

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Management von Endometriumhyperplasien. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF und des BVF e. V.

Römer T, Rabe T, Albring C, Bitzer J, Egarter C
Elsässer M, Gattenlöhner S, König K, Merki G, Merkle E
Mueck AO, Rimbach S, Sinn P, Stute P, Wallwiener M
J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2014; 11 (4), 170-185

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Management von Endometriumhyperplasien

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Römer¹, T. Rabe² und der Arbeitskreis „Endometriumhyperplasie“ (in alphabetischer Reihenfolge): C. Albring³, J. Bitzer⁴, C. Egarter⁵, M. Elsässer², S. Gattenlöhner⁶, K. König⁷, G. Merki⁸, E. Merkle⁹, A. O. Mueck¹⁰, S. Rimbach¹¹, P. Sinn¹², P. Stute¹³, M. Wallwiener²

Blutungsstörungen, insbesondere bei Östrogendominanz im reproduktiven Alter, z. B. bei PCO-Syndrom (durch Anovulation fehlende Gestagenwirkung) und starker Adipositas bzw. in höherem Lebensalter, können durch eine Endometriumhyperplasie bzw. durch ein Endometriumkarzinom bedingt sein. Das Endometriumkarzinom ist ein östrogenabhängiger Tumor, der überwiegend im höheren Lebensalter auftritt. Endometriumkarzinome entstehen in der Regel über Vorstufen (z. B. komplexe und atypische Hyperplasie) bei überwiegender oder reiner Östrogen-Exposition, z. B. durch Östrogen-Monotherapie bei Frauen in der Postmenopause mit erhaltenem Uterus.

Risikofaktoren: Histologische Subtypen der Endometriumhyperplasie und Entartungsrisiko nach traditioneller Klassifikation (1994 und 2003)/WHO-Klassifikation (1994/2003): glandulär-zystische Hyperplasie/einfache Hyperplasie: 1–3 %, adenomatöse Hyperplasie (Grad 1 und Grad 2)/komplexe Hyperplasie: 3 % (Grad 1), 8 % (Grad 2), adenomatöse Hyperplasie (Grad 3)/atypische Hyperplasie: 30 %

Diagnostik: Vaginalsonographie, Hysteroskopie und fraktionierte Curettage mit histologischer Begutachtung des Abradats.

Therapieoptionen: Bei abgeschlossener Familienplanung, einem höheren Lebensalter und evtl. weiteren Zusatzindikationen ist die Hysterektomie die Therapie der Wahl. Bei Wunsch nach Erhalt des Uterus kann z. B. eine hoch-dosierte Gestagentherapie über 3–6 Monate erfolgen. Anschließend ist eine Recurettage zur Diagnostik erforderlich. Alternativ kann bei Frauen mit späterem Kinderwunsch in Abhängigkeit von der Histologie die vorübergehende Einlage eines LNG-IUS sinnvoll sein (off label).

Gestagentherapie: – Behandlung der Endometriumhyperplasie: Bei einfacher aber auch komplexer Endometriumhyperplasie wurden Erfolge durch Einlage eines LNG-IUS beschrieben (off label). – Behandlung von Frühformen des Endometriumkarzinoms bei Wunsch nach Uteruserhalt: Es gibt Einzelfallberichte über die erfolgreiche Therapie spezieller Frühformen von Endometriumkarzinomen bei Patientinnen mit Kinderwunsch durch ein LNG-IUS (off label).

Schlüsselwörter: Endometrium, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Hormontherapie, Häufigkeit, Therapieerfolg, Diagnostik, Ätiologie, Levonorgestrel-Intrauterinsystem, operative Intervention

Management of Endometrial Hyperplasia. Abnormal uterine bleedings especially with dominance of estrogens in reproductive age, for instance in PCO-syndrome (anovulation and failure of progestin effects) and severe obesity or in higher age, could be caused by endometrial hyperplasia or endometrial cancer. Endometrial cancer is a estrogen dependent tumour who occurred in older women. Endometrial cancer developed in the most of the cases through pre-cancerous stages (for instance complex and atypical hyperplasia) in cases of estrogen exposition for instance caused by estrogen treatment alone in post-menopausal patient with intact uterus.

Risk factors: Histological subtypes of endometrial hyperplasia and risk of cancer in the traditional classification (1994, 2003) WHO-Classification (1994, 2003), glandular-cystic hyperplasia/ simple hyperplasia: 1–3%, adenomatous hyperplasia (grade 1 and grade 2), complex hyperplasia: 3% (grade 1), 8 % (grade 2), adenomatous hyperplasia (grade 3)/atypical hyperplasia: 30%.

Diagnostics: Vaginal sonography, hysteroscopy and D&C with histological examination of the specimens.

Therapeutical options: Hysterectomy is a treatment of choice in older patients with finished family planning or with additional indications. In patients, who wish an organ retaining treatment a high dosage progestin 3 or 6 months treatment should be performed. Second look hysteroscopy and D&C with histological control is necessary in patients, who desire pregnancy in the future the temporary use of LNG-IUS (off-label-use) could be an alternative treatment.

Progestin treatment: – Treatment of endometrial hyperplasia. In simple and complex hyperplasia a successful treatment was described by insertion of a LNG-IUS (off-label-use). – Treatment of early stages of endometrial cancer in patients who wish organ retaining treatment: some case reports are available of successful treatment of specific early stage of endometrial cancer in patient who wish a pregnancy in the future by LNG-IUS (off-label-use). **J Reproductive Med Endocrinol 2014; 11 (4): 170–85.**

Key words: endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, hormonal treatment, incidence, success of treatment, diagnostics, etiology, levonorgestrel-intrauterine system, operative interventions

■ Einleitung

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des weiblichen Genitaltraktes. Das Robert-Koch-Institut schätzt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf ca. 11.240 pro Jahr, die

Inzidenz in Deutschland wird für 2008 mit 17,2 pro 100.000 Einwohnerinnen pro Jahr (standardisierte Erkrankungsrate) mit rückläufiger Tendenz angegeben (<http://www.krebsraten.de>). Das Leitsymptom ist die Blutungsstörung, die zu einer diagnostischen Hysteroskopie und

fraktionierten Abrasio führt. Der dabei erbrachte Nachweis einer Endometriumhyperplasie und deren Schweregrad spiegelt das Risiko eines künftigen Endometriumkarzinoms wider. Auch die Diagnose eines manifesten Endometriumkarzinoms ist hierdurch möglich.

Eingegangen: 11. Juni 2013; akzeptiert nach Revision: 28. Februar 2014

Aus: ¹Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal gGmbH, Köln; ²Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ³Berufsverband der Frauenärzte e. V., Hannover; ⁴Basel, CH; ⁵Universitäts-Frauenklinik Wien, A; ⁶Universitätsklinikum Gießen und Marburg; ⁷Berufsverband der Frauenärzte e. v., Steinbach/Ts; ⁸Universitäts-Frauenklinik Zürich, CH; ⁹Bad Reichenhall; ¹⁰Zentrum für Frauengesundheit, Universitätsklinik Tübingen; ¹¹Landeskrankenhaus Feldkirch, A; ¹²Pathologisches Institut Heidelberg; ¹³Universitätsklinik für Frauenheilkunde; Inselspital Bern, CH.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

Die Endometriumhyperplasie kann generell auf eine gestörte Endometriumproliferation bei lang anhaltendem Hyperöstrogenismus zurückgeführt werden. Morphologisch ist die Endometriumhyperplasie nicht durch eine einzelne Veränderung, sondern durch ein Spektrum proliferativer Modifikationen unterschiedlicher Schweregrade mit sowohl strukturellen als auch zytologischen Gewebsveränderungen charakterisiert. Der pathologische Befund klassifiziert die dabei auftretenden Veränderungen in benigne Befunde, beginnend von der einfachen, unregelmäßigen Endometriumproliferation bei Hyperöstrogenismus bis hin zur atypischen präkanzerösen Endometriumhyperplasie.

Die von der WHO [1] und der Internationalen Gesellschaft Gynäkologischer Pathologen (ISGYP) vorgeschlagene Klassifikation der Endometriumhyperplasie hat international weite Verbreitung gefunden (Tab. 1). In dieser Klassifikation

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Endometriumhyperplasie (1994, 2002). Mod. nach [1]

Gewöhnliche Hyperplasien

- Einfache Endometriumhyperplasie ohne Atypien
- Komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien (Adenomatöse Endometriumhyperplasie ohne Atypien)

Atypische Hyperplasie

- Einfache atypische Endometriumhyperplasie
- Komplexe atypische Endometriumhyperplasie (Adenomatöse Endometriumhyperplasie mit Atypien)

werden die Hyperplasien in 2 Hauptkategorien ohne und mit zytologischen Atypien (atypische Hyperplasie) unterteilt. Der Grad der glandulären Komplexität ist dabei zweitrangig. Bei der histologischen Klassifikation der Endometriumhyperplasie ist jedoch zu berücksichtigen, dass alternative Begriffe wie „intraepitheliale Neoplasie“ bzw. „Carcinoma in situ“ von manchen Autoren synonym für gleichartige Läsionen gebraucht werden. Andererseits werden in der Literatur manche gleichartigen Begriffe für unter-

schiedliche Läsionen verwendet. Die dadurch entstehende Problematik der Nomenklatur kann die Diagnose und die Behandlung der Endometriumhyperplasie erschweren. Ferner erschwert eine unterschiedliche Begrifflichkeit den Vergleich zwischen Befunden verschiedener Institutionen und die Kommunikation zwischen Gynäkologen und Pathologen.

Die exakte Klassifikation der Erkrankung ist sehr wichtig, da sie von physio-

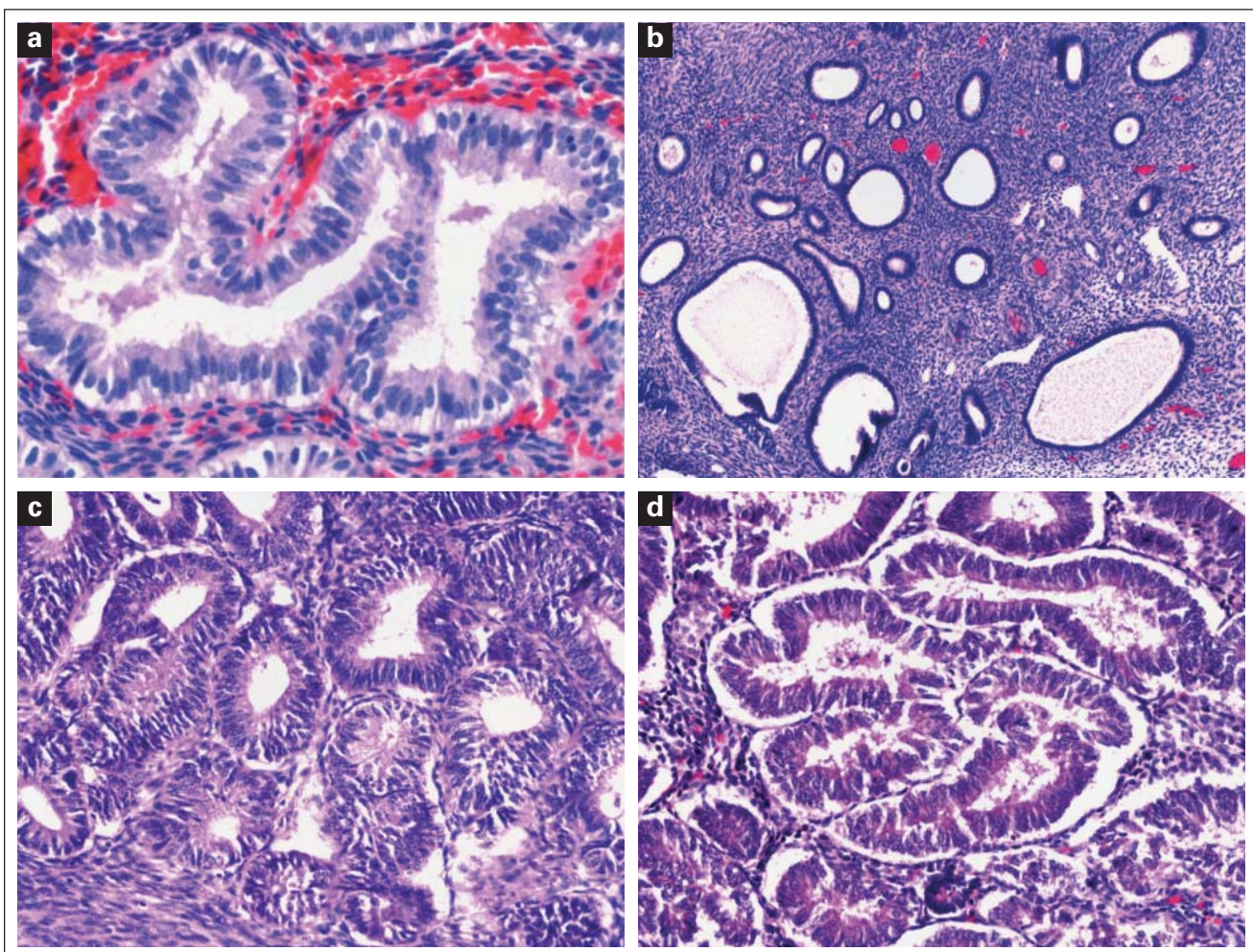


Abbildung 1: Endometriumveränderungen – Vom normalen Endometrium über eine Präkanzerose zum Endometriumkarzinom. (a): sekretorisch transformiertes EM mit typischen basalen Vakuolen (Klaviertastenphänomen); (b) glandulär-zystische Hyperplasie mit „Schweizer-Käse“-Muster der überwiegend ekstatischen Drüsen; (c): komplexe adenomatöse Hyperplasie ohne Atypien; (d) atypische komplexe Hyperplasie/hochdifferenziertes Endometriumkarzinom. Zur Verfügung gestellt von S. Gattenlöhner.

logischen Veränderungen des Endometriums, die keiner Therapie bedürfen, bis hin zu echten Präkanzerosen für ein Endometriumkarzinom reichen. Der Kliniker ist daher meist auf die sorgfältige Diagnostik und die Erfahrung des Pathologen angewiesen. Er sollte aber auch selbst die genaue Klassifikation der Endometriumhyperplasie kennen, da sich hieraus wichtige praktische Konsequenzen ergeben. Die exakte Klassifikation der Endometriumhyperplasie ist auch deshalb so bedeutsam, da durch eine adäquate Therapie eine Prävention des Endometriumkarzinoms möglich ist. Es bietet sich somit die seltene Chance der medikamentösen Prävention von Karzinomen. Sofern die Erkrankung bei Frauen in der frühen Postmenopause, in der häufig eine Hormonsubstitutionstherapie durchgeführt wird, auftritt, sind einige Besonderheiten bei der Diagnostik und Therapie zu beachten. Besondere Situationen stellen Endometriumveränderungen unter einer Tamoxifen-Therapie dar.

Definitionen

Die Endometriumhyperplasie ist morphologisch als ein Spektrum strukturel-

ler und zytologischer Gewebsveränderungen definiert, die von benignen hormonell bedingten Befunden bis zu prä-malignen Läsionen reichen [2]. Diese Definition der WHO beschränkt sich damit auf die histologischen Eigenschaften der Endometriumhyperplasie und nimmt keinen Bezug auf makroskopische Befunde (z. B. die Endometriumdicke) oder molekulare Eigenschaften der Läsion als Evidenz für das mit der Endometriumhyperplasie assoziierte Risiko. Die morphologische Klassifikation der Endometriumhyperplasie hat eine große Bedeutung, da hierdurch der größere Teil der Hyperplasien, die gutartiger Natur sind, von der atypischen Hyperplasie, die einer neoplastischen Veränderung mit einem wesentlich höheren Risiko entspricht, abgegrenzt werden kann.

Ätiologie der Endometriumhyperplasie und Risikofaktoren (Abb. 1, 2)

Die Ursache der Endometriumhyperplasie ist im Wesentlichen ein Hyperöstrogenismus. Dieser tritt am häufigsten bei perimenopausalen Frauen auf. Mit Zunahme anovulatorischer Zyklen und/

oder aufgrund einer in diesem Zeitraum meist vorliegenden Corpus-luteum-Insuffizienz ist die Balance zwischen Östrogenen und Gestagenen gestört. In der Postmenopause sind exzessiv erhöhte endogene Östrogene oft bei adipösen Patientinnen oder auch iatrogen verursachte Hyperplasien durch eine nicht *lege artis* durchgeführte Östrogenmonotherapie zu beobachten. Bei jungen Frauen treten Endometriumhyperplasien sporadisch in anovulatorischen Zyklen oder auch beim PCO-Syndrom aufgrund der chronischen Anovulation auf. Risikofaktoren für eine Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit Blutungsstörungen sind: Gewicht > 90 kg (RR= 5,5); Alter > 45 Jahre (OR = 3,1), Infertilität (OR = 3,6), familiäre Belastung mit einem Kolonkarzinom (OR = 5,0) und Nulliparität (RR = 2,8) [3]. Eine retrospektive Analyse von histologischen Befunden bei Frauen mit prämenopausalen Blutungsstörungen zeigt, dass die Prävalenz der atypischen Hyperplasie in der Gruppe der Frauen im Alter von 45–50 Jahren signifikant (RR = 3,85) höher war als in der Gruppe jüngerer Patientinnen < 45 Jahren. Auch die Prävalenz für das Endometriumkarzinom war

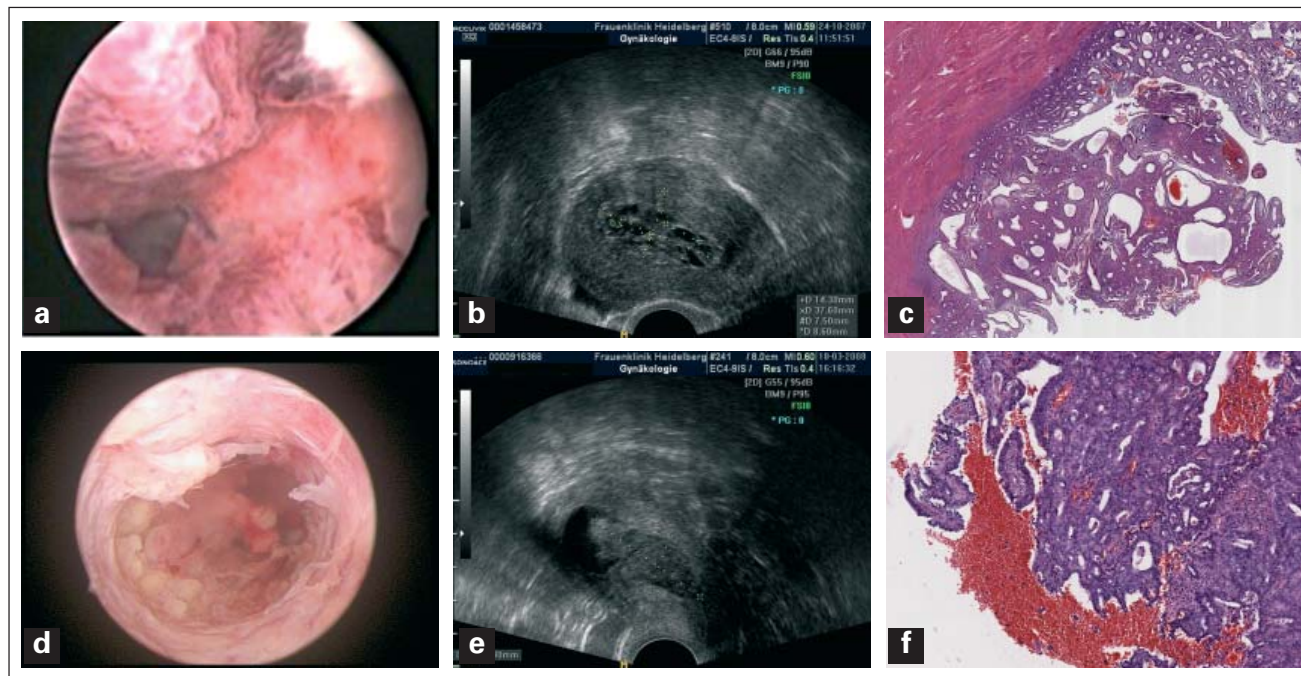


Abbildung 2: Pathologische Veränderungen des Uterus, die für Blutungsstörungen verantwortlich sein können (links: hysteroskopische Bilder; Mitte: Ultraschallbilder; rechts: Histologie). Die Bilder sind nur beispielhaft und identisch mit dem Fall links. Alle Abbildungen von den Ko-Autoren zur Verfügung gestellt.

Reihe 1: (a): Hyperplastisches Endometrium (Histologie: adenomatöse Hyperplasie) im hysteroskopischen Bild: Unregelmäßig konfigurierte, hochaufgebaute Schleimhautareale im Bereich des Uterusfundus, die beide Tubenosteen bedecken (S. Rimbach); (b): Glandulär-zystische Hyperplasie im Ultraschall: Noch gut begrenztes, jedoch hoch aufgebautes und zystisch verändertes Endometrium (M. Elsässer); (c): Glandulär-zystische Hyperplasie (histologischer Befund): Einfache Endometriumhyperplasie mit Ausbildung wulstiger, polypöser Epithelabfaltung und unregelmäßig proliferierten, glandulär-zystischen Endometriumdrüsen (ohne Atypien) (P. Sinn).

Reihe 2: (d): Endometriumkarzinom im hysteroskopischen Bild: Unregelmäßig konfigurierte, hochaufgebaute Endometriumsschleimhaut im Uterusfundusbereich mit z. T. soliden Arealen (S. Rimbach); (e): Endometriumkarzinom im Ultraschall: Typisches Bild eines Endometriumkarzinoms, welches sich durch intrakavitäre Flüssigkeit, solide-papilläre intrakavitäre Strukturen und schlechte Abgrenzbarkeit (hier zur Vorderwand) zeigt (M. Elsässer); (f): Endometriumkarzinom (histologischer Befund): Oberflächliche Formationen eines gut differenzierten, endometrioiden Adenokarzinoms des Corpus uteri (P. Sinn).

in der älteren Gruppe signifikant höher (RR = 4,03) [4]. Blutungsstörungen in der Perimenopause (Alter > 45 Jahre) sind auch besonders unter dem Aspekt der Endometriumhyperplasie prinzipiell abzuklären. Die Ursachen von Endometriumhyperplasien bestehen entweder in einem Östrogenüberschuss oder einem Gestagendefizit.

Die Ätiologie der Endometriumhyperplasie, insbesondere in der Perimenopause, wurde schon sehr frühzeitig durch Robert Schröder im Jahre 1915 beschrieben. Eine Follikelpersistenz ohne Ovulation in der Perimenopause führt zu einer vermehrten Östrogenproduktion. Ursachen für die ausbleibende Ovulation können zentral bedingte Regulationsstörungen, aber auch die verminderte Ansprechbarkeit der Ovarien auf Gonadotropine sein. Unter dem Einfluss des Östrogens baut sich das Endometrium kontinuierlich weiter auf. Meist führt dann der Zusammenbruch des hochaufgebauten Endometriums ohne Gestagengegensteuerung zu einer Dauerblutung im Sinne einer Durchbruchblutung. Im Rahmen dieser klinischen Symptomatik wird häufig durch Abklärung der Blutungsstörung die Endometriumhyperplasie histologisch diagnostiziert. Die Endometriumhyperplasie ist in der Genese des Endometriumkarzinoms, insbesondere des Typ-1-Endometriumkarzinoms, ein wesentlicher Risikofaktor [5]. Ein Risikofaktor für die Entwicklung von präkanzerösen Endometriumveränderungen ist die kontinuierliche Langzeiteinnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz (z. B. < 12 Tage Gestagen pro Monat). Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere bei den häufig durchgeführten sogenannten Intervalltherapien (z. B. Östrogenmonotherapie mit Gestagenzusatz nur jeden 3. Monat). Weitere Risikofaktoren sind Metabolisches Syndrom, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Diabetes mellitus, PCO-Syndrom, Nulliparität, Mammakarzinom, Tamoxifen-Therapie und das autosomal dominant vererbte Lynch-Syndrom. Multiparität, Rauchen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva (auch in der Vergangenheit) sowie eine sojareiche Ernährung senken das Risiko für die Entstehung von Endometriumhyperplasien und somit auch das Endometriumkarzinom-Risiko.

Auch Patientinnen mit Korpuspolypen bedürfen einer besonderen Beachtung.

Tabelle 2: Vergleich der traditionellen deutschen und aktuellen WHO-Klassifikation. Mod. nach [7].

Traditionelle Klassifikation	WHO-Klassifikation (1994, 2003)	Entartungsrate
Glandulär-zystische Hyperplasie	Einfache Hyperplasie	1–3 %
Adenomatöse Hyperplasie Grad 1 und Grad 2	Komplexe Hyperplasie	3 % (Grad 1) 8 % (Grad 2)
Adenomatöse Hyperplasie Grad 3	Atypische Hyperplasie	30 %

Bei der Abklärung von Korpuspolypen wurden in der histologischen Begutachtung des Endometriums bei 19 % der Patientinnen Hyperplasien ohne Atypien und bei 7,3 % atypische Hyperplasien diagnostiziert. Bei postmenopausalen Patientinnen war die Prävalenz noch höher (21,6 % Hyperplasie ohne Atypien, 12 % mit Atypien, 1,2 % Adenokarzinome) [6]. Bei sehr großen Polypen in der Postmenopause war das Risiko einer atypischen Hyperplasie signifikant erhöht (RR = 3,6) [6]. Es sollte somit bei der Entfernung von Korpuspolypen in jedem Fall auch bei unauffälligem hysteroskopischen Befund eine histologische Untersuchung des Endometriums erfolgen.

■ Klinik der Endometriumhyperplasie

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen sowohl prä- als auch postmenopausal Blutungsstörungen. In der Prä- und Perimenopause sind dies häufig Metrorrhagien oder gelegentliche Zusatzblutungen. Ein Hinweis ist auch das Auftreten von postmenopausalen Blutungen. Gelegentlich finden sich auch Endometriumhyperplasien bei der Abklärung auffälliger sonographischer Befunde ohne klinische Symptomatik. Persistierende Ovarialzysten (meist Follikelpersistenzen) oder auch das schnelle Wachstum von Myomen peri- oder postmenopausal, gelegentlich verursacht durch einen östrogenproduzierenden Ovarialtumor, sind klinisch relevant. Die klinische Bedeutung der Endometriumhyperplasie besteht auch darin, dass bei einem frühzeitigen therapeutischen Eingreifen die Progression zum Endometriumkarzinom verhindert werden kann. Ein generelles sonographisches Endometrium-Screening hat sich bisher nicht durchgesetzt, wird aber zumindest für Risikogruppen, insbesondere Patientinnen mit z. B. Lynch-Syndrom oder Adipositas, diskutiert und auch teilweise praktiziert.

■ Klassifikation der Endometriumhyperplasie

Endometriumhyperplasien sind durch eine unphysiologische Endometriumproliferation, die morphologisch durch irreguläre Drüsen mit wechselnder Form und Größe gekennzeichnet ist, charakterisiert. Die WHO-Klassifikation richtet sich zur Einstufung des Schweregrades der Epithelhyperplasie nach der feingeweblichen Architektur (einfache vs. komplexe Hyperplasie) und berücksichtigt zusätzlich zytologische Kriterien (mit oder ohne zelluläre Atypien). Bei Vermehrung von Drüsen und Stroma in einem ausgewogenen Verhältnis und diffusem Befund liegt eine einfache Hyperplasie vor. Meist sind die Drüsen hier zystisch erweitert, der Befund entspricht dann einer glandulär-zystischen Hyperplasie der alten Nomenklatur. Die komplexe Hyperplasie ist dagegen durch eine deutliche Vermehrung der Drüsen gegenüber dem Stroma charakterisiert. Der Begriff „komplex“ bezieht sich auf das dabei entstehende irreguläre architektonische Muster mit unregelmäßigen Ausstülpungen, Verzweigungen und dichter Anordnung der Drüsen, vielfach auch mit Rücken-an-Rücken-Stellungen. Bei zusätzlichem Befund zellulärer Atypien liegt eine atypische Hyperplasie vom einfachen oder komplexen Typ vor. Da die einfache atypische Endometriumhyperplasie sehr selten ist, spricht man bei der komplexen Hyperplasie mit Atypien häufig auch nur von einer atypischen Endometriumhyperplasie.

Die deutschsprachigen Begriffe der glandulär-zystischen und adenomatösen Hyperplasie sind noch vielfach gebräuchlich. Die glandulär-zystische Hyperplasie entspricht dabei im Wesentlichen der einfachen Hyperplasie ohne Atypien. Der Begriff der adenomatösen Hyperplasie Grad 1 und 2 entspricht der komplexen Hyperplasie ohne Atypien, die adenomatöse Hyperplasie Grad 3 der komplexen Hyperplasie mit Atypien (Tab. 2).

Siehe Printversion

Abbildung 3: Sonographisch gestützter Gestagentest. Mod. nach [7] mit freundlicher Genehmigung von Walter de Gruyter GmbH und T. Römer ©.

Die atypischen Hyperplasien, insbesondere die komplexe atypische Hyperplasie, sind damit Präkanzerosen des Typ-1-Karzinoms, d. h. des endometrioiden Adenokarzinoms [8, 9].

Die WHO-Klassifikation der Endometriumhyperplasie, welche weder seitens der Definition noch im praktischen Gebrauch eine klare Abgrenzung der verschiedenen Formen der Endometriumhyperplasie erlaubt, ist aus diesen und anderen Gründen in den vergangenen Jahren in Kritik geraten. Hierbei geht es vor allem auch um die Reproduzierbarkeit der zellulären Atypien, dem für die Behandlungsplanung entscheidenden Punkt. In einer Nachuntersuchung erwiesen sich fast 30 % der Fälle, bei denen eine komplexe Endometriumhyperplasie mit zellulären Atypien im Abradat diagnostiziert worden war, als Adenokarzinom, und weitere 25 % dieser Fälle als nicht-atypische Hyperplasie oder ein anderer benigner Befund [10]. In den vergangenen Jahren publizierte detaillierte histologische Untersuchungen der strukturellen Besonderheiten

der Endometriumhyperplasie und Befunde, die die molekulare Pathologie der Vorläufer des Endometriumkarzinoms betreffen, haben zu einer alternativen Klassifikation der Endometriumhyperplasie geführt und den Begriff der endometrialen intraepithelialen Neoplasie (EIN) geprägt. Der Begriff der EIN bezieht sich dabei nur auf klinisch relevante präkanzeröse Läsionen und klammert benigne, hormonell bedingte Veränderungen (unregelmäßige Endometriumproliferation und einfache Endometriumhyperplasie) aus. Die Definition der EIN stützt sich dabei, ähnlich wie die WHO-Klassifikation der Endometriumhyperplasie, sowohl auf strukturelle als auch auf zytologische Kriterien, ist jedoch im Unterschied zu dieser quantitativ definiert. In einer Studie von 97 Fällen mit Endometriumhyperplasie, die sowohl nach den WHO-Kriterien als auch nach EIN klassifiziert wurden, erfüllten alle 8 Fälle mit manifestem Endometriumkarzinom die Kriterien einer EIN, jedoch fielen 2/8 Fälle in die Kategorie der Endometriumhyperplasie ohne Atypien nach WHO [11].

Immunhistologische Zusatzuntersuchungen können bei PTEN- und PAX2-Verlust die Klonalität einer gegebenen Veränderung belegen. Bislang konnte jedoch eine klinische Bedeutung dieses Befundes nicht objektiviert werden [12]. Ähnliches gilt für andere Marker, wie PCNA oder Ki67 [13].

■ Diagnostik

Die Diagnostik der Endometriumhyperplasie stützt sich im Wesentlichen auf 4 Säulen:

1. Sonographie
2. sonographisch gestützter Gestagentest (Abb. 3)
3. Hysteroskopie
4. histologische Sicherung (gezielte Biopsie unter hysteroskopischer Sicht und/oder fraktionierte Abrasio) [14]

Typischerweise kommen die Patientinnen meistens mit der klinischen Symptomatik einer Blutungsstörung zur Diagnostik. Auch wenn das vaginalsonographische Screening in der Postmenopause (aus Kostengründen) bei symptomfreien Frauen nicht etabliert ist, wird es häufig durchgeführt und führt zur Entdeckung von Endometriumhyperplasien. Die Inzidenz der Endometriumhyperplasie bei postmenopausalen Blutungen liegt etwa bei 10 %. Auch bei asymptomatischen postmenopausalen Patientinnen mit hoch aufgebautem Endometrium ist in etwa 10 % mit einer Endometriumhyperplasie zu rechnen. In der Perimenopause finden sich laut neuesten Studien bei Blutungsstörungen etwa in 15 % Endometriumhyperplasien, wobei es sich meist um einfache, selten um komplexe Hyperplasien handelt [4]. In der Postmenopause treten komplexe und atypische Hyperplasien häufiger auf und haben daher einen größeren Stellenwert. Vaginalsonographische Messungen der Endometriumdicke sind relativ einfach durchzuführen und können ggf. zu einer entsprechenden weiterführenden Diagnostik führen. Allerdings sollte die Sonographie bei Frauen, die menstruieren oder unter einer zyklischen postmenopausalen Hormontherapie stehen, immer nach der Blutung durchgeführt werden, um eine sonographische Überbewertung des Endometriums zu vermeiden. Nur bei Persistenz eines hohen Endometriums nach der Blutung ist eine weitere Abklärung notwendig.

Es wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, ab welcher Höhe des Endometriums eine Abklärung erforderlich ist. In der Regel sollte jedoch bei Werten > 8 mm Endometriumdicke postmenopausal eine Abklärung erfolgen. Treten rezidivierende therapieresistente Endometriumhyperplasien auf oder kommt es zum Wachstum von Myomen, so muss auch postmenopausal an die Existenz eines östrogenproduzierenden Tumors, z. B. an einen Granulosazelltumor, gedacht werden. Es ist dann die Bestimmung des Östradiolserumspiegels (ggf. auch von FSH, LH, Testosteron) indiziert. Hohe Östradiolspiegel in der Postmenopause können ein Hinweis auf einen östrogenproduzierenden Tumor, der dann sekundär zur Endometriumhyperplasie führt, sein. Somit können durch die Endometriumhyperplasie indirekt Ovarialtumore entdeckt werden, die sonst häufig der sonographischen Diagnostik entgehen. Die Tumorgöße korreliert nicht mit der Höhe der Steroidhormonproduktion.

Bei Verdacht auf eine Endometriumhyperplasie muss immer eine weitere Abklärung erfolgen. Dies schließt eine Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio mit histologischer Untersuchung des Abrats ein. Die oft praktizierten blinden Endometriumbiopsien führen nicht zu einer sicheren Diagnose der Endometriumhyperplasie, da aus hysteroskopischen Untersuchungen bekannt ist, dass Hyperplasien oft nur fokal auftreten und somit durch eine Endometriumbiopsie ein unauffälliger Befund vorgetäuscht werden kann. Es sollte auch bei hysteroskopisch unauffälligem Befund in jedem Fall eine Histologie des Endometriums gewonnen werden, wie die hohe Rate von zufällig entdeckten Endometriumhyperplasien (25,3 %) im Rahmen von Polypabtragungen bestätigt [6]. Die Kombination aus Hysteroskopie und fraktionierter Abrasio ist die Standardmethode zur Diagnostik der Endometriumhyperplasie und auch bei vielen Blutungsstörungen aus klinischen Erfordernissen (z. B. Blutstillung bei Metrorrhagien) notwendig [7, 15]. In Einzelfällen kann auch die Hysteroskopie mit einer Biopsie durchgeführt werden, wobei dann unter Sicht gezielt aus fokalen Hyperplasieherden Proben zur histologischen Untersuchung entnommen werden können.

Die Hysteroskopie optimiert im Vergleich zur alleinigen Abrasio die Mög-

lichkeit der histologischen Sicherung, da gezielt auch fokale Hyperplasien, die sich häufig im Fundus oder im Tubeneckenbereich befinden, diagnostiziert werden können [7, 15]. Bei Verdacht auf eine Endometriumhyperplasie empfiehlt sich bei der Hysteroskopie der Endometriumschabtest zur Beurteilung der Endometriumhyperplasie.

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik stellt der Gestagentest dar. Bei Patienten mit Blutungsstörungen und einem hoch aufgebauten Endometrium wird durch die 12-tägige Gabe eines endometriumpotenten Gestagens versucht, das Endometrium abbluten zu lassen, um dann durch sonographische Kontrollen zu entscheiden, ob ein invasiver Eingriff notwendig ist [14]. Blutet das hochaufgebaute Endometrium nach einer adäquaten Gestagengabe nicht komplett ab, so sind als Ursachen in Betracht zu ziehen:

- ein Corpuspolyp, der entfernt werden muss,
- eine therapieresistente Hyperplasie, möglicherweise auch eine atypische Hyperplasie, die einer invasiven Diagnostik (Hysteroskopie + fraktionierte Curettage mit histologischer Beurteilung) bedarf,
- ein Corpuskarzinom, das einer weiteren invasiven Diagnostik und Therapie bedarf.

Durch den Gestagentest kann in ca. 60 % der Fälle eine Abklärung von Blutungsstörungen oder Endometriumhyperplasien erfolgen, sodass ein invasiver Eingriff, wie Hysteroskopie und Curettage, vermieden werden kann [7, 14, 15]. Der Gestagentest sollte deshalb besonders bei perimenopausalen Blutungsstörungen mit Verdacht auf Endometriumhyperplasie großzügig angewandt werden, sofern die klinische Symptomatik (Dauerblutung) keine sofortige Curettage erfordert. In jedem Fall sollte bei der invasiven Abklärung suspekter Endometri-

umbefunde die Hysteroskopie mit einbezogen werden, da hier eine gezieltere Diagnostik möglich ist und die diagnostische Lücke zwischen Sonographie und Histologie geschlossen wird [7, 15]. Bei einer alleinigen Curettage ohne Hysteroskopie beträgt die Übereinstimmung zwischen dem histologischen Befund des Curettagematerials und dem des Hysterektomiepräparates nur 45 %. Bei der atypischen Hyperplasie ist diese Diskrepanz besonders ausgeprägt und kann zu einer Unterbewertung einer klinisch relevanten Endometriumphathologie führen [16].

■ Prognose der Endometriumhyperplasie

Die Prognose bezüglich der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms ist je nach Klassifikation der Endometriumhyperplasie unterschiedlich zu bewerten. Die angegebenen absoluten Risiken divergieren je nach Studie, unter anderem auch in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit (Tab. 3). In einer Studie mit 7947 Patienten wurde das Endometriumkarzinomrisiko in einem 20-jährigen Follow-up geprüft [18]. Während bei der einfachen Hyperplasie ohne Atypien das Progressionsrisiko nach 4 Jahren 1,2 % betrug, lag es bei der atypischen Hyperplasie bei 8,2 %. Nach 19 Jahren betrug das Risiko für das Entstehen eines Endometriumkarzinoms bei der einfachen Hyperplasie 4,6 % und bei der atypischen Hyperplasie 27,5 % [18].

Es wird somit deutlich, dass die Atypie den relevantesten Prognosefaktor darstellt. Das Endometriumkarzinomrisiko für die einfache Hyperplasie liegt einheitlich etwa bei 1 %. Bei der komplexen Hyperplasie ohne Atypien beträgt das Entartungsrisiko 3–4 %, bei der einfachen Hyperplasie mit Atypien etwa 8–23 %. Die komplexe Hyperplasie mit Atypien hat die höchste Entartungsrate

Tabelle 3: Risiko von Endometriumkarzinomen bei verschiedenen Typen der Endometriumhyperplasie. Mod. nach [17].

Autor (Jahr)	Entartungsrisiko		
	Einfache Hyperplasie	Komplexe Hyperplasie	Atypische Hyperplasie
Kurman et al. (1985)	1/93 (1,1 %)	1/29 (3,4 %)	10/35 (29 %)
Baak et al. (1992)	–	1/6 (10,7 %)	5/11 (45 %)
Horn et al. (2004)	–	8/390 (2,0 %)	58/112 (52 %)
Gesamt	1/93 (1,1 %)	15/425 (3,5%)	84/168 (50 %)

mit 29–52 % [5, 17]. Aus dieser unterschiedlichen Prognose bezüglich der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms ergeben sich verschiedene Therapieansätze der Endometriumhyperplasie.

■ Endometrioides Adenokarzinom

Das Endometriumkarzinom ist ein östrogenabhängiger Tumor (US Cancer Organisation), der vor allem in höherem Lebensalter auftritt [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>]; (Zuletzt gesehen: 2.7.2014)].

Inzidenz: Die jährliche Inzidenz liegt bei 11.000 Neuerkrankungen in Deutschland. Damit ist das Endometriumkarzinom das vierthäufigste Malignom bei Frauen [19].

Ätiologie: Das Endometriumkarzinom ist ein östrogenabhängiger Tumor [<http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/detailedguide/endometrial-uterine-cancer-risk-factors>]; (Zuletzt gesehen: 2.7.2014)], der in höherem Lebensalter auftritt. Die endometrioiden Endometriumkarzinome entstehen in der Regel über Vorstufen (z. B. adenomatöse Hyperplasie mit Atypien) bei überwiegender oder reiner Östrogenexposition z. B. durch Östrogen-Monotherapie bei Frauen in der Postmenopause mit erhaltenem Uterus [20–27]. Im Vergleich hierzu war das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms durch eine kombinierte Hormonersatztherapie bei einer vergleichbaren Patientengruppe deutlich geringer [24, 28, 29].

Die Östrogenabhängigkeit konnte im Hinblick auf die orale hormonale Kontrazeption unter Anwendung eines sequentiellen oralen Kontrazeptivums mit einer langen Östrogen-Monotherapie-Phase (16 Tabletten mit 100 µg EE), gefolgt von einer Kombination (100 µg EE) mit einem schwachen Gestagen (25 mg Dimethisteron) über 5 Tage (Handelsname: Oracon) [<http://jama.ama-assn.org/content/236/8/923.full.pdf>] (Zuletzt gesehen: 2.7.2014)], beobachtet werden [30]. Das Präparat wurde vom Markt genommen und die später eingesetzten Kombinationspräparate führten zu einer Risikoreduktion in Bezug auf das Endometriumkarzinom (vgl. Übersichtsarbeit: [31]).

Auch endogene Östrogene können zu Endometriumkarzinomen führen. Ohne Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva oder anderer Hormontherapien findet man bei stark übergewichtigen Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen ohne ausreichende Gestagenantagonisierung der endogenen Östrogene vermehrt Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinome [32].

■ Risikofaktoren

Risikoreduktion

Orale hormonale Kontrazeptiva: Die Inzidenz von Endometriumkarzinomen nimmt unter Anwendung kombinierter oraler hormonaler Kontrazeptiva zwischen 50 und 80 % ab [33–36]. Bei einer Anwendungsdauer von mindestens 12 Monaten wurde eine Persistenz der Schutzwirkung auch nach Absetzen der oralen hormonalen Kontrazeptiva bis zu 10–15 Jahren gesehen [31, 34].

Hormonpflaster und Vaginalring: Derzeit liegen keine Studien hinsichtlich der protektiven Wirkung von nicht-oralen Östrogen-Progesteron-haltigen Kontrazeptiva vor.

Protektive Faktoren bzw. keine Risikoerhöhung

Kupferhaltige Intrauterinpressare: Curtis et al. [37] untersuchten in einer Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen Intrauterinpressaren und dem Auftreten von Endometriumkarzinomen. Hierbei fanden sie unter IUD-Anwendung kein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko. Neun Fall-Kontrollstudien und eine Kohortenstudie fanden ein reduziertes Endometriumkarzinomrisiko bei früherer Anwendung eines Kupfer-IUDs (gepoolte, adjustierte Odds-Ratio 0,6; Vertrauensgrenzen 0,4–0,7). Es fand sich kein Trend im Hinblick auf Charakteristika der IUD-Anwendung, dem Typ des IUDs und dem histologischen Typ des Endometriumkarzinoms.

■ Therapie der Endometriumhyperplasie

Das Therapieziel bei der Endometriumhyperplasie ist die Behandlung der klinischen Symptomatik (Blutungsstörung) und die Prävention eines Endometriumkarzinoms. Zumeist ist eine klinische Entscheidung zwischen konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten

zu treffen. Endometriumhyperplasien ohne Atypien haben das geringste Risiko für einen Progress zum Endometriumkarzinom. Somit kann häufiger eine konservative Therapie erfolgen. Je jünger die Patientin ist, desto eher ist eine konservative Therapie klinisch sinnvoll. Bei Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch sollten alle konservativen Therapieoptionen kritisch geprüft werden, da durchaus auch nach erfolgreichen Therapien der Hyperplasie die Chance für eine nachfolgende, erfolgreich auszutragende Schwangerschaft besteht [38, 39].

Konservative Therapie

Orale hormonale Kontrazeptiva

Bei einer einfachen Hyperplasie sind orale hormonale Kontrazeptiva nicht kontraindiziert. Monophasische Kombinationspräparate, besonders gestagenbetonte OCs mit niedrigem Ethinylöstradiolanteil, sind zu bevorzugen. Es wird hierbei der Langzyklus, oder besser sogar die kontinuierliche Langzeiteinnahme, empfohlen, da darunter das Endometrium schneller transformiert, dezidualisiert und eventuell atrophiert [7, 15]. Wenn also keine Kontraindikationen bestehen, ist bei einer einfachen Hyperplasie die Anwendung von Ovulationshemmern zur Therapie der Hyperplasie (off-label) und zur sicheren Kontrazeption sinnvoll. Minipillen oder östrogenfreie Ovulationshemmer (Cerazette® und Generika) sind für die Therapie von einfachen Hyperplasien zu niedrig dosiert und verursachen häufig initiale Zusatzblutungen, sodass diese nicht zu empfehlen sind [7, 15]. Bei Formen der komplexen oder atypischen Hyperplasie ist die höher dosierte Gestagentherapie oder eine Hormonspirale (off-label) zu bevorzugen. Die Gabe einer Mikropille ist dann nicht sinnvoll [7, 15].

Gestagene

Gestagene spielen eine zentrale Rolle in der konservativen Therapie der Endometriumhyperplasie [40]. Die Wirkung erfolgt über die Hemmung der Mitosen im endometrialen Gewebe, die Induzierung der Zellapoptose, die Verminderung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im endometrialen Gewebe, die Hochregulierung des Progesteronrezeptors B sowie die Senkung von IGF als Wachstumsfaktor [41]. Auch durch die Reduktion der Mikrovaskularisation kommt es

zu einem Effekt auf die Endometriumhyperplasie. Die Gabe der Gestagene kann sowohl oral als auch parenteral erfolgen. Dosierung und Anwendungsmodus (zyklische oder kontinuierliche Gabe) hängen vor allem vom Grad der Endometriumhyperplasie ab. Prinzipiell können alle Gestagene zur Anwendung kommen, allerdings ist zu beachten, dass die Dosis abhängig von der Transformationsdosis gewählt werden sollte, die bei den einzelnen Gestagenen unterschiedlich ist. Es empfiehlt sich insbesondere, endometriumpotente Gestagene, vor allem Gestagene der Norethisteron-Gruppe zu wählen. Die Gestagendosierungen für die zyklische sowie kontinuierliche Behandlung der Endometriumhyperplasie sind sehr unterschiedlich (Tab. 4). Bei der Auswahl des Gestagens ist auch zu beachten, ob weitere Partialwirkungen der Gestagene, wie z. B. antiandrogene oder antimineralokortikoide Wirkung zusätzliche günstige Effekte bieten (Tab. 5).

Da auf dem deutschen Markt Norethisteronacetat nicht mehr zur Verfügung steht, ist es notwendig, Alternativen einzusetzen. Verfügbar sind Medroxyprogesteronacetat oder Chlormadinonacetat, die bei ausreichender Dosierung eine günstige Wirkung am Endometrium entfalten. Ein sehr effektives Gestagen ist das seit einem Jahr in Deutschland als Monopräparat verfügbare Dienogest, dessen hervorragende klinische Wirkung auf das Endometrium auch im Rahmen von Endometriosezulassungsstudien untersucht wurde [42]. Es müssen auch bei der kurzzeitigen Anwendung von Gestagenen die Kontraindikationen beachtet werden. Bestehen Kontraindikationen für die Gestagenanwendung, muss im Einzelfall eine kritische Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen.

Die zyklische Gestagentherapie erfolgt bevorzugt bei prämenopausalen Patientinnen, um den Zyklus aufrecht zu erhalten und vor allem auch das klinische Problem der Blutungsstörung zu behandeln. Dies gilt für die einfache, aber zum Teil auch für die komplexe Hyperplasie. Liegen atypische Hyperplasien vor, ist allerdings die kontinuierliche Gestagentherapie auch prämenopausal erforderlich (Abb. 4, Tab. 5). In der frühen Postmenopause sollte in jedem Fall (bei Kontraindikation gegen eine Operation) beim Vorliegen komplexer und atypischer Hy-

perplasien eine kontinuierliche Gestagentherapie erfolgen.

Bei der Anwendung einer kontinuierlichen Gestagentherapie ist neben dem therapeutischen Effekt des Gestagens auf das Endometrium auch der klinische Aspekt des schnellstmöglichen Erreichens einer Amenorrhoe zu beachten. Eine zu niedrige Dosierung zeigt einen geringen Effekt auf das Endometrium und die persistierenden Blutungsstörungen beeinträchtigen auch die Compliance. Die Wahl des Behandlungsmodus ergibt sich aus dem Menopausenstatus, in-

Siehe Printversion

Abbildung 4: Therapie der Endometriumhyperplasie (Gestagene vs. Operation). Mod. nach [7] mit freundlicher Genehmigung von Walter de Gruyter GmbH und T. Römer ©.

Tabelle 4: Dosierung der Gestagene bei zyklischer und kontinuierlicher Therapie der Endometriumhyperplasie. Mod. nach [7] mit freundlicher Genehmigung von Walter de Gruyter GmbH.

Gestagen	Zyklische Therapie (12.) 16.– (25.) 27. Zyklustag	Kontinuierliche Therapie
Dienogest	2 mg	(2)–4 mg
Chlormadinonacetat	2 (4) mg	4–8 mg
Medroxyprogesteronacetat	5 mg	10–20 mg
Dydrogesteron	10 mg	20–40 mg
Cyproteronacetat	10 mg	20–50 mg
Lynestrenol*	10 mg	10–20 mg
Norethisteronacetat*	(2)–5 mg	10 mg
Medrogeston*	5 mg	10–20 mg

*in Deutschland nicht mehr verfügbar

Tabelle 5: Praktisches Vorgehen bei der Anwendung von Gestagenen zur Therapie der Endometriumhyperplasie. Mod. nach [7] mit freundlicher Genehmigung von Walter de Gruyter GmbH.

1. Wahl des Gestagens (patientenspezifische Besonderheiten beachten)
2. Wahl des Behandlungsmodus (zyklisch/kontinuierlich)
3. Wahl des Applikationsweges (oral, lokal, parenteral)
4. Dosis des Gestagens
5. Behandlungsdauer (mindestens 3, besser 6 Monate)
6. Kontrolluntersuchungen (Klinik, Sonographie, Hysteroskopie und Histologie)

Tabelle 6: Effekte der Gestagentherapie bei komplexer und atypisch komplexer Hyperplasie. Mod. nach [49].

	Komplexe Hyperplasie		Atypische Hyperplasie	
	ohne Gestagen	mit Gestagen	ohne Gestagen	mit Gestagen
Patientinnen (n)	1201	–	242	–
Progesterontherapie (n)	164	–	62	–
Endometriumkarzinom (n)	35	–	36	–
Endometriumkarzinom/ 1000 Frauenjahre	10,8	3,6	101,4	20,5
Hysterektomie/ 1000 Frauenjahre	55,1	23,3	297,3	61,4

Tabelle 7: Regressionsrate nach oraler vs. lokaler Gestagentherapie (Meta-Analyse). Mod. nach [45].

Regressionsrate der Endometriumhyperplasie			
Hyperplasie	Orale Gestagentherapie	LNG-IUS-Therapie	Signifikanz (p)
Einfach	89 %	96 %	0,41
Komplex	66 %	92 %	< 0,01
Atypisch	69 %	90 %	0,03

dividuellen Charakteristika der Patientin und der Klassifikation der Hyperplasie. Je ausgeprägter die Hyperplasie (besonders Atypien) und je älter die Patientin ist, desto mehr gewinnt die kontinuierliche Therapie an Bedeutung.

In den „Leitlinien Endometriumkarzinom“ [5] wird bei Hyperplasien ohne Atypien eine zyklische Gestagentherapie vom 12. bis 25. Tag empfohlen (Dosierung: 10–20 mg MPA pro Tag). Die Regressionsraten werden mit 60–80 % angegeben, allerdings wird nicht zwischen einer einfachen und komplexen Hyperplasie unterschieden. Die komplexe Hyperplasie bedarf doch in den meisten Fällen einer kontinuierlichen Therapie, evtl. auch in höheren Gestagen-Dosierungen (Tab. 4, Abb. 3). Je höhergradig die Hyperplasie ist, desto höher muss aber die Gestagendosis gewählt werden. In jedem Fall muss vor der Anwendung jeglicher Gestagentherapie ein hormonproduzierender Tumor ausgeschlossen werden. In den Leitlinien [5] wird bei Hyperplasien in der Postmenopause großzügig die Hysterektomie empfohlen. Bei der einfachen Hyperplasie, auch in der Postmenopause, ist dies sicherlich nicht in jedem Fall erforderlich. Auch engmaschige klinische und sonographische Kontrollen sind hier möglich. Anders verhält es sich im Fall von atypischen Hyperplasien. Hier ist bei abgeschlossener Familien-

planung und in der Postmenopause großzügig die Indikation zur Operation zu stellen. In seltenen Fällen kann bei jungen Frauen mit atypischen Hyperplasien durch eine hochdosierte Gestagentherapie eine Regression erreicht werden. Auch von Schwangerschaften nach erfolgreicher Gestagentherapie atypischer Hyperplasien wird in der Literatur berichtet [38]. Bei der Behandlung von Hyperplasien ohne Atypien betragen die Regressionsraten 60–90 % [43, 44]. Die Erfolgsrate bei der komplexen atypischen Hyperplasie beträgt ca. 70 % [45]. In jedem Fall sollte vor der Gestagenbehandlung einer atypischen Hyperplasie immer berücksichtigt werden, dass in 20–43 % auch hier histologisch ein okultes Karzinom vorliegen kann. Es konnte gezeigt werden, dass in Hysterektomiepräparaten bei präoperativen Diagnosen einer komplexen atypischen Hyperplasie in 34 % Endometriumkarzinome gefunden wurden [46]. Die Rate von Endometriumkarzinomen an Hysterektomiepräparaten nach Diagnose einer atypischen Endometriumhyperplasie beträgt 42,6 %, wobei davon sogar 30,9 % myoinvasive Karzinome waren und 10,6 % mehr als 50 % des Myometriums infiltrierten [47].

Bei einer Gestagentherapie bei atypischen Hyperplasien sind besonders strenge und engmaschige Kontrollen notwendig. In

erster Linie geschieht dies in Form von klinischen Kontrollen. Auftretende Blutungsstörungen unter einer kontinuierlichen Gestagentherapie können ein erster Hinweis für die Progression der Erkrankung sein. Sonographische Kontrollen sind ebenfalls unabdingbar. Eine Gestagentherapie sollte mindestens 3 Monate durchgeführt werden, allerdings empfiehlt sich aus klinischen Erwägungen sowohl bei der zyklischen als auch bei der kontinuierlichen Gestagentherapie eine Behandlungsdauer möglichst über 6 Monate. Insbesondere bei der kontinuierlichen Anwendung tritt oft durch die Gestagentherapie als entsprechender günstiger klinischer Effekt eine Amenorrhoe ein, die von der Patientin gewünscht wird. Bei Auffälligkeiten, wie erneut auftretenden Blutungsstörungen und/oder sonographisch auffälligem Befund (sonographisch zunehmende Endometriumdicke), ist eine histologische Abklärung zeitnah durchzuführen [43, 44]. Nach der zyklischen Gestagentherapie einer einfachen Hyperplasie ist bei unauffälliger Klinik und unauffälligem sonographischen Befund keine histologische Kontrolle erforderlich. Bei einer komplexen Hyperplasie ist immer eine histologische Kontrolle zu empfehlen. Bei einer atypischen Hyperplasie ist eine histologische Kontrolle, kombiniert mit einer Hysteroskopie, obligatorisch [43, 44, 48].

In einer im Jahr 2010 publizierten amerikanischen Studie mit mehr als 1400 Patientinnen wurde der Effekt einer Gestagentherapie bei komplexer und atypischer Hyperplasie untersucht und eine positive Wirkung der Gestagene festgestellt [49]. Bei der komplexen Hyperplasie konnte die Rate von Endometriumkarzinomen um den Faktor 3, in der Gruppe der atypischen Hyperplasie sogar um den Faktor 5, gesenkt werden. Als Konsequenz daraus konnte die Rate der Hysterektomien bei den Gestagenanwenderinnen bei komplexen Hyperplasien um die Hälfte reduziert und bei den atypischen Hyperplasien auf ein Fünftel gesenkt werden (Tab. 6). Diese große umfangreiche Studie zeigt deutlich den Effekt einer Gestagentherapie [49]. Mit eigenen Untersuchungen bei der komplexen und atypischen Hyperplasie konnte eine Erfolgsrate von 92 % durch eine 6-monatige kontinuierliche Gestagentherapie mit Norethisteronacetat erzielt werden [40, 50]. Nur in einem

Fall kam es zur Progression zu einem Endometriumkarzinom.

Levonorgestrel-IUS (Mirena®)

Mirena® ist ein seit 1997 in Deutschland zugelassenes intrauterines hormonelles System mit Levonorgestrel (LNG-IUS). Für die Kontrazeption und zur Therapie der Hypermenorrhoe zugelassen, kann das System auch bei der Behandlung der Endometriumhyperplasie eine wichtige Rolle spielen. Die Anwendung ist allerdings ein „Off-label“-Use. In einigen Ländern ist es auch zur Endometriumprotektion bei einer postmenopausalen Hormontherapie zugelassen. Neben der kontrazeptiven Wirkung des LNG-IUS erfolgt eine Endometriumprotektion und somit eine Prävention oder ggf. Behandlung von Endometriumhyperplasien.

In einer Meta-Analyse von Witheman [51], in der kontrazeptive Methoden bei Frauen mit einer Endometriumhyperplasie analysiert wurden, fanden sich retrospektiv ausschließlich Studien, die den Einfluss von LNG-IUS auf die Endometriumhyperplasie untersuchten. Eine Regression der Endometriumhyperplasie durch ein LNG-IUS wurde in 7 Studien gefunden. Die Erfolgsrate betrug in den einzelnen Studien zwischen 67 und 90 %. In einer anderen Meta-Analyse verglichen Gallos et al. [45] 24 Studien mit 1100 Frauen bezüglich der Regression der Endometriumhyperplasie bei oraler Gestagenanwendung im Vergleich zum LNG-IUS (Tab. 7). Die Meta-Analyse zeigte eine geringere Regressionsrate durch orale Gestagenanwendung bei der komplexen Hyperplasie und auch bei der atypischen Hyperplasie. Bei der einfachen Hyperplasie fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Die Anwendung eines LNG-IUS ist damit bei der Endometriumhyperplasie, insbesondere bei der einfachen komplexen Hyperplasie, sinnvoll [52]. Auch bei atypischen Hyperplasien wurde das LNG-IUS sehr erfolgreich eingesetzt [53–55]. Es wurden erfolgreiche Schwangerschaften nach der Anwendung eines LNG-IUS bei Frauen mit komplexer atypischer Hyperplasie beschrieben [39, 56]. Allerdings wurden auch Einzelfälle von Progressionen bei atypischen Hyperplasien trotz Anwendung des LNG-IUS publiziert [57]. Die günstige Wirkung des LNG-IUS ist vor allem durch die sehr starke lokale Gestagenwirkung am Endometrium pathophy-

siologisch erklärbar. Diese günstigen Effekte werden durch eine Downregulation der Progesteronrezeptoren und eine gesteigerte Apoptose verstärkt [58]. Eine Kombinationstherapie von 6 Monaten GnRH-Analoga und 1 Jahr LNG-IUS zeigte eine komplette Responderate von 95 % bei atypischer Hyperplasie, allerdings bei einer Rezidivrate von 20 % innerhalb von 3 Jahren [56].

Prävention und Therapie von Endometriumhyperplasie, -polypen und Adenokarzinomen

Endometriumhyperplasie und Therapieoptionen

In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie untersuchten Clark et al. [59] 351 Frauen mit einer Endometriumhyperplasie, von denen 84 % pathologische Blutungen zeigten. 54 % der Frauen waren postmenopausal. Eine komplexe Endometriumhyperplasie war in 60 % aller Fälle die häufigste Diagnose. 80 % der Frauen mit einer atypischen Endometriumhyperplasie und 30 % der Frauen ohne Hinweis auf eine Atypie wurden mit einer Hysterektomie behandelt (relative Hysterektomiequote 2,6; 95%-CI: 2,0–3,3). Eine Hysterektomie wurde bei 138/172 der Frauen (80 %; 95%-CI: 74–86 %), die während der Studiendauer konservativ behandelt wurden, vermieden. Die Autoren beschreiben, dass es keinen Konsens für die Primärbehandlung von Frauen mit Endometriumhyperplasie ohne Atypie gibt.

Gallos et al. [45] führten ein systematisches Review und eine Meta-Analyse durch, um die orale Gestagengabe im Vergleich zu Levonorgestrel-IUS bei Endometriumhyperplasie zu bewerten. Es fanden sich 24 Beobachtungsstudien (1001 Frauen) von geringer methodischer Qualität, die die o. g. Fragestellung untersuchten. Die Meta-Analyse zeigte, dass die orale Gestagengabe im Vergleich zu Levonorgestrel-IUS für komplexe (66 % vs. 92 %; $p < 0,01$) und atypische Hyperplasie (69 % vs. 90 %; $p < 0,03$) eine geringere gepoolte Regressionsrate ergab. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei einfacher Hyperplasie.

LNG-IUS zur Behandlung der Endometriumhyperplasie

Haimovic et al. [60] untersuchten die Häufigkeit einer Endometriumhyperplasie ohne Atypien bei peri- und postme-

nopausalen Frauen unter Anwendung eines Levonorgestrel-IUS. Sie führten eine offene prospektive Studie an 15 Patientinnen über den Zeitraum von 2 Jahren durch. Das Levonorgestrel-IUS scheint eine sichere und effektive Methode zur Behandlung einer einfachen Endometriumhyperplasie ohne Atypien bei peri- und postmenopausalen Frauen zu sein.

Lee et al. [61] untersuchten die Wirksamkeit eines Levonorgestrel-IUS zur Behandlung einer Endometriumhyperplasie bei koreanischen Frauen. Insgesamt wurden in einer prospektiven Beobachtungsstudie 12 Frauen mit einer Endometriumhyperplasie eingeschlossen und anschließend mit einem Levonorgestrel-IUS behandelt. Die Autoren halten diese Behandlungsmethode zur Therapie von koreanischen Frauen mit Endometriumhyperplasie für wirkungsvoll.

Buttini et al. [62] beschrieben eine 96%ige Regressionsrate von nicht-typischer Endometriumhyperplasie unter Behandlung mit einem Levonorgestrel-IUS. Die Autoren führten eine retrospektive Befragung in einer privaten Praxis in Brisbane/Australien durch. Bei 21 Frauen war eine Hysterektomie geplant, 7 von ihnen hatten keine persistierende Endometriumhyperplasie zum Zeitpunkt der Operation. Bei 10 Frauen mit Endometriumhyperplasie kam es unter oraler Gestagenbehandlung in 90 % zu einer Regression. Zwei Patienten mit rezidivierender Endometriumhyperplasie wurden anschließend erfolgreich mit einem Levonorgestrel-IUS behandelt. Alle 21 Frauen, einschließlich einer Patientin mit einer Atypie, wurden mehr als 7 Wochen mit einem Levonorgestrel-IUS behandelt. Bei keiner der Patientinnen trat ein Endometriumkarzinom auf.

Haoula et al. [63] untersuchten die Bedeutung des Levonorgestrel-IUS als Behandlungsoption bei komplexer Endometriumhyperplasie bei insgesamt 51 Frauen. Sie beschreiben die Einlage eines Levonorgestrel-IUS als nicht operative Behandlungsoption.

Kresowik et al. [64] befassten sich mit der Progression einer atypischen Endometriumhyperplasie zu einem Adenokarzinom trotz intrauteriner Gestagenanwendung mit einem Levonorgestrel-IUS. Sie beschrieben einen Fall, bei dem eine

Patientin mit atypischer Endometriumhyperplasie über 6 Monate mit einem Levonorgestrel-IUS behandelt wurde, weisen aber darauf hin, dass sie diese Behandlung nicht empfehlen, bevor weitere Studien die Sicherheit der Behandlungsmethode gezeigt haben.

Ercan et al. [65] berichteten über eine Patientin mit komplexer atypischer Hyperplasie des Endometriums, bei der die Wirksamkeit eines Levonorgestrel-IUS als alternative Behandlung vor der Durchführung der assistierten Reproduktion untersucht wurde.

Oerbo et al. [66] untersuchten Patientinnen mit einer Endometriumhyperplasie nach prospektiver D-Score-Klassifizierung. In einer Follow-up-Studie wurde die Anwendung eines Levonorgestrel-IUS und oraler Gestagene mit einer reinen Beobachtung verglichen. In die Studie wurden insgesamt 370 Patienten mit einer Endometriumhyperplasie aus 8 verschiedenen Krankenhäusern in Nordnorwegen aufgenommen. Bei 258 Patienten waren Langzeitdaten aus dem Follow-up verfügbar. Bei den 370 untersuchten Patienten mit einer Endometriumhyperplasie wurden zu Studienbeginn bei 10 Frauen Endometriumkarzinome festgestellt, die alle der Hochrisikogruppe (D-Score < 0) zugeordnet wurden. Während des Follow-up wurden unabhängig von der Risikogruppe keine weiteren Karzinome gefunden. Eine Behandlung mit Levonorgestrel-IUS zeigte nach 6 Monaten eine signifikant bessere Wirksamkeit als die orale Behandlung ($p = 0,001$ für D-Score >1 und $p = 0,003$ für D-Score 0–1 Gruppen) und die reine Beobachtung ($p = 0,001$ für D-Score >1 und $p = 0,001$ für D-Score 0–1 Gruppen). Nach 56–108 Monaten erwies sich die Behandlung mit Levonorgestrel-IUS ebenso der oralen Behandlung und der reinen Beobachtung signifikant überlegen. Der Vergleich der oralen Therapie mit der Beobachtung zeigte keine signifikanten Unterschiede, weder nach 6 Monaten noch nach einer Langzeitbeobachtung. Nach Meinung der Autoren ist das Levonorgestrel-IUS die optimale Behandlung für eine Endometriumhyperplasie.

Qi et al. [39] beschrieben 2 infertile Patienten mit komplexer atypischer Endometriumhyperplasie und Eintritt einer Schwangerschaft nach Anwendung des Levonorgestrel-IUS.

Scarselli et al. [52] beschrieben die Anwendung des Levonorgestrel-IUS als wirksame Behandlung bei Endometriumhyperplasie in einer 15-Jahre-Follow-up-Studie. Hierbei geben sie eine über 85%ige Wirksamkeit bei Behandlung von Endometriumhyperplasien an. Die Autoren empfehlen regelmäßige Endometriumbiopsien mind. für die ersten 2 Jahre und eine klinische Langzeitüberwachung danach.

Varma et al. [54] befassten sich in einer Langzeit-Follow-up-Studie mit der Wirksamkeit eines Levonorgestrel-IUS zur Behandlung der Endometriumhyperplasie. Levonorgestrel-IUS führte zu einer Endometriumregression in 90 % (94/105) der Fälle innerhalb von 2 Jahren mit einem signifikanten Anteil von 96 % (90/94), der innerhalb eines Jahres erreicht wurde. Eine Regression trat in 88/96 (92 %) bei nicht-typischer und in 6/9 (67%) bei atypischer Hyperplasie auf. In allen 22 Fällen, bei denen die Hyperplasie im Zusammenhang mit HRT auftrat, erfolgte eine Regression. Die Regressionsraten unterschieden sich nicht in Abhängigkeit vom histologischen Typ der Hyperplasie. 23 Frauen (22 %) erhielten eine Hysterektomie. Bei 13 Frauen war die Hysterektomie indiziert und bei 10 Frauen wurde die Hysterektomie auf Wunsch durchgeführt, obwohl sich das Endometrium zurückgebildet hatte. Ein Endometrium- und ein Ovarialkarzinom wurden bei den indizierten Eingriffen identifiziert. Die Autoren sind der Ansicht, dass das Levonorgestrel-IUS sehr wirksam zur Behandlung der Endometriumhyperplasie ist und dass günstige Effekte bei der Mehrzahl der Fälle innerhalb eines Jahres auftreten. Die Patienten müssen allerdings in 6-monatigen Abständen durch eine Endometriumbiopsie mittels einer Pipelle überwacht werden.

Vereide et al. [67] verglichen morphologische Veränderungen bei Endometriumhyperplasie unter Levonorgestrel-IUS mit der systemischen Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat. Die Autoren fanden, dass das Levonorgestrel-IUS eine überlegene Alternative zur oralen Behandlung der endometrialen Hyperplasie ist.

Wildemeersch et al. [53] untersuchten bei Patientinnen mit nicht-typischer und atypischer Endometriumhyperplasie die

Wirkung eines Levonorgestrel-IUS bei Langzeitanwendung. Jede der 20 Frauen, von denen 8 eine atypische Hyperplasie aufwiesen, erhielt ein Levonorgestrel-IUS. Im Rahmen dieser nicht-vergleichenden Studie wurde die Wirkung des Levonorgestrel-IUS auf die Endometriumhyperplasie untersucht. Alle Frauen entwickelten ein normales Endometrium bis auf eine asymptomatische Patientin mit atypischer Hyperplasie, die immer noch einen fokalen Rest einer nicht-atypischen Hyperplasie nach einem 3-jährigen Follow-up und in Gegenwart eines dünnen (< 4 mm) Endometriums zeigte.

Ein rahmenloses Intrauterinsystem mit Freisetzung von 14 µg Levonorgestrel wurde zur Behandlung der nicht-atypischen und atypischen Endometriumhyperplasie bei 12 Frauen untersucht. Eine 100%ige Heilung konnte an wiederholten Endometriumbiopsien gezeigt werden [68].

Orbo et al. [58] untersuchten die Downregulation der Progesteronrezeptoren A und B im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung einer Endometriumhyperplasie durch das Levonorgestrel-IUS. Die Studie zeigte, dass das Levonorgestrel-IUS gefahrlos über 6 Monate zur Behandlung der Endometriumhyperplasie eingesetzt werden kann. Die klinische Wirkung wird begleitet von einer Abnahme der Progesteronrezeptoren in den Endometriumdrüsen im Zusammenhang mit einer Beeinflussung der Apoptose. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Gestagene nicht klassische Signalwege aktivieren.

LNG-IUS zur Behandlung von Frühformen des Endometriumkarzinoms

Dhar et al. [69] untersuchten die Frage, ob Frühformen eines Endometriumkarzinoms mit einem Levonorgestrel-IUS behandelt werden können. Sie berichteten über 4 Frauen, die ein Adenokarzinom des Endometriums mit positiven Progesteronrezeptoren Stadium I, Grad I aufwiesen. Nach Insertion eines LNG-IUS kam es bei einer der Patientinnen zu einer kompletten histologischen Remission der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten. Drei Patientinnen sprachen auf die Behandlung nicht an und eine bekam eine vaginale Hysterektomie, bei der ein Endometriumkarzinom mit oberflächlicher Myometriuminvansion gefunden wurde. Hierdurch wird die Wirksamkeit

einer prophylaktischen intrauterinen Gestagenbehandlung als Alternative zur Behandlung des frühen Endometriumkarzinoms in Frage gestellt.

Fambrini et al. [70] untersuchten die Bedeutung eines Levonorgestrel-IUS als Primärbehandlung bei einer jungen Frau mit frühem Endometriumkarzinom als Fallbericht und diskutierten die Bedeutung dieses Therapieansatzes bei jungen Frauen, die gerne einen Fertilitätserhalt wünschten. Bei der Behandlung mit dem Levonorgestrel-IUS ergab die erste Follow-up-Biopsie einen einzelnen Herd einer komplexen Hyperplasie ohne Atypie. Alle Folgebiopsien zeigten ein inaktives Endometrium mit pseudodezidualen Veränderungen. Ultraschall- und MRT-Nachfolgeuntersuchungen waren unauffällig.

Giannopoulos et al. [71] untersuchten die Bedeutung eines Levonorgestrel-IUS zur Therapie des Endometriumkarzinoms. In einem Fallbericht zeigten die Autoren eine Remission der histologischen Veränderungen des kanzerösen Endometriums unter dem Levonorgestrel-IUS.

Kim et al. [72] untersuchten im Rahmen einer Pilotstudie eine konservative Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat und einem Levonorgestrel-IUS bei jungen Frauen mit einem frühen Stadium eines Endometriumkarzinoms. Bei einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 5 Patientinnen gaben die Autoren an, dass die konservative Behandlung bei Frühformen des Endometriumkarzinoms bei jungen Frauen, die einen Fertilitätserhalt wünschen, eine Therapieoption darstellen kann.

Minig et al. [56] untersuchten das Levonorgestrel-IUS und das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bei jungen Frauen mit Frühformen des Endometriumkarzinoms als uterus-sparende Behandlungsmethode. Insgesamt wurden 20 Patientinnen mit einer atypischen Endometriumhyperplasie (AEH) und 14 Patientinnen mit Endometriumkarzinom Grad I (EC-G1) in die Studie einbezogen. Ein komplettes Ansprechen wurde bei 95 % der Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie und bei 57,1 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Grad I beobachtet. Eine Progression der Erkrankung wurde nur bei einer Pati-

entin (5 %) und bei 4 Patientinnen (28 %) mit atypischer Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom Grad I beobachtet. Bei 4 von 20 Patientinnen mit AEH und 2 von 14 Patientinnen mit EC-G1 trat ein Rezidiv auf. Die Durchschnittszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 36 Monate (16–62 Monate). Im letzten Follow-up lebten noch alle Patientinnen ohne Hinweis auf ein Rezidiv der Erkrankung (Durchschnitt: 29 Monate, Spannweite 4–102 Monate). Bei 9 Frauen traten 11 Spontanschwangerschaften auf.

Tanmahasamut und Wongwananuruk [73] befassten sich mit der konservativen Behandlung eines Adenokarzinoms bei jungen Frauen anhand eines Fallberichts und einer Literaturübersicht. Bei einer 20-jährigen thailändischen Patientin mit PCO-Syndrom und einem gut differenzierten Endometriumkarzinom Stadium I, die keine Operation wünschte, wurde zunächst eine Therapie mit Megestrolacetat 480 mg/die durchgeführt. Unter dieser Therapie kam es zu einer Persistenz des Endometriumkarzinoms. Anschließend erfolgte die Umstellung auf eine Kombinationsbehandlung mit Levonorgestrel-IUS und Megestrolacetat in aufsteigender Dosierung von 160–480 mg/die. Hierdurch konnte man eine komplette Remission nach 9 Monaten erzielen. Eine Rezidivprävention konnte durch das Levonorgestrel-IUS und Megestrolacetat in einer Dosierung von 160 mg/die erzielt werden. Engmaschige Nachuntersuchungen sind erforderlich.

Anmerkung: Bei den o. g. Studien handelt es sich größtenteils um Fallberichte mit kleinen Patientenzahlen und meist ohne längere Nachbeobachtung. Daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

- Bedeutung von Levonorgestrel-haltigen Intrauterinsystemen im Zusammenhang mit Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom: Endometriumkarzinome *de novo*: In verschiedenen Fallberichten wird über das Auftreten eines Endometriumkarzinoms nach Insertion eines Levonorgestrel-IUS berichtet [74–76].
- Behandlung der Endometriumhyperplasie: Bei einfacher aber auch komplexer Endometriumhyperplasie wurde ein LNG-IUS erfolgreich eingesetzt [39, 45, 52–55, 57, 58, 60, 61, 63, 65–68, 77].

- Behandlung von Frühformen des Endometriumkarzinoms bei Wunsch nach Uteruserhalt: Es gibt Einzelfallberichte über die erfolgreiche Therapie spezieller Frühformen von Endometriumkarzinomen durch ein LNG-IUS bei Patientinnen mit Kinderwunsch [56, 69, 70–73].

In allen Untersuchungen zur Anwendung eines Levonorgestrel-IUS bei atypischen Hyperplasien oder frühen Endometriumkarzinomen lagen nur sehr geringe Fallzahlen oder Einzelfälle vor, oft auch nur mit einer kurzen Nachbeobachtungszeit. Die Anwendung des Levonorgestrel-IUS bei atypischer Hyperplasie oder frühen Endometriumkarzinomen sollte daher in der Praxis nur bei Patientinnen mit dringendem Kinderwunsch unter engmaschiger Kontrolle nach ausführlicher Aufklärung und Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Nach Beendigung der Familienplanung sollte zeitnah die definitive Therapie der atypischen Hyperplasie oder des Endometriumkarzinoms (meist die Hysterektomie) erfolgen.

GnRH-Analoga

Die Anwendung von GnRH-Analoga in der Therapie der Endometriumhyperplasie wurde schon häufiger versucht, insbesondere bei gestagentherapieresistenten Fällen oder bei Kontraindikationen für Gestagene. Die häufig kurzzeitig durchgeführte GnRH-Analoga-Therapie über 3 [78] oder 6 Monate [79], die sich aus der limitierten Anwendungsmöglichkeit von GnRH-Analoga ergibt, zeigte eine relativ hohe Rezidivrate und viele Nebenwirkungen, sodass sich GnRH-Analoga nicht durchgesetzt haben. Ein neueres Konzept ist die verlängerte Anwendung von GnRH-Analoga mit einer Add-back-Therapie mit Tibolon. Hier konnte gezeigt werden, dass bei einer Therapie über 12 Monate mit GnRH-Analoga und Tibolon als Add-back-Therapie eine Regressionsrate in allen Fällen nach 2 Jahren erreicht werden konnte. Allerdings waren unter 26 Frauen nur 2 Fälle mit einer atypischen Hyperplasie sowie 15 Frauen mit einer komplexen Hyperplasie und 9 mit einer einfachen Hyperplasie [80]. Nach der GnRH-Analoga-Therapie erfolgte ein 2-jähriges Follow-up. Bei 4 von 21 Frauen (19 %) kam es zu einem Neuauftreten der Endometriumhyperplasie. Zu den anderen 5 Frauen lagen keine Daten vor. Somit bietet die längere Anwendung von GnRH-

Analoge mit einer Add-back-Therapie eine medikamentöse Alternative für den individuellen Einzelfall, wenn eine Operation vermieden werden soll oder kontraindiziert ist. Eine engmaschige klinische und sonographische Überwachung unter der Therapie ist angezeigt, ebenso ein entsprechendes Follow-up, da nach dem Beenden der GnRH-Analoga-Therapie mit einer Rezidivrate von ca. 20 % zu rechnen ist [80].

Danazol

Danazol, ein Medikament, das sich viele Jahre in der Behandlung der Endometriose bewährt hat, wurde auch bei der Behandlung der Endometriumhyperplasie eingesetzt. Es hat sich aber auch hier, wie bei der Endometriose, aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nicht durchgesetzt. Bei der Behandlung der Endometriumhyperplasien zeigte Danazol in Dosierung von 200–400 mg/Tag gute Erfolge (Regressionsrate bis zu 90 %) [81–83], stellt aber heute keine echte Alternative mehr dar.

Danazol ist in Europa nur noch in Frankreich und Italien zugelassen. Aufgrund der androgenen Nebenwirkungen und der therapeutischen Alternativen ist eine Danazolbehandlung als obsolet anzusehen.

Operative Therapie der Endometriumhyperplasie

Organerhaltende operative Therapie

Als organerhaltende operative Therapiemöglichkeit ist die Endometriumresektion in Betracht zu ziehen [84]. Die atypische Hyperplasie und auch die komplexe Hyperplasie gelten jedoch eher als Kontraindikation der Methode, da oft das Cavum uteri nach einer Endometriumresektion nicht mehr diagnostisch zugänglich ist. Bei der Durchführung von Endometriumresektionen finden sich gelegentlich als Zufallsbefunde bei der Histologie atypische Endometriumhyperplasien. Bei 3391 Frauen mit Blutungsstörungen, bei denen eine Endometriumresektion durchgeführt wurde, betrug die Inzidenz atypischer Hyperplasien 0,35 %. Ein Teil dieser Frauen (n = 16) wurde nicht hysterektomiert und nur eine dieser Patientinnen entwickelte später ein Endometriumkarzinom [85].

Vilos et al. [86, 87] haben in einer Studie gezeigt, dass der Erfolg der Endometriumresektion bei 32 Frauen mit einfacher

und komplexer Hyperplasie (nicht atypisch) sehr hoch war. Es kam in keinem Fall zu einem Wiederauftreten der Erkrankung oder zu einer Progression des Karzinoms. Sie empfehlen daher die Methode, insbesondere bei Frauen, bei denen Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie oder auch eine Hysterektomie bestehen. Bei Frauen mit einer atypischen Hyperplasie wurde die Untersuchung an 10 Frauen durchgeführt, wobei hier die Erfolgsrate (Amenorrhoe) relativ hoch war [86, 87]. Allerdings sind viele Fälle von Endometriumkarzinomen nach Endometriumablationen darauf zurückzuführen, dass hier zufällig bei atypischen Endometriumhyperplasien reseziert wurde und später eine Progression zum Endometriumkarzinom führte [84]. Es ist auch nachgewiesen, dass nach Endometriumablationen und -resektionen selbst bei amenorrhoeischen Patienten in 70 % der Fälle noch Restendometrium vorliegt [88]. Das verklebte Cavum ist dann keiner klinischen Kontrolle mehr zugänglich und die Amenorrhoe liefert in diesen Fällen auch keine klinische Aussage, ob in einem fokalen Endometriumrest eine atypische Hyperplasie einen Progress zeigt.

Es kann daher für die Praxis empfohlen werden, dass nur bei einer einfachen Hyperplasie mit der klinischen Symptomatik einer Hypermenorrhoe eine Endometriumresektion angewendet werden kann. Bei Hyperplasien ohne Atypien konnte die Effektivität der Endometriumresektion auch zur Prävention eines Rezidivs nachgewiesen werden [89]. Allerdings ist hier in jedem Fall die Durchführung einer Resektion zu empfehlen, um eine aktuelle intraoperative Histologie zu gewinnen und eine mögliche Progression der Erkrankung frühzeitig zu erkennen [84]. Bei Frauen mit einer komplexen und atypischen Hyperplasie, bei denen oft nicht bekannt ist, ob nicht bereits ein frühes Endometriumkarzinom vorliegt, ist die Endometriumresektion kontraindiziert.

Hysterektomie

Bei allen Formen der atypischen Hyperplasie und bei abgeschlossener Familienplanung ist die Indikation zur Hysterektomie großzügig zu stellen. Die Patientin ist auch über das hohe Risiko der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms aufzuklären, sofern keine Hysterektomie

erfolgt. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass auch bei atypischen Hyperplasien in 20–43 % simultan frühe Endometriumkarzinome am Hysterektomie-Präparat entdeckt werden können [90, 91]. Dies kann in Einzelfällen auch bei komplexen Hyperplasien vorkommen. Insofern ist es empfehlenswert, Patienten, die wegen einer Endometriumhyperplasie (ausgenommen die einfache Hyperplasie) hysterektomiert werden, so zu operieren, als handle es sich um ein frühes Endometriumkarzinom. Es sollte daher ein Morcellieren des Uterus vermieden werden.

Bei postmenopausalen Patienten mit atypischer Hyperplasie ist die zusätzliche Adnexektomie ebenfalls indiziert. Aus diesem Grunde empfiehlt sich eine kombinierte laparoskopisch-vaginale Operation, sofern bei alleinigem vaginalem Vorgehen ein Morcellement notwendig wäre und die Adnexektomie Schwierigkeiten bereiten würde, z. B. bei Vorliegen von Verwachsungen. Adnexe und Uterus werden laparoskopisch mobilisiert, dann der Uterus *in toto* mit anhängenden Adnexen vaginal exstirpiert. Somit gibt es auch für den Fall eines erst später histologisch am Hysterektomiepräparat entdeckten Endometriumkarzinoms keine Verschlechterung der Prognose für die Patientin. Besonders ist im Zusammenhang mit der komplexen atypischen Endometriumhyperplasie vor der Anwendung der heute oft praktizierten Methoden der laparoskopisch suprazervikalen Hysterektomie zu warnen, da hier das Morcellement intraabdominal erfolgt und es bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms zu einer Verschlechterung der Prognose kommen kann. Einzelne Kasuistiken zu dieser Problematik liegen bereits vor [92].

Wird im Rahmen einer Hysterektomie eine Endometriumhyperplasie oder ein Endometriumkarzinom diagnostiziert, ist die stadiengerechte Therapie entsprechend der Leitlinien [5] anzuschließen. In vielen Fällen ist bei dem genannten Vorgehen, der laparoskopisch assistierten vaginalen Hysterektomie (LAVH) *in toto* mit bilateraler Adnexektomie, die Therapie des frühen Endometriumkarzinoms abgeschlossen und die Patientin adäquat und effektiv therapiert. Eine weitere Alternative stellt die Laparotomie dar. Wird die Diagnose einer komplexen oder atypischen Endometriumhy-

perplasie gestellt, ist das weitere Vorgehen entsprechend onkologischer Leitlinien durchzuführen. Sinnvoller Weise sollte immer eine höhergradige Pathologie des Endometriums angenommen und dementsprechend das klinische Vorgehen entschieden werden.

■ Endometriumhyperplasie und postmenopausale Hormontherapie

Bei adäquat durchgeführter postmenopausaler Hormonsubstitutionstherapie sind Endometriumhyperplasien eher selten, vor allem bei Anwendung zugelassener Standardpräparate [40, 93]. Diese Präparate sind bezüglich ihrer Endometriumsicherheit geprüft, sodass aufgrund der verwendeten Östrogen- und Gestagensdosierungen Endometriumhyperplasien sogar seltener vorkommen als physiologischerweise in dieser Lebensphase. Vor jeder Anwendung einer postmenopausalen Hormontherapie sollten allerdings Blutungsstörungen abgeklärt werden und eine Vaginalsonographie erfolgen [14]. Nur bei flachem Endometrium sollte mit der postmenopausalen Hormontherapie begonnen werden [40, 93]. Bei einem hoch aufgebauten Endometrium ist ein Gestagentest indiziert (Abb. 2). Endometriumhyperplasien unter einer adäquaten postmenopausalen Hormontherapie werden meist nur beobachtet, wenn bereits vorher eine Endometriumhyperplasie vorgelegen hat.

Endometriumhyperplasien können allerdings bei Östrogenmonotherapien entstehen. Diese sind bei Patientinnen mit erhaltenem Uterus kontraindiziert oder bedürfen einer sehr speziellen Indikation. Gelegentlich erfolgt aus verschiedenen Gründen eine Reduzierung der Gestagensdosis durch eine Intervalltherapie, d. h. eine Gestagengabe zur Endometriumprotektion erfolgt nur alle 3 Monate. Diese Patienten bedürfen einer engmaschigen Kontrolle. Das Risiko für die reduzierte Anwendung von Gestagenen besteht in einer höheren Indizidenz von Endometriumhyperplasien [94]. In der Praxis ist es sehr wichtig, dass man sich stets bewusst ist, dass die Anwendung einer Östrogenmonotherapie, auch wenn sie nur niedrig dosiert ist – z. B. 1 mg Östradiol oder 0,3 mg konjugierte Östrogene – mit einem potenziell erhöhten Risiko für Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinome einhergeht [95].

Engmaschige klinische und sonographische Kontrollen sind hier unabdingbar. Die Patientin muss darüber entsprechend umfassend aufgeklärt werden. An einen östrogenproduzierenden Ovarialtumor ist zu denken, wenn unter einer postmenopausalen kombinierten Hormontherapie rezidivierend Endometriumhyperplasien auftreten. Dann sollte die Hormontherapie beendet werden und bei unauffälligem sonographischen Befund ca. 6 Wochen nach Absetzen der Therapie durch Hormonbestimmungen nach einem östrogenproduzierenden Ovarialtumor gefahndet werden. Bei der Verwendung von individuellen Schemata zur Hormontherapie ist stets darauf zu achten, dass ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Östrogenen und Gestagenen besteht. Eine höherdosierte Östradioltherapie (> 2 mg) in Kombination mit zu niedrig dosierten Gestagenen kann zu Endometriumhyperplasien führen. Es ist hier darauf zu achten, dass sowohl Dosis als auch Art des Gestagens adäquat sind, um eine Endometriumprotektion zu gewährleisten. Eine Endometriumprotektion ist auch durch die Anwendung eines LNG-IUS möglich, wie zahlreiche Studien mit reiner Östrogentherapie bei liegendem LNG-IUS gezeigt haben [94]. Allerdings ist Mirena® zur Endometriumprotektion bei der postmenopausalen Hormontherapie in Deutschland nicht zugelassen, sodass es sich hier um einen „Off-label“-Use handelt. In der Perimenopause ist das LNG-IUS zur Endometriumprotektion geeignet. Unter engmaschiger Kontrolle, insbesondere der sonographischen Endometriumdicke, kann hier eine zusätzliche Östrogensubstitution erfolgen, wobei hier oft die transdermale Route bevorzugt wird.

Die Überwachung der Endometriumsicherheit bei einer Hormontherapie erfolgt anhand klinischer Symptome. Bei auftretenden Blutungsstörungen, insbesondere auch nach einer längeren Amenorrhoephase unter einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie, muss eine weitere Abklärung erfolgen [14]. Eine sonographische Überwachung der Endometriumdicke unter Hormontherapie wird generell nicht empfohlen, jedoch vielfach praktiziert. Hier ist darauf zu achten, dass bei einer zyklischen Hormontherapie die Endometriummessung *post menstruationem* erfolgt [40, 93]. Unter einer kontinuierlich-kombinierten Therapie sind Endometriumdicken bis 8

mm tolerabel, sofern keine Blutungsstörungen bestehen. Die Endometriumreaktionen unter einer postmenopausalen Hormontherapie sind sehr unterschiedlich. Es gibt am Endometrium sogenannte „fast growers“ und „slow growers“ [96]; dies ist unabhängig vom Menopausenalter der Patientin. Insofern ist auch bei einer Hormontherapie bezüglich des Endometriums ein individuelles Vorgehen angezeigt, da einige Patienten sehr schnell auf Östrogene reagieren und hier z. B. eine Intervalltherapie unter dem Aspekt der Endometriumprotektion nicht geeignet ist. Es ist also klinisch immer zu entscheiden, welche Gestagensdosis erforderlich ist, um das Endometrium unter einer postmenopausalen Hormontherapie vor einer Endometriumhyperplasie zu schützen. Bei der Anwendung von Tibolon sind Endometriumhyperplasien zwar relativ selten, aber nicht ganz ausgeschlossen [97]. Auch hier sollten bei Auftreten von Blutungen sonographische Kontrollen erfolgen und eine weitere Abklärung herbeigeführt werden. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass sich keine Hormontherapie vollständig endometriumneutral verhält.

■ Schlussfolgerungen und praktische Empfehlungen

Die Endometriumhyperplasie ist eine häufige Erkrankung, insbesondere in der Perimenopause, und wird bedingt durch ein Ungleichgewicht von Östrogenen und Gestagenen. Da Endometriumhyperplasien Blutungsstörungen verursachen können und zum Teil Präkanzerosen für das Endometriumkarzinom darstellen, haben sie eine enorme klinische Bedeutung.

Die Diagnostik erfolgt klinisch und durch die Vaginalsonographie. Bei unklaren Befunden kann zunächst in vielen Fällen durch einen Gestagentest ein invasiver Eingriff vermieden werden. Die Standardmethode zur Diagnostik ist die Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio. Vom Pathologen ist eine sorgfältige Klassifikation entsprechend der WHO-Kriterien zu fordern, da von der Klassifikation das weitere therapeutische Management abhängt. Einfache und komplexe Hyperplasien sind in der Regel einer medikamentösen Therapie zugänglich, wobei Gestagene in oraler oder auch lokaler intrauteriner Form einen zentralen Stellenwert haben.

Die Therapie muss entsprechend der Klassifikation der Endometriumhyperplasie und des Menopausestatus der Patientin individuell angepasst werden. Bei einer Gestagentherapie ist eine Therapie-dauer von 6 Monaten möglichst nicht zu unterschreiten. Als operative organerhaltende Therapie kann bei Hyperplasien ohne Atypien die Endometriumresektion angewendet werden. Bei Endometriumhyperplasien mit Atypien steht die Hysterektomie im Vordergrund, wobei aufgrund der hohen Koinzidenz simultaner Endometriumkarzinome die Hysterektomie so vorzunehmen ist, als ob es sich um ein frühes Endometriumkarzinom handelt. Ein Morcellement des Uterus oder eine suprazervikale Hysterektomie sind daher zu vermeiden. In der Postmenopause sollte eine zusätzliche Adnexektomie bds. erfolgen. Unter einer postmenopausalen Hormonkombinationstherapie sind Endometriumhyperplasien eher selten, insbesondere bei adäquater Substitution. Östrogen-Monotherapien sind zu vermeiden und Intervalltherapien nur unter strenger klinischer und sonographischer Kontrolle anzuwenden. Kenntnisse über Ätiologie, Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Endometriumhyperplasie sind für die gynäkologische Praxis unabdingbar, um damit verbundene Blutungsstörungen erfolgreich zu behandeln und eine Prävention des Korpuskarzinoms zu ermöglichen.

■ Haftungsausschluss

Die Empfehlungen dieser Leitlinie entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen und Risiken. Die entsprechenden Angaben wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Auch die Quellen der in der Arbeit zitierten Literatur, Abbildungen und Tabellen wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert. Sollte im Einzelfall eine Quelle nicht berücksichtigt worden sein, bitten die Autoren um einen Hinweis, damit dies ggfs. als Addendum vermerkt werden kann.

■ Interessenkonflikt

C. Albring verneint einen Interessenkonflikt.

C. Egarter verneint einen Interessenkonflikt.

K. König verneint einen Interessenkonflikt.

G. Merki gibt folgende Angaben: During the past years G. Merki had financial relationship (lecturer, member of advisory boards and/or consultant) with Bayer-Schering Pharma and MSD.

E. Merkle gibt folgende Angaben: pro-Compliance (Thieme Compliance Verlag): Honorare; Fa. MSD: Honorare, Reisekostenerstattung, Mitglied im Advisory Board; Fa. Shionogi: Honorare, Reisekostenerstattung, Mitglied im Advisory Board; Fa. Omega Pharma/Abtei OP Pharma: Honorare und Reisekostenerstattung; Fa. MSL: Honorare

A. O. Mueck verneint einen Interessenkonflikt.

T. Rabe verneint einen Interessenkonflikt.

S. Rimbach verneint einen Interessenkonflikt.

P. Stute verneint einen Interessenkonflikt.

M. Wallwiener verneint einen Interessenkonflikt.

Die Autoren J. Bitzer, M. Elsässer, S. Gattenlöhner, P. Sinn und T. Römer haben gemäß Auskunft des korrespondierenden Autors keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2002; 221–32.
- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2002; 228.
- Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrua bleeding. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 525–9.
- Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? – A retrospective non-comparative study of 3006 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 148: 86–9.
- Leitlinien. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. In: Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe, Band I, Kramarz Verlag, Berlin, 2010; 185–91.
- Rahmi S, Marani C, Renzi C, Natale ME, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 2009; 28: 522–8.
- Römer T, Göretzlehner G. Kontrazeption mit OC in 160 Problem-situationen. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 2011, 2. Auflage.
- Lax S. Diagnostik von Uterusbiopsien und Curettagen. Internationale Akademie für Pathologie – Deutsche Abteilung e.V. Lehrserie Nr. 155, 2010.
- Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma An update. Annals of Diagnostic Pathology 2007; 11: 297–311.
- Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106: 804–11.
- Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. Mod Pathol 2005; 18: 324–30.
- Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint Loss of PAX2 and PTEN Expression in Endometrial Precancers and Cancer. Cancer Research 2010; 70: 6225–32.
- Abike F, Tapisiz OL, Zergeroglu S, Dunder I, Temizkan I, Payasli A. PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy. Eur J Gynaecol Oncol 2011; 32: 77–80.
- Römer T. Hormone replacement therapy and bleeding disorders. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 140–4.
- Römer T. Hysteroskopischer Wegweiser für Gynäkologen. 2. Auflage. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 2008.
- Obeidat B, Mohtaseb A, Matalkai. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 489–92.
- Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in case with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 348–53.
- Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol 2010; 28: 788–92.
- Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (ed). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Aufl., Berlin, 2010.
- Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. Obstet Gynecol 1998; 91: 35–9.
- Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, Codd M, de Koning H, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. Int J Epidemiol 1998; 27: 735–42.
- Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. Cancer Causes Control 1999; 10: 253–60.
- Marrett LD, Meigs W, Flannery JT. Trends in the incidence of cancer of the corpus uteri in Connecticut, 1964–1979: in relation to consumption of exogenous estrogens. Am J Epidemiol 1982; 116: 57–67.
- Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin GR, Berlin JA, et al. Protective effect of postmenopausal use of combined estrogen plus progestin hormone therapy for endometrial cancer risk. Am J Epidemiol 2006; 164: 775–86.
- Greenwald P, Caputo TA, Wolfgang PE. Endometrial cancer after menopausal use of estrogens. Obstet Gynecol 1977; 50: 239–43.
- Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. N Engl J Med 1976; 294: 1259–62.
- Quint BC. Changing patterns in endometrial adenocarcinoma: a study of 291 consecutive cases at a large private hospital, 1960–1973. Am J Obstet Gynecol 1975; 122: 498–501.
- Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Obstet Gynecol Surv 2005; 60: 595–7.
- IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1999; Vol. 72: Hormonal Contraception and Postmenopausal Hormonal Therapy. WHO/IARC, Lyon, 1999.
- Weiss NS, Saywitz TA. Incidence of Endometrial Cancer in Relation to the Use of Oral Contraceptives. N Engl J Med 1980; 302: 551–4.
- Mueck AO, Seeger H, Rabe R. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. Endocr Relat Cancer 2010; 17: R263–71.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. Hum Reprod Update 2001; 7: 522–5.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control 1999; 10: 277.

34. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257: 796.
35. Parslov M, Lidgaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jønsen L, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23.
36. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006; 119: 2142.
37. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S60–9.
38. Yum Y, Wum JX, Lang JH, Huo Z, Shen K. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertil Steril* 2009; 92: 2122–4.
39. Qi X, Zhao W, Duan Y, Li Y. Successful pregnancy following insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in two infertile patients with complex atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65: 266–8.
40. Römer T, Köhler G. Gestagene – Ein Ratgeber für die Praxis. Berufsverband der Frauenärzte e.V., 1998.
41. Schindler AE. Gestagene in der Behandlung gut- und bösartiger Endometriumveränderungen. *Frauenarzt* 2006; 47: 140–4.
42. Mueck AO. Dienogest: an oral progestosterone for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6: 5–15.
43. Römer T. Zur Rolle der Gestagene in der Prophylaxe und Therapie von Endometriumhyperplasien. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117: 18–22.
44. Römer T. Successful treatment of recurrent uterine bleeding during tamoxifen therapy by endometrial ablation. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 51–2.
45. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e7–10.
46. Leitao MM Jr, Han G, Lee LX, Abu-Rustum NR, Brown CL, et al. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e1–6.
47. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 206: 812–9.
48. Schmidt T, Römer T. Sonographie und Hysteroskopie beim Endometriumkarzinom und seinen Vorstufen. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124: 20–6.
49. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, Allison KH, Voigt LF, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 365–73.
50. Schmidt T, Römer T, Schwesinger G, Lorenz G. Hysteroskopische Diagnostik und Verlaufskontrolle der adenomatösen Hyperplasie und therapeutische Konsequenzen. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119: 12–5.
51. Whiteman MK, Zapata LB, Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Use of contraceptive methods among women with endometrial hyperplasia: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 56–63.
52. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril* 2011; 95: 420–2.
53. Wildemeersch D, Janssens D, Pylsker K, De Wever N, Verbeek G, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007; 57: 210–3.
54. Varma R, Soneja H, Bhatai K, Ganesan R, Rollason T, et al. The effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia – a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 169–75.
55. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 316–22.
56. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Boccione L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 2011; 22: 643–9.
57. Kresowik J, Ryan GL, Van Voorhis BJ. Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstet Gynaecol* 2008; 111: 547–9.
58. Orbo A, Arnes M, Pettersen I, Larsen K, Hanssen K, Moe B. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1438–46.
59. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 259–64.
60. Haimovich S, Checa MA, Mancebo G, Fuste P, Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause* 2008; 15: 1002–4.
61. Lee SY, Kim MK, Park H, Yoon BS, Seong SJ, et al. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 102–5.
62. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 316–22.
63. Haoala ZJ, Walker KF, Powell MC. Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 176–9.
64. Kresowik J, Ryan GL, Van Voorhis BJ. Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 547–9.
65. Ercan CM, Duru NK, Sakinci M, Alanbay I, Karasahin KE, Baser I. Successful twin pregnancy achieved by assisted reproductive technology in a patient with polycystic ovary syndrome with complex atypical endometrial hyperplasia treated with levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 125–8.
66. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 68–73.
67. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 526–33.
68. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1297–8.
69. Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 924–7.
70. Fambrini M, Bargelli G, Peruzzi E, Buccoliero AM, Pieralli A, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system alone as primary treatment in young women with early endometrial cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 630–3.
71. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 762–4.
72. Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 673–7.
73. Tanmahasamut P, Wongwananuruk T. Challenging Regimen for Long-Term Conservative Treatment of Endometrial Adenocarcinoma in Young Women: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2010; 3: 380–5.
74. Abu J, Brown L, Ireland D. Endometrial adenocarcinoma following insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (mirena) in a 36-year-old woman. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1445–7.
75. Flemming R, Sathiyathasan S, Jackson A. Endometrioid adenocarcinoma after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 771–3.
76. Jones K, Georgiou M, Hyatt D, Spencer T, Thomas H. Endometrial adenocarcinoma following the insertion of a Mirena IUD. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 216–8.
77. Lee TS, Seong SJ, Kim JW, Ryu HS, Song ES, Nam BH. Management of endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: single arm, prospective multicenter study. Korean gynecologic oncology group study (KGOG2006). *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 817–9.
78. Pozzi M, Castagnola D, Cherubini F. Treatment of endometrial hyperplasia with Goserelin depot, an LH-RH analog. *Minerva Ginecol* 1993; 45: 251–4.
79. Garozzo G, La Greca M, Lomeo E, Panella M. Goserelin treatment in glandular hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20: 268–72.
80. Agorastos T, Vaitis V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zourmatzi-Koivu V, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas* 2004; 48: 125–32.
81. Mariani L, Sedati A, Giovannazzi R, Sindico R, Atlante G. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44: 155–9.
82. Buletti C, Jasonni VM, Tabanelli S, Balducci M, Fuschini G, Flamigni C. Danazol reverses endometrial hyperplasia to normal endometrium. *Eur Fertil* 1987; 18: 185–7.
83. Busacca M, Luchini S, Molinari MA, Tonta A, Marelli G. Hysteroscopic pictures following danazol therapy in endometrial hyperplasia. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 197–201.
84. Römer T. Operative Hysteroskopie. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 2009.
85. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettlter HC, Hollett-Caines J, Abu-Raffa B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 68–73.
86. Vilos GA, Harding PG, Ettlter HC. Resectoscopic surgery in 10 women with abnormal uterine bleeding and atypical endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 138–44.
87. Vilos GA, Harding PG, Ettlter HC. Resectoscopic surgery in women with abnormal uterine bleeding and nonatypical endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 131–7.
88. Istre O, Skajaa K, Holm-Nielsen P, Forman A. The second-look appearance of the uterine cavity after resection of the endometrium. *Gynecological Endoscopy* 1993; 2: 159–63.
89. Cianferoni L, Gianni A, Francini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 151–4.
90. Leitao MM Jr, Han G, Lee LX, Abu-Rustum NR, Brown CL, et al. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 349.e1–6.
91. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 206: 812–9.
92. Kill LM, Kapetanakis V, McCoullough AE, Margina JF. Progression of pelvic implants to complex atypical endometrial hyperplasia after uterine morcellation. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 447–9.
93. Römer T, Mueck AO. Endometrium und Hormonsubstitution. Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York, 1998.
94. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: A case control study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1644–51.
95. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000402.
96. Meuwