pT1b G1 Nx /cN0	keine adjuvante Therapie
pT1b G2 Nx/nN0	Brachytherapie der Vagina

Falls ein sekundäres komplettes operatives Staging nicht möglich ist:

pT1a G3, 1b G3 Nx/cN0	Brachytherapie der Vagina, eine zusätzliche Teletherapie kann erwogen werden
pT1c, pT2 Nx/cN0	Teletherapie ± Brachytherapie
pT3/4a Nx/cN0 sowie alle cN1	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie (s. 4.5)
Seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder

4.4.3 Adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation und systematischer Lymphonodektomie

Zur adjuvanten Therapie nach systematischer Lymphonodektomie liegen bisher keine Daten großer prospektiv randomisierter Studien vor. Konzeptionell erscheint eine alleinige Brachytherapie der Vagina in Situationen mit einem geringen regionären und systemischen Metastasierungsrisiko (pT1, pT2) bei histologisch nachgewiesener pN0-Situation ausreichend zu sein (LOE: 2a, GR: B). In den fortgeschrittenen Stadien (pT3, pT4a, pN1) ist die Indikation für eine Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung zu stellen (LOE: 4, GR: C).

Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation und mit systematischer Lymphonodektomie (15 pelvine und 10 paraaortale LK):

pT1a G1/2, pT1b G1; pN0:	keine adjuvante Therapie
pT1a G3, pT1b G2/3, pT1c, pT2; pN0:	Brachytherapie der Vagina
pT3, pT4; pN0 oder pN1:	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie
Seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

4.5 Systemische Therapie

4.5.1 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante endokrine Therapie mit Gestagenen hat keinen gesicherten Nutzen (LOE: 1a, GR: A).

In einer Studie konnte für Patientinnen mit optimal operiertem Endometriumkarzinom der Stadien III und IV (keine hämatogenen Metastasen) ein Vorteil durch eine adjuvante

Chemotherapie (Adriamycin plus Cisplatin) gegenüber einer Ganzabdomenbestrahlung mit Becken- und paraaortalem Boost nachgewiesen werden. Dies galt auch für high-risk-Karzinome (LOE: 1b, GR: B).

4.5.2 Palliative Therapie

Sind bei einem Rezidiv oder bei Metastasen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich, so ist bei progesteronrezeptorpositiven Karzinomen und bei asymptomatischen Metastasen die endokrine Therapie (Gestagene, z. B. 200 mg MPA/d oder Tamoxifen) indiziert (LOE: 2b, GR: B). Bei Progress unter endokriner Therapie bzw. bei rezeptornegativen bzw. symptomatischen und lebensbedrohlichen Tumormanifestationen kann eine palliative Chemotherapie sinnvoll sein. Wirksame Substanzen sind Adriamycin, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel (LOE: 2a, GR: B). Die Kombination von Adriamycin mit Cisplatin erhöht signifikant die Responderate aber nicht signifikant das Überleben (LOE: 1b, GR: B). Die Kombination von Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel (plus Filgrastin) erbrachte eine signifikante Verbesserung der Responderate und –Dauer sowie eine leichte Verbesserung des Gesamtüberlebens (15,3 versus 12,3 Monate), allerdings auf Kosten einer deutlichen Zunahme der Toxizität (LOE: 1b, GR: B). Angesichts des geringen Nutzens dieser Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens werden nun weniger toxische Regime (z. B. Carboplatin plus Paclitaxel) evaluiert. Bisher konnte für eine palliative Chemotherapie beim Endometriumkarzinom bezüglich Lebensqualität und Symptomkontrolle kein Vorteil gegenüber der alleinigen symptomatischen Behandlung nachgewiesen werden.

5. Rezidiv, Metastasen

Etwa 25% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien) erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung ein Rezidiv bzw. Fernmetastasen. Dabei entfallen 17% auf die Vagina, 32% auf das Becken und 51% manifestieren sich als Fernmetastasen (LOE: 2b). 70 bis 90% der Rezidive treten in den ersten beiden Jahren nach Primärtherapie auf. Vaginale Rezidive sind einer kurativen Therapie zugänglich. Bei früher Erkennung

liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40 bis 50% (LOE: 2b). Bei nicht operablen lokalen Scheidenstumpfrezidiven ist die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie indiziert, wenn keine adjuvante Bestrahlung erfolgte. Beim Beckenwandrezidiv wird in aller Regel die Radiotherapie favorisiert, wenn keine adjuvante Radiatio erfolgte. In dieser Situation können 5-Jahres-Überlebensraten von 68 bis 88% erreicht werden (LOE: 1b, GR: A).

Bei umschriebenen Befunden am Scheidenende kann die operative Resektion, ggf. gefolgt von einer Nachbestrahlung sinnvoll sein (LOE: 5, GR: D). Ist bereits eine Strahlentherapie in der adjuvanten Situation erfolgt, kann bei Inoperabilität in ausgewählten Fällen noch eine weitere Brachytherapie durchgeführt werden. In den übrigen Fällen ist bei kurativer Intention die radikale Resektion, d. h. in der Regel die Exenteration indiziert. Diese ist mit einer erhöhten Rate an perioperativen Komplikationen und einer relevanten Mortalität verbunden. Gelingt eine R0-Resektion, sind 5-Jahres-Überlebensraten von 40% beschrieben worden (LOE: 4, GR: D). Ist bei einem Rezidiv oder Metastasen keine Operation/Strahlentherapie möglich, ist eine palliative Systemtherapie indiziert (s. 4.5)

6. Nachsorge und Rehabilitation

Nachsorge und Rehabilitation dienen der Sicherung des Heilerfolges und der Lebensqualität (LOE: 1c, GR: C). Dabei ist eine symptomorientierte Nachsorge einer klinisch und bildgebenden Nachsorge nicht unterlegen (LOE: 1, GR: A).

Das frühzeitige Erkennen eines Lokalrezidivs ist wichtig, da ein kurativer Ansatz bestehen kann (LOE: 2c, GR: C). Hingegen bedeutet der Nachweis von Fernmetastasen in den meisten Fällen den Übergang zur palliativen Situation. Die tumorspezifisch orientierte Nachsorge der Patientin erfolgt mit regelmäßigen Untersuchungen wegen bestehender Behandlungsoptionen, insbesondere beim Vaginalrezidiv und beim zentralen Rezidiv am Vaginalabschluss. Die allgemeine Nachsorge der Patientin zielt auf die psychosozialen und sozialmedizinischen Aspekte.

Die Betreuung muss berücksichtigen, dass eventuelle Begleiterkrankungen den Schweregrad der kurz-, mittel- und langfristigen Therapienebenwirkungen nach einer OP und/oder perkutanen Radiatio sowie einer medikamentösen/zytostatischen Behandlung erhöhen können. Darüber hinaus lassen sich bei 6 bis 10% der Patientinnen

mit Endometriumkarzinom im Nachsorgeverlauf Zweitmalignome nachweisen, am häufigsten Mammakarzinome (LOE: 2a, GR: C). Die Krebsvorsorge als Tertiärprävention stellt somit bei der Endometriumkarzinom-Patientin einen wesentlichen Inhalt der Nachsorge dar. Für definierte klinische Nachsorgeintervalle gibt es aufgrund der aktuellen Literatur keinen effektiven Benefit im Hinblick auf das Gesamtüberleben (LOE: 1a, GR: B). Da aber im Stadium 1 und 2 mit 15% Lokalrezidiven zu rechnen ist, wird in den ersten zwei Jahren ein drei- bis sechsmonatiges Untersuchungsintervall angeraten (LOE: 2c, CR: C). Klinisch-apparative Nachsorgemaßnahmen wie zytologischer Abstrich der Scheide oder Röntgenuntersuchungen konnten keinen Vorteil für das Gesamtüberleben der Patientinnen erbringen (LOE: 2c, CR: C).

Wenn relevante klimakterische Beschwerden vorliegen, kann durch mittelhoch dosierte Gestagene (z. B. 20 mg Medroxyprogesteronacetat) eine Symptomkontrolle erreicht werden, ohne dass ungünstige Effekte auf das Rezidivrisiko zu erwarten sind.

Nach der Primärtherapie sind Anschlussheilbehandlungen (AHB) und stationäre Heilverfahren entsprechend anderer Malignome indiziert. Im Rahmen der Primärtherapie sollte geprüft werden, ob die Patientin eine psychoonkologische Behandlung benötigt und diese ggf. eingeleitet werden. Der Kontakt zu Selbsthilfegruppen sollte jeder Patientin angeboten werden.

Erstellt durch die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO).

Mitglieder der Arbeitsgruppe waren:

Prof. Dr. Emons, Göttingen (Koordinator)

Prof. Dr. Beckmann, Erlangen; Dr. Böing, Essen; Prof. Dr. Dr. Ebert, Berlin; Frau Prof. Dr. Haensgen, Halle; Prof. Dr. Harms, Heidelberg; Prof. Dr. Horn, Leipzig; Prof. Dr. Kölbl, Mainz; Dr. Steiner, Mainz; Prof. Dr. Ulrich, Düsseldorf (Redaktionskollegium)

PD Dr. Ackermann, Erlangen; Prof. Dr. Hillemanns, Hannover; Prof. Dr. Höckel, Leipzig; Prof. Dr. Kimmig, Essen; Prof. Dr. Kleine, Freiburg; PD Dr. Köhler, Berlin; Prof. Dr. Lampe, Leverkusen; Prof. Dr. Lichtenegger, Berlin; Prof. Dr. Loening, Hamburg; Prof. Dr. Mallmann, Köln; PD Dr. Pilch, Leipzig; Dr. Rudlowski, Bonn; Prof. Dr. Runnebaum, Jena; Prof. Dr. Schmidt, Mannheim; Prof. Dr. Schneider, Berlin; Prof. Dr. Schnürch, Neuss; Prof. Dr. Sommer, München; Dr. Strauß, Halle; Prof. Dr. Strnad, Erlangen; Frau Dr. Weidner, Tübingen

