

Gynäkologische Endokrinologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische
Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und der Deutschen Menopause Gesellschaft

**Elektronischer Sonderdruck für
A. Köninger**

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologische Endokrinologie 2010 · 8:17–25 · DOI 10.1007/s10304-009-0329-2

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Köninger · F. Otterbach · R. Kimmig

Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen

Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen

Redaktion

R. Felberbaum, Kempten
 K. Diedrich, Lübeck
 O. Ortman, Regensburg
 W. Küpker, Baden-Baden

Das Endometriumkarzinom stellt mit jährlich 11.300 Neuerkrankungen die vierthäufigste Tumor-entität der Frau in Deutschland dar und steht an 9. Stelle der karzinombedingten Todesursachen [1]. Neben den klassischen histologischen Typen nach der WHO-Klassifikation wird das Endometriumkarzinom nach pathogenetischen Kriterien in 2 Typen eingeteilt: das östrogenabhängige Typ-I-Karzinom (90% aller Endometriumkarzinome [3]), das sich schrittweise über Präkanzerosen entwickelt, und das östrogenunabhängige Typ-II-Karzinom (10% aller Endometriumkarzinome [3]).

Risikofaktoren für das Typ-II-Karzinom sind neben dem hohen Alter eine vorangegangene Bestrahlung des kleinen Beckens. Die Prognose ist relativ schlechter als die des Typ-I-Karzinoms. Moleku-

larbiologisch zugrunde liegen u. a. p53-, p16- und Her2-Mutationen bzw. -Überexpressionen sowie Veränderungen in Adhäsionsmolekülen [3]. Histologisch subsumiert werden (neben den seltenen muzinösen, Plattenepithel- und undifferenzierten Karzinomen) klarzellige und serös-papilläre Karzinome, die sich aus klarzelligen bzw. serösen Vorläuferläsionen zu entwickeln scheinen [2].

Gesicherter Risikofaktor für das östrogenabhängige Typ-I-Karzinom (endometrioides und muzinöses Karzinom) ist die Hyperöstrogenämie bei relativem Gestagenmangel. Neben iatrogenen Ursachen („unopposed“ Östrogen-therapie oder unzureichende Gestagensupplementierung) kommen die chronische Anovulation (z. B. beim Syndrom der polyzystischen Ovarien), Hyperandrogenämie (Konversion in Östrogene), Adipositas (erniedrigtes SHBG und vermehrte Konversion von Androgenen in

Östrogene), die Tamoxifentherapie und das familiäre Polyposissyndrom mit einem Lebenszeitrisiko bis zu 60% zum Tragen. Nulligravidität gilt als weiterer Risikofaktor durch Ausbleiben des protektiven endometrialen Zell-Turnovers durch eine Geburt. Die weiteren Risikofaktoren Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie scheinen eher Kofaktoren der Adipositas als unabhängige Risikofaktoren zu sein [11]. Auch östrogenbildende Tumoren der Ovarien (Ovarialkarzinome, Granulosazelltumore, androgenbildende Tumore) führen zu Endometriumneoplasien. Bei unauffälligem sonographischem Befund und klinisch persistierendem Verdacht, z.B. durch veränderte Hormonprofile, kann ein FDG-PET-CT zur Diagnosesicherung beitragen (■ **Abb. 1**).

Hyperplasieform	Histopathologie	Progressionswahrscheinlichkeit zum Karzinom (nach 13,4 Jahren bei Nichtbehandlung [8]; %)
Einfache Hyperplasie = glandulär-zystisch Ohne Atypie	Proliferation von Stroma und Drüsen mit zystischem Bild	1
Einfache Hyperplasie = glandulär-zystisch Mit Atypie		8
Komplexe Hyperplasie = adenomatös Ohne Atypie	Exzessive Proliferation von Drüsenanteilen unter Stromaregredienz (Drüsenzellen liegen „Rücken-an-Rücken“; „dos-a-dos“)	3
Komplexe Hyperplasie = adenomatös Mit Atypie		29

AGO	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
FDG-PET-CT	Fluor-Deoxy-Glukose-Positronen-emissionstomographie
PTEN	Phosphatase und Tensin
WHO	World Health Organisation
IGF	Insulin-like-Growth-Factor
TGF	Transforming-Growth-Factor
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NETA	Norethisteronacetat
IUD	Intrauterine Device
LNG	Levonorgestrel
IVF	In-vitro-Fertilisation

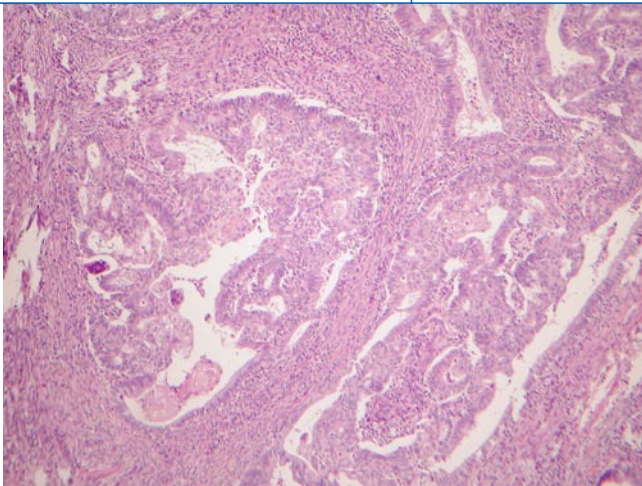


Abb. 1 ◀ Endometrioides Endometriumkarzinom

Karzinogenese

Die Karzinogenese verläuft schrittweise und unter dem proliferativen und persistierenden Einfluss von Östrogenen. Über das Zwischenstadium einer unregelmäßigen Proliferation entsteht zunächst die Hyperplasie ohne Atypie. Mutationen mit ras-Überexpression [5], PTEN-Tumorsuppressorgenverlust [4] und MLH1-Hypermethylierungen [6] führen zu zellulären Atypien. Über monoklonale Expansion entsteht schließlich die atypische Hyperplasie. Gut differenzierte und in einem weiteren Schritt schlecht differenzierte Karzinome entstehen als Folge zusätzlicher Genmutation (Mikrosatelliteninstabilität [5], Störungen im DNA-Reparatursystem, p53-Mutation [47]).

Pathologie

Nach der WHO-Nomenklatur von 1994 unterscheidet man nach morphologischen Kriterien die einfache (glandulär-zystische) von der komplexen (adenomatösen) Hyperplasie und nach zytopathologischen Kriterien das Vorliegen von Atypien (▣ **Abb. 2**; [7]). Diese Einteilung soll zugleich das Progressionsverhalten der Läsionen kategorisieren (▣ **Tab. 1 21**).

Nicht selten koexistiert die atypische Hyperplasie mit einem invasiven Karzinom. Die prospektive GOG-167-Studie (n=289) ermittelte bei Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie (in der Subgruppe mit diagnostischer Abrasio) in 26% ein koexistentes Karzinom im Hysterektomiepräpa-

rat [9]. Zudem zeigte sich eine hohe Interobserverdifferenz mit einem Upgrading einer initialen atypischen Hyperplasie zum Karzinom in 30%. Hohe Interobservervarianzen ermittelten auch Allison et al. ([10]; n=1799) mit ca. 50% Interobservervarianz in der Beurteilung komplexer und atypischer Endometriumhyperplasien. Aufgrund der signifikanten Abhängigkeit der Interobserverdifferenz von der Probenmenge ist eine Endometriumbiopsie zur Diagnostik nicht ausreichend und eine Abrasio uteri zu fordern.

Obwohl die WHO-Klassifikation der Endometriumhyperplasien deren maligne Progressionswahrscheinlichkeit berücksichtigt, wird ihre Wertigkeit durch die hohe Interobservervarianz, wie sie in oben genannten Studien trotz verblindeter Expertenbeurteilung ermittelt wurde, kritisch betrachtet. Aus Sicht von Pathologen liegt die Hauptursache dafür in unklar definierten Diagnosekriterien der WHO-Klassifikation, insbesondere die Atypiediagnostik betreffend. Weitere Gründe sind die Koexistenz von Polypen oder Metaplasien mit differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten, hormonale Einflüsse wie Zellveränderungen unter Gestageneinfluss oder nur fokales Auftreten von Hyperplasien [10]. Wünschenswert ist zukünftig eine Klassifikation mit besserer Diskriminierung von reinen Hyperplasien und echten Präkanzerosen mit entsprechend besserer Ableitung klarer therapeutischer Konsequenzen. Molekularbiologische Untersuchungen könnten hier die begrenzte Lichtmikroskopie ergänzen.

Konservative Therapie – Mittel der Wahl: Gestagene

Gestagene Wirkungen am Endometrium

Sexualsteroiden wirken sowohl als Transkriptionsfaktoren auf genetischer Ebene als auch über die Induktion von Signalkaskaden mit folglich Modulation der Zellzykluskontrolle [22].

Gestagene Wirkungen im normalen Endometrium

Alle Zelltypen des gesunden Endometriums sind hormonsensibel. Die östrogene Wirkung am Endometrium kommt vorwiegend über den Östrogenrezeptor (ER- α) zustande.

Das Progesteronrezeptorgen besitzt 2 östrogenbindende Promotoren, die zur Expression der Progesteronrezeptoren (PR-)A oder PR-B führen [14]. Progesteron wirkt somit – agonistisch oder antagonistisch – an primär östrogensensiblen Organen.

Östrogene führen in der Follikelphase zur Expression des Progesteronrezeptors; die antiöstrogene Progesteronwirkung resultiert aus der Hemmung der Expression neuer Östradiolrezeptoren [24], aus der enzymatischen Umwandlung von Östradiol zum schwächeren Östron und aus der Konjugierung und damit renalen Elimination der Östrogene [15].

Antiproliferative und antitumorogene Mechanismen

Progesteroneinflüsse haben in vitro durch Hemmung von Metalloproteinasen [17] und Downregulation von Adhäsionsmolekülen [18] einen antitumorogenen Effekt mittels Hemmung der Zellproliferation und -invasivität. Progesteron reguliert Kinaseinhibitoren wie p21 und p27 [18] hoch und wirkt u. a. antiproliferativ über die Caspaseexpression und Modulation des „Transforming-Growth-Faktor β “ [19]. Progesteron führt zur Erhöhung des „Insulin-like-Growth-Factor-“ (IGF-)Bindeproteins und damit zur Senkung des IGF als Wachstumsfaktor.

Insbesondere bei intrauteriner Applikation der Gestagene ermittelten Vereide et al. [30] eine Zunahme der Zellapoptose

über die Modulation der Apoptosekaskade-Proteine Bcl-2 und BAX.

— **Eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens PTEN gilt als einer der frühesten Schritte der Karzinogenese.**

Somatische Mutationen in Endometriumzellen – die z. B. auch zum PTEN-Verlust führen – sind aufgrund der menstruellen Veränderungen zunächst physiologisch. Nur ein bestimmtes hormonelles Milieu führt zur Selektion und Proliferation mit Expansion mutierter Zellen. Orbo et al. [28] untersuchten an prä- und perimenopausalen Frauen mit Blutungsstörungen Endometriumzellen auf PTEN-Protein-Verluste vor und nach einer gestagenhaltigen Therapie. Unter einem gestagenhaltigen Intrauterin-pessar reduzierte sich der Anteil PTEN-negativer Zellen von initial 62 auf 5% nach Therapie. Diese Untersuchung zeigt früheste antitumorogene Effekte von Gestagenen mit einer sehr hohen Effektivität durch lokal appliziertes Levonorgestrel [28].

Nach den Untersuchungen von Witkiewicz et al. [44] wirkt Progesteron immunmodulierend mit entsprechender antitumorale Wirkung auf Atypien und Endometriumkarzinome.

Intrazelluläre antiöstrogene Wirkungen

Itō et al. [23] ermittelten in Endometriumkarzinomen deutlich höhere Testosteron-, Östron- und Östradiolspiegel als im Serum der (postmenopausalen) Patientinnen. Er bezeichnete das Endometriumkarzinom als „intrakrines“ Gewebe mit einer In-situ-Östrogensynthese durch einen entsprechenden – vom gesunden Gewebe differenten – Enzymbesatz (erhöhte Aromatase, Steroidsulfatase, Estrogensulfotransferase; Verlust der 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase II, Expression der 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase V mit intrakriner Testosteronsynthese; **Abb. 3**).

Progesteron aktiviert Enzyme wie die 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase II, was zur Konversion des aktiven Östradiols zum schwächeren Östron führt [23].

Zusammenfassung · Abstract

Gynäkologische Endokrinologie 2010 · 8:17–25 DOI 10.1007/s10304-009-0329-2
© Springer-Verlag 2010

A. Königer · F. Otterbach · R. Kimmig
Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen

Zusammenfassung

Östrogenabhängige Endometriumkarzinome und die Präkanzerosen betreffen zunehmend junge Frauen mit relativer oder absoluter Hyperöstrogenämie. Adipositas und chronische Anovulation stellen nicht nur wichtige Risikofaktoren dar, sondern demarkieren auch ein Kollektiv mit Sterilitätsanamnese und Wunsch nach Organerhalt. Gestagene als potente antiproliferative Agentien an Endometriumzellen werden erfolgreich bei Hyperplasien eingesetzt. Liegen Atypien oder ein Karzinom vor, stellt die Hysterektomie – ggf. nach Entbindung – bei hoher Progressions-tendenz der Läsionen das kurative Mittel der Wahl dar. Retro- und prospektive Daten zeigen, dass Organerhalt bei Kinderwunsch unter engmaschiger Kontrolle und hoch dosier-

ter Gestagentherapie möglich ist. Assistierte Reproduktionsverfahren sind oft a priori im betroffenen Kollektiv erforderlich und ermöglichen eine Verkürzung des therapiefreien Intervalls zwischen Komplettremission und Schwangerschaftseintritt. Die medikamentöse Therapie ist auch in der palliativen Situation indiziert. Neben Gestagenen und Tamoxifen stehen mit Fulvestrant und GnRH-Analoga gekoppelten Zytostatika vielversprechende und nebenwirkungsarme Optionen zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Endometriumhyperplasie · Endometriumkarzinom · Gestagene · Fertilitätsersatz · Assistierte Reproduktion

Endocrine therapy for endometrial cancer and precancerous lesions

Abstract

Estrogen-dependent endometrial cancer and precancerous lesions are increasingly affecting young women with relative or absolute hyperestrogenemia. Obesity and chronic anovulation are important risk factors but also demarcate a cohort with a history of sterility and wish to preserve their organs. As potent antiproliferative agents in endometrial cells, gestagens are effective in treating hyperplasia. In the presence of atypical alterations or a carcinoma, hysterectomy – if necessary after delivery – represents the curative method of choice in cases of lesions with a high tendency toward progression. Retrospective and prospective data show that it is possible to preserve the integrity of the organ when a child is desired

by closely monitoring the patient and administering high-dose progestational therapy. Assisted reproduction procedures are often needed a priori in the affected cohort and facilitate shortening the treatment-free interval between complete remission and start of pregnancy. Drug therapy is also indicated for the palliative care setting. In addition to gestagens and tamoxifen, fulvestrant and GnRH analog coupled cytostatic agents are available as promising options with few side effects.

Keywords

Endometrial hyperplasia · Endometrial cancer · Gestagens · Fertility preservation · Assisted reproduction

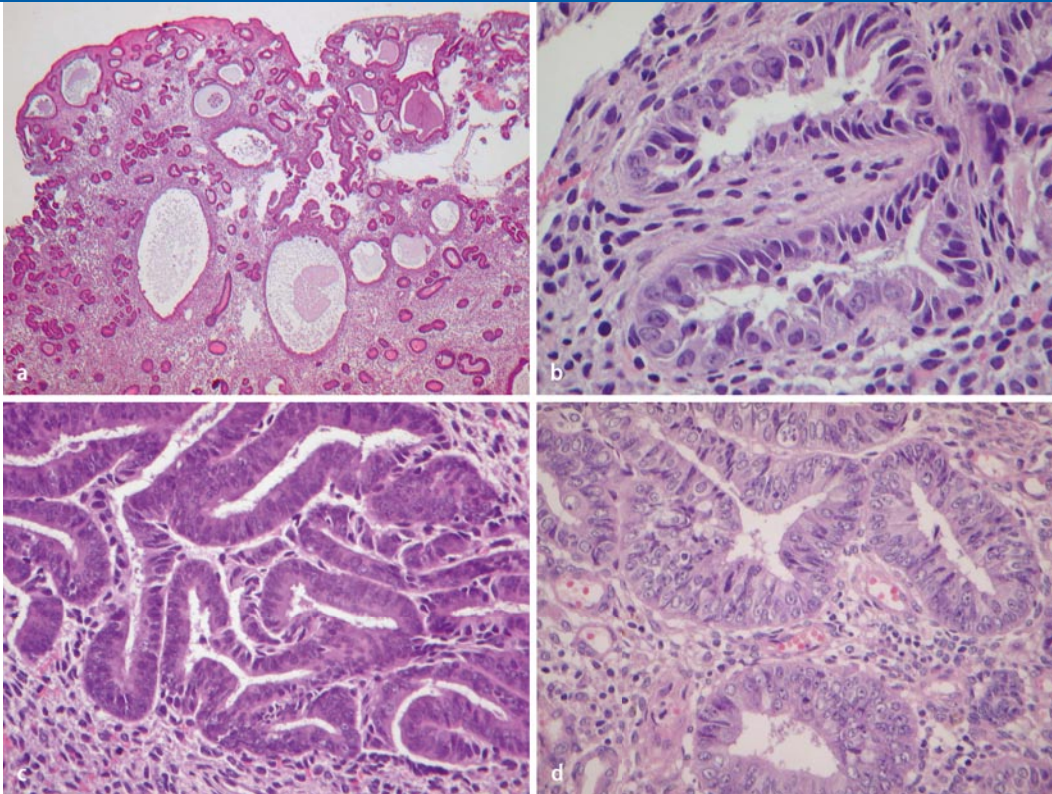


Abb. 2 ◀ **a** Einfache Endometriumhyperplasie ohne Atypie. **b** Einfache Endometriumhyperplasie mit Atypie. **c** Komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypie. **d** Komplexe Endometriumhyperplasie mit Atypie

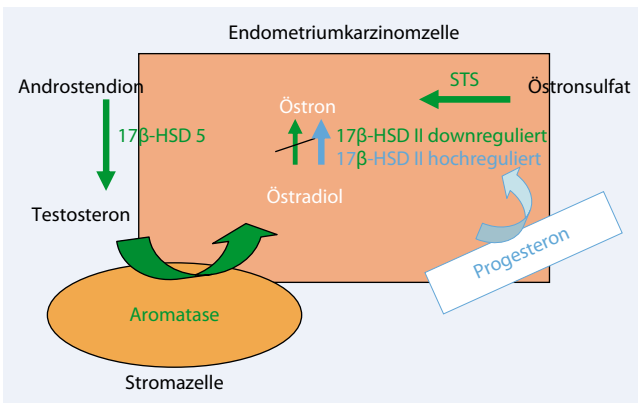


Abb. 3 ◀ Intrazelluläre Östradiolsynthese in Endometriumkarzinomzellen. (Mod. nach [23])

Klinischer Einsatz der Gestagene

Welches Gestagen?

Gesamthaft existiert keine befriedigende Studienlage mit Exploration des optimalen Regimes, der optimalen Therapiedauer, der optimalen Dosierung und dem „Cut-off-Point“, zu dem eine konservative Therapie als erfolglos deklariert werden muss [29, 34].

Theoretisch erbringt die für jedes Gestagen definierte Transformationsdosis einen antiöstrogenen Effekt. Die meisten Untersuchungen wurden mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat durchgeführt. Einige Untersuchungen

zeigten unterschiedliche Regressionsraten von Endometriumhyperplasien bei Verwendung von MPA und NETA bzw. Cyproteronacetat mit Überlegenheit von MPA [12, 25]. Auch vaginal appliziertes Progesteron (100 mg/Tag) zeigte in einer Untersuchung von Affinito et al. [20] hohe Remissionsraten endometrialer Hyperplasien.

Therapie der Hyperplasien ohne Atypien

Unter der Voraussetzung der engmaschigen Observatio können einfache und komplexe Hyperplasien ohne Atypien konservativ behandelt werden.

Prämenopause

Nach Leitlinien der AGO Kommission Uterus [13] kann eine zyklische Gestagen-therapie mit 10–20 mg MPA vom 12.–25. Zyklustag erfolgen. Endokrine Ursachen einer Anovulation oder Corpus-luteum-Insuffizienz, wie z. B. eine Hypothyreose oder Hyperprolaktinämie, sollten diagnostisch ausgeschlossen und ggf. behandelt werden. Bei Vorliegen eines PCO-Syndroms wird die Gabe eines monophasischen oralen Kontrazeptivums, vorzugsweise antiandrogen ohne glukokortikoiden Partialeffekt (d. h. Dienogest- oder Drospirenon-haltig), empfohlen.

Bei metabolischem Syndrom kann die zusätzliche Gabe von Metformin (Off-Label-Use) nicht nur die ovarielle Funktion, sondern auch die metabolischen Parameter verbessern.

Einsatz findet auch ein Gestagen-IUD, u. a. bei Kontraindikationen für eine systemische Hormongabe oder bei periklimakterischer physiologischer Corpus-luteum-Insuffizienz.

— In allen Fällen sollten ein östrogen- oder androgenbildender Tumor und auch ein Ovarialkarzinom (20% östrogenproduzierend!) ausgeschlossen sein.

Engmaschige sonographische Kontrollen und ggf. eine Hysteroskopie nach 3–6 Monaten sollten erfolgen.

Postmenopause

Alternativ zur engmaschigen Überwachung sollte nach Leitlinien der AGO Kommission Uterus [13] die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie (Ausschluss eines östrogenbildenden Tumors) erfolgen, zumal präexistente Risikofaktoren, wie z. B. Adipositas, in der Regel persistieren und atypische Hyperplasien erwartet werden können.

Therapie der Hyperplasien mit Atypien

Die Koexistenz von Karzinomen und die a priori hohe Progressionswahrscheinlichkeit einer atypischen Hyperplasie zum Karzinom erklärt die Empfehlung zur Hysterektomie (in der Postmenopause mit beidseitiger Adnexektomie).

Nur bei dringendem Wunsch nach Organerhalt, hoher Compliance oder Kontraindikationen für ein operatives Vorgehen kann die konservative Therapie mit hoch dosiertem systemischem Gestagen (MPA mindestens 100 mg/Tag oder Megestrolacetat 60 mg/Tag) oder einem gestagenhaltigen Intrauterinpeessar gewählt werden. Solange die Risikofaktoren persistieren, sollte alle 6 Monate eine Hysteroskopie mit gezielten Biopsien oder einer Abrasio erfolgen. Zu berücksichtigen ist, dass präexistente Risikofaktoren, wie z. B. Anovulation und Adipositas, meist persistieren und folglich bei konservativem Vorgehen mittherapiert werden sollten.

(Besonderheiten bei Kinderwunsch s. folgenden Abschnitt.)

Konservative Therapie des Endometriumkarzinoms

Neben Inoperabilität ist der Wunsch nach Organerhalt bei noch bestehendem Kinderwunsch eine Indikation für die konservative Behandlung eines invasiven Karzinoms.

Folgende Kriterien sind vorauszusetzen, um elektivein konservatives Management mit einer hoch dosierten Gestagen-therapie (MPA mindestens 200 mg/Tag

Tab. 2 Studien zur Progressionswahrscheinlichkeit von Endometriumhyperplasien [29]

	Persistenz oder Progression	
	Mit Gestagen (%)	Ohne Gestagen (%)
Komplexe Hyperplasie ohne Atypie	28,4	30
Komplexe Hyperplasie mit Atypie	27 (RR 0,39; Einnahmedauer <3 Monate: RR 0,58; Einnahme >3 Monate: RR 0,28)	67

Tab. 3 Konservative Therapie von Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinomen (Wheeler et al. [34])

	Komplettremission (%)	Regredienz (%)	Persistenz (%)	Progredienz/ Rezidiv
Komplexe Hyperplasie mit Atypie (n=18) nach 11 Monaten Follow-up	67	11 (Hyperplasie ohne Atypie)	22	2/18 zum invasiven Karzinom
Endometriumkarzinom G1 (n=26) nach 12 Monaten Follow-up	42	0	58	1/26

oder Megestrolacetat 160 mg/Tag) zu rechtfertigen:

- G1,
- Stadium T1a,
- positiver Progesteronrezeptor,
- endometrioides Karzinom,
- Ausschluss von Myometrium- und Ovarialinfiltration mittels transvaginalen Ultraschall und MRT,
- Ausschluss extragenitaler Manifestationen mittels Laparoskopie,
- vollständig entleertes Cavum uteri nach Kürettage.

(Zur histologischen Verlaufskontrolle der konservativen Therapie siehe Abschnitt Kinderwunsch.)

Progressionswahrscheinlichkeit der Hyperplasien und Erfolg einer konservativen Gestagen-therapie

Reed et al. [29] untersuchten 185 Patientinnen mit komplexer Hyperplasie (115 ohne Atypien und 70 mit Atypien) im Rahmen einer Kohortenstudie. Alle Patientinnen wurden nach 2–6 Monaten rebiopsiert, wobei eine zentrale pathologische Nachuntersuchung aller Biopsien erfolgte; 79,5% wurden zwischen den Biopsien mit Gestagenen therapiert.

Bei insgesamt kleiner Indexfallzahl erschien Megestrolacetat stärker regressiv zu sein als MPA (RR 0,31 vs. 0,51 verglichen zu keiner Gestagentherapie; **Tab. 2, 3**).

Gesamthaft war das Ansprechen bei postmenopausalen Frauen besser als bei prämenopausalen Frauen; im Gesamtkollektiv war eine signifikant bessere Wirkung durch ein Intrauterinpeessar erreicht worden (die Dosierungen der oralen Gestagene wurden allerdings nicht genannt, und nach Adjustierung nach Menopausenstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr). Die Autoren schlossen aus ihren engmaschigen Biopsien, dass bei Vorhandensein von Atypien nach 6-monatiger Therapie ein weiteres konservatives Management nicht sinnvoll sei.

Lacey et al. [43] ermittelten retrospektiv ein relatives Risiko von 14,2 für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei vordiagnostizierter atypischer Hyperplasie verglichen zu unauffälligem histologischem Befund in einer Vorbiopsie. Innerhalb der ersten 5 Jahre war das Progressionsrisiko am größten, blieb aber über die 5 Jahre hinweg erhöht.

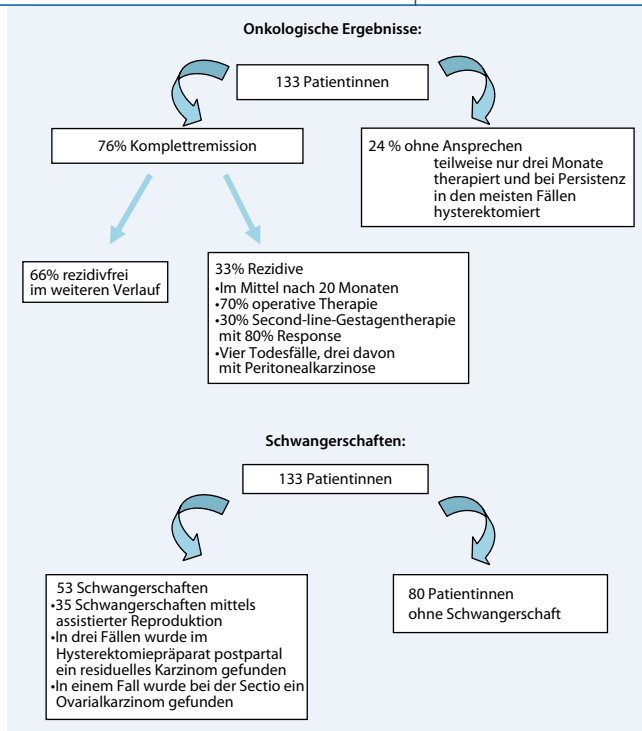


Abb. 4 ◀ Onkologische und fertilitätsbezogene Ergebnisse von Patientinnen mit konservativ behandeltem Endometriumkarzinom bei Wunsch nach Fertilitätserhalt

Wirkung lokaler Gestagene mittels IUD

Buttini et al. [31] ermittelten eine Remissionsrate von 96% bei Endometriumhyperplasien (ohne Atypien) nach Therapie mit einem gestagenhaltigen Intrauterinapparat.

Ähnliche (prospektive) Daten ermittelten Varma et al. [32] mit einer Regressionsrate endometrialer Hyperplasien durch ein gestagenhaltiges IUD von 85% nach 1 und 90% nach 2 Jahren Liegezeit (n=105); in 6 von 9 Fällen mit Atypien (67%) trat eine Remission ein. Wildemeersch [33] ermittelte nach 12 Monaten Liegezeit eines LNG-IUD bei 12 Frauen (7 ohne und 4 mit Atypien, 1 mit Adenokarzinom) eine komplette Remission.

Untersuchungen zur Wirkung einer gestagenhaltigen Spirale liegen fast nur zu Endometriumhyperplasien ohne Atypien bzw. bei nur kleinen Fallzahlen mit Atypien vor. In Vergleichsstudien mit oralem Progesteron wurde oft nur eine niedrig dosierte Therapie eingesetzt [24, 30], sodass suffiziente Daten zum Vergleich der hoch dosierten Gestagentherapie insbesondere bei atypischen Hyperplasien nicht vorliegen. Zudem existieren keine prospektiv randomisierten Studien. Die hohen

Remissionsraten und die molekularen Veränderungen, die infolge einer intrauterinen Gestagenapplikation ermittelt wurden, sprechen jedoch für eine effiziente Therapieoption.

Prämenopause – Indikation zum Organerhalt bei Kinderwunsch

Die bekannten Risikofaktoren zeigen, dass ein enger Zusammenhang zur Fertilitätsstörung, wie z. B. bei chronischer Anovulation, besteht. Zirka 3–5% der Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie sind prämenopausal. Die Verlagerung des Kinderwunsches in ein höheres Lebensalter trägt zur Inzidenzzunahme von Endometriumneoplasien bei Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch bei.

■ **Nicht selten wird eine Hyperplasie oder ein Karzinom im Zusammenhang mit einer Kinderwunschbehandlung diagnostiziert.**

Um Rezidive zu vermeiden und die Hysterektomie nach Entbindung nicht zu lange hinauszuzögern, sollte das Intervall zwischen Gestagentherapie und Empfängnis möglichst kurz sein. In vielen Fällen erfordert dies assistierte Reproduktionsverfahren.

Ferner sollte auch bei prämenopausalen Frauen nach erfüllttem Kinderwunsch zusätzlich zur Hysterektomie die Adnexektomie diskutiert werden, zumal koexistente Ovarialtumore insbesondere bei jungen Frauen vorliegen [40].

Wird die Hyperplasie im Rahmen einer Kinderwunschabklärung diagnostiziert und besteht aktueller Kinderwunsch, sollte nach sorgfältiger Abrasio uteri eine hoch dosierte Gestagentherapie eingeleitet werden.

Nach AGO-Leitlinien ist im Falle der atypischen Hyperplasien die Reabrasio nach 3 und 9 Monaten, im Falle des frühen Endometriumkarzinoms alle 3 Monate indiziert. Es existiert keine explizite Datenlage für eine Mindesttherapiedauer. Gemäß vieler Untersuchungen wurde die Kinderwunschtherapie bei Vorliegen einer unauffälligen Histologie (nach mindestens 3 Monaten Therapie) begonnen

Bei noch nicht akutem Kinderwunsch und nachgewiesenen Vorläuferläsionen sollte die Gestagentherapie bis zum Eintritt desselben und unter hysteroskopischen Kontrollen (jeweils mit gezielter Biopsie oder Abrasio) alle 6 Monate fortgesetzt werden. Aufgrund der hohen systemischen Nebenwirkungen sollte die Alternative eines gestagenhaltigen IUDs erwogen werden.

Die mittlere Responsezeit beim Endometriumkarzinom liegt bei 3 Monaten. Die wenigen Fallberichte aus der Literatur [36] zeigen jedoch eine Spanne von 4–60 Wochen, sodass keine absolut verbindliche maximal tolerable Therapiedauer geschlossen werden kann.

Einige Autoren [36] empfehlen, im Falle einer Non-Response nach 3-monatiger hoch dosierter Gestagentherapie diese für maximal weitere 3 Monate fortzusetzen.

Chiva et al. [36] rekapitulierten 133 Fälle aus der Literatur zwischen 1966 und 2007 mit Endometriumkarzinom und konservativer Therapie bei Kinderwunsch (■ **Abb. 4**). Nahezu alle erhielten eine Gestagentherapie, 50% wurden mit MPA (200–600 mg/Tag) behandelt.

Zu beachten sind Publikationsbias, unterschiedliche Gestagentherapien und dezentrale pathologische Untersuchungen, sodass aus den Daten keine direkten Handlungsanweisungen, sondern vielmehr Erfahrungswerte abzuleiten sind.

Tab. 4 Zusammenfassung der Vorgehensweise bei organerhaltender Therapie von Endometriumläsionen

	Hyperplasie ohne Atypie	Hyperplasie mit Atypie	Frühes Endometriumkarzinom
Therapie	MPA 10–20 mg in 2. Zyklus-hälfte	MPA 100 mg/Tag oder Mestrolacetat 60 mg/Tag oder Gestagen-IUD	MPA 200 mg/Tag oder Mestrolacetat 160 mg/Tag
Untersuchungsintervalle HSK/Reabrasio	Sonographische Kontrolle und ggf. HSK/Abrasio nach 3–6 Monaten	Ultraschall, Hysteroskopie und ggf. Biopsie/Abrasio alle 3 Monate bis Schwangerschaftseintritt	Ultraschall, Hysteroskopie und ggf. Biopsie/Abrasio alle 3 Monate bis Schwangerschaftseintritt
Kriterien des Nichtansprechens mit Indikation zur Therapiebeendigung und Hysterektomie ^a	Kein Standard	Kein Standard; Ansprechen nach 9 Monaten dokumentiert [38]	Persistenz nach 6 Monaten [36] bei mittlerem Ansprechen von 12 Wochen [37]; jedoch kein Standard
Wann soll der Kinderwunsch erfüllt werden?	Kein Standard	Bei unauffälliger Histologie nach mindestens 3 Monaten ^b ; ggf. Fortsetzung der Gestagentherapie /IUD bis zum Kinderwunsch	Bei unauffälliger Histologie nach frühestens 3 Monaten und nach unauffälligem Restaging
Bemerkungen	Persistenz der Risikofaktoren, z. B. Anovulation! Ausschluss Ovarialtumor (Ovarialkarzinom, Granulosazelltumor, androgenbildender Tumor)		

^aKein Standard verfügbar, zumal in manchen Untersuchungen Follow-up-Biopsien erst nach Intervallen >3–12 Monaten vorgenommen wurden [38]. ^bNach AGO-Leitlinien sollte eine unauffällige Histologie nach 3 und 9 Monaten vorliegen; eine dies explizit begründende Datenlage liegt nicht vor; viele Untersuchungen initiierten die Kinderwunschbehandlung ab dem Zeitpunkt der kompletten Remission.

Mit den Daten von Ushijama et al. [49] wurde eine erste prospektive multizentrische Studie zum Fertilitätserhalt bei atypischer Endometriumhyperplasie (n=17) und frühem Karzinom (n=28) publiziert. Nach 6-monatiger Therapie mit 600 mg MPA und 81 mg ASS erfuhren 55% der Karzinom- und 82% der Hyperplasiepatientinnen eine komplette Remission. Bei Patientinnen mit partieller Remission nach 6 Monaten konnte durch eine fortgesetzte Therapie über insgesamt 9–12 Monate in 4 von 5 Fällen eine Komplettremission erreicht werden. Von 20 Patientinnen mit Kinderwunsch unmittelbar nach Therapieende wurden 12 Frauen innerhalb von 3 Jahren schwanger (davon 10 assistierte Reproduktionsverfahren mit 5 IVF; 7 Termingeburten; 5 Spontanaborte); nach 3,5 Jahren hatten 47% des Gesamtkollektivs ein Rezidiv erlitten.

Wie aus den Daten ableitbar ist, scheinen assistierte Reproduktionsmethoden nicht mit einem schlechteren Verlauf assoziiert zu sein. Ableitbare Daten, inwieweit die Höhe der Östrogenspiegel bei der assistierten Reproduktion, die Dauer der Follikelstimulation und die Anzahl der Zyklen Auswirkungen auf das Rezidivrisiko haben, lassen sich nicht ableiten.

— Nach derzeitigem Erkenntnisstand sollte eine konservative Therapie nur bei positivem Progesteronrezeptor vorgenommen werden.

Hoekstra et al. [39] beschrieben in einem Case-Report das Versagen einer Gestagentherapie beim frühen Endometriumkarzinom und fehlendem Progesteronrezeptor. Andere Fallberichte zeigen ein Versagen der konservativen Therapie sowohl bei der atypischen Hyperplasie [41] als auch beim invasiven Karzinom mit und ohne Verlust des Progesteronrezeptors [40], sodass trotz der Positivbeispiele (Achtung: Publikationsbias möglich) äußerste Vorsicht und intensivste Aufklärung beim Wunsch nach Organerhalt geboten ist.

Ein Fallbericht von Hurst et al. [42] schildert eine Patientin mit rezidiviertem Endometriumkarzinom nach Fertilitätserhalt und Geburt zweier Kinder, wobei eine tiefe myometriale Tumorzellinvasion bei unauffälligem oberflächlichem Endometrium vorlag. Die Autoren empfehlen bei weiterem Erhalt des Uterus nach Entbindung die Nachsorge mittels MRT (■ Tab. 4),

Endokrine Therapie in der adjuvanten Situation

Eine adjuvante endokrine Therapie zeigte bisher keinen klaren Nutzen [45]. Die per se gute Prognose erfordert jedoch eine hohe Anzahl behandelter Patientinnen, um auch nur einen kleinen Benefit abzubilden.

Endokrine Optionen bei rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom

Voraussetzung für eine endokrine Therapie sind die entsprechende Rezeptorexpression und die Ausschöpfung operativer und strahlentherapeutischer Maßnahmen.

Mittel der ersten Wahl sind Gestagene (z. B. 200 mg MPA/Tag) oder Tamoxifen (20–40 mg/Tag). Die Ansprechdauer liegt zwischen wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren. Die Ansprechraten hängen von der Hormonrezeptorexpression ab. Die GOG-Studie [46] ergab bei hoher Progesteronrezeptorexpression ein Ansprechen in 37%.

Die AGO-5-Studie untersuchte die Wirkung von Fulvestrant 250 mg i.m. monatlich [47]. Nach 3 Injektionen konnte in 19,2% eine partielle Remission und in 31% „stable disease“ verzeichnet werden (n=35). Fulvestrant könnte somit eine effektive, nebenwirkungsarme Therapieoption beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom darstellen.

Studien zu Aromatasehemmern sind sehr spärlich. Eine GOG-Studie aus dem Jahr 2000 zeigte ein schlechtes Ansprechen mit 9% bei jedoch kleinem und unselektiertem Kollektiv [48].

Endometriumzellen besitzen GnRH-mRNA und GnRH-Rezeptor-mRNA, sodass demzufolge und aus den resultie-

renden Signaltransduktionswegen schließlich ein autokrines Regulationssystem vorzuziehen scheint [35]. In vitro zeigt sich eine proapoptotische Wirkung der GnRH-Gabe in diversen Krebszelllinien und in Endometriumzellen [16]. In-vitro-Studien zeigen sowohl ein Ansprechen [26] wie „stable disease“ [27] durch GnRH-Analoga, sodass diese therapeutische Option bei Versagen oder Kontraindikationen von Gestagenen, Tamoxifen oder Chemotherapie erwogen werden kann [21]. Die aktuell laufende Gyn-5-Studie der AGO untersucht die Effektivität von an Leuprorelin gekoppeltes Adriamycin im Sinne einer zielgerichteten Therapie bei positivem GnRH-Rezeptor.

Fazit für die Praxis

Das Endometriumkarzinom stellt die vierthäufigste Tumorentität der Frau in Deutschland dar. Der endometrioiden, östrogenabhängigen Typ entwickelt sich aus Vorläuferläsionen, geht mit dem Risikofaktor der relativen oder absoluten Hyperöstrogenämie einher und ist prognostisch günstig. Die zunehmende Adipositas bei jungen Frauen, die damit verbundenen Fertilitätsstörungen, wie z. B. chronische Anovulation, sowie die Verlagerung des Kinderwunsches in ein höheres Lebensalter führen zur Inzidenzzunahme der Endometriumhyperplasien und des frühen Endometriumkarzinoms bei jungen Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung. Nicht selten werden die genannten Endometrienneoplasien im Rahmen einer Kinderwunschabklärung entdeckt. Ein organerhaltendes Vorgehen wird zunehmend gewünscht.

Mittel der Wahl sind hoch dosierte Gestagene aufgrund ihrer antiöstrogenen, antimitogenen und antiproliferativen Wirkungen am Endometrium. Ein optimales Regime mit optimaler Therapiedauer wurde bisher noch nicht etabliert. Gestagenhaltige Intrauterinpressare stellen eine mögliche alternative Option zur nebenwirkungsträchtigen Systemtherapie dar.

Die engmaschige hysteroskopische und histologische Kontrolle bei konservativer Therapie ist erforderlich. Um das Intervall zwischen Therapieende und Kon-

zeption möglichst kurz zu halten, sind in der Regel assistierte Reproduktionsmethoden notwendig. Fallberichte aus der Literatur ergeben keine manifesten Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko durch assistierte Reproduktionsmethoden. Eine exakte Exploration des Rezidivrisikos in Abhängigkeit der Östrogenspiegel und der Stimulationsdauer existiert nicht. Aufgrund der sehr dünnen Datenlage müssen alle Patientinnen bei jeglicher organerhaltender Therapie expressis verbis auf das hohe Risiko eines Rezidivs oder Tumorprogresses hingewiesen werden. Nach Erfüllung des Kinderwunsches sollte bei Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie oder frühem Endometriumkarzinom die Hysterektomie empfohlen werden. Neben der organerhaltenden Therapie stellt die Palliativtherapie eine endokrine Option dar. Hoch dosierte Gestagene und Tamoxifen sind langjährig etablierte Therapien; Fulvestrant und GnRH-gekoppelte Zytostatika stellen neue, vielversprechende Therapieoptionen dar.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Königer



Universitätsfrauenklinik Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
angela.koeninger@uk-essen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Fadare O, Zheng W (2008) Endometrial glandular dysplasia: morphologically and biologically distinctive putative precursor lesion of Type II endometrial cancers. *Diagn Pathol* 3:6
- Fadare O, Zheng W (2009) Insights into endometrial serous carcinogenesis and progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2:411–432
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985) The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56:403–412
- Trimble CL, Kauderer J, Zaino R (2006) Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a GOG study. *Cancer* 106:812–819
- Allison KH, Reed SD, Voigt LF (2008) Diagnosing endometrial hyperplasia: Why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 32:691–698

- Orlandi C (1985) Treatment of endometrial hyperplasia with progestins: comparison between MPA and CPA. *Gynecol Endocrinol* 1:25–29
- Bilotas M, Baranao RI, Buquet R (2007) Effect of GnRH-analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod* 22:644–653
- Affinito P (1994) Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas* 20:191–198
- Ito K (2007) Hormone replacement therapy and cancers: the biological role of estrogen and progestin in tumorigenesis are different between the endometrium and the breast. *Tohoku J Exp Med* 212:1–12
- Vereide AB, Kaino T, Sager G (2006) Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB) and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 101(2):214–223
- Orbo A, Rise CE, Mutter GL (2006) Regression of latent endometrial precancers by progestin infiltrated intrauterine device. *Cancer Res* 66:5313–5317
- Reed SD, Voigt LF, Newton KM (2009) Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 113:655–662
- Vereide AB, Kaino T, Sager G (2005) Bcl-2, BAX and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 97(3):740–750
- Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM (2009) The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49(3):316–322
- Varma R, Soneja H, Bathia K (2007) The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia—a long term follow up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 139:169–175
- Wildemeersch D, Janssens D, Pyllyser K (2007) Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 57(2):210–213
- Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ (2007) Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 31:988–998
- Wu HM, Wang HS, Huang HY (2009) GnRH signaling in intrauterine tissues. *Reproduction* 137:769–777
- Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L (2008) Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 111:S101–S104
- Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC (2004) Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 95:133–138

38. Randall TC, Kurman RJ (1997) Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 90:434–440
39. Hoekstra AV, Kim JJ, Keh P (2008) Absence of progesterone receptors in a failed case of fertility sparing treatment in early endometrial cancer: a case report. *J Reprod Med* 53:869–873
40. Yang YC, Wu CC, Chen CO (2005) Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 99:287–293
41. Corrado G, Baiocco E, Carosi M (2008) Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman: a case report. *Fertil Steril* 90:2006.e5–e8
42. Hurst SA, Hartzfeld KM, Del Priore G (2008) Occult myometrial recurrence after progesterone therapy to preserve fertility in a young patient with endometrial cancer. *Fertil Steril* 89:724.e1–724.e3
43. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM (2008) Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 98:45–53
44. Witkiewicz AK, McConnell T, Potoczek M (2009) Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum Pathol Online Version*
46. Thipgen JT, Brady MF, Alvarez RD (1999) Oral MPA in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the GOG. *JCO* 17:1736–1744
47. Emons G, Guenther A, Thiel F (2009) Results from a phase II study to assess the efficacy and tolerability of fulvestrant 250 mg/month as treatment of recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *ASCO Annual Meeting Abstract* 5532
49. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H (2007) Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *JCO* 25:2798–2803

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.GynaekologischeEndokrinologie.de

P. Feyer, P. Ortner (Hrsg.) Supportivtherapie in der Onkologie

München: Urban&Vogel 2009,
(ISBN 978-3899352535), 28,00 EUR

Onkologische Therapieverfahren sind in den letzten Jahren deutlich differenzierter geworden. Bösartige Tumoren der Kopf-Hals-Region unterliegen nicht nur den bewährten operativen und strahlentherapeutischen sondern auch verschiedenen, teilweise neuartigen, medikamentösen Konzepten. Erkenntnisse über molekularbiologische Prozesse, die zur Entstehung, Progression und Metastasierung von Tumoren beitragen, haben zu Möglichkeiten geführt diese Signalwege gezielt zu blockieren. Solche „Targeted Therapies“ – ebenso wie die Entwicklung neuer Zytostatika sowie Fortschritte im Bereich der Radioonkologie und onkologischen Kopf-Hals-Chirurgie – haben die Bedeutung supportiver Maßnahmen erhöht.

Eine adäquate onkologische Therapie erfordert daher nicht nur tumorspezifisches Fachwissen, sondern auch spezifische Kenntnisse supportiver Maßnahmen, da sonst die Akzeptanz multimodaler Behandlungskonzepte durch die Patienten nicht mehr gewährleistet ist.

In dem praxisnahen, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) der Deutschen Krebsgesellschaft entstandenen Buch beschreiben ausgesuchte Experten einerseits tumorbedingte Störungen und diskutieren andererseits Nebenwirkungen und Komplikationen onkologischer Therapien sowie deren Prophylaxe und Behandlung.

Eingeleitet wird das 272 seitige Buch durch ein Geleitwort von Herrn Prof. Dr. med. Michael Bamberg, dem Past-Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. Wie bei allen Multiautoren-Monographien ist der Aufbau der 22 Kapitel etwas heterogen, diese sind aber im Einzelnen gut lesbar in Wort, Tabelle und Bild dargestellt. Prophylaxe (z.B. Osteonekrosen) und Therapie (z.B. Mundschleimhautveränderungen, Schmerzen, Ernährung) ausgewählter Tumortherapie-assoziiierter Toxizitäten werden mittels leitliniengerechter Verfahren präsentiert, aber auch komplementäre Methoden, palliative Therapieansätze, psychoonkologische Betreuung und ethische Aspekte vorgestellt und diskutiert.

Insgesamt gibt das Buch einen ausgewogenen Überblick über den neuesten Stand supportiver Maßnahmen und stellt einen Ratgeber sowie Leitfaden mit hoher Praxisrelevanz für onkologisch tätige Ärzte dar. Diese Relevanz dürfte sich insbesondere für Kollegen mit dem Wunsch zur Erlangung der Zusatzbezeichnung „Medikamentöse Tumortherapie“ noch weiter erhöhen.

T. Hoffmann, Essen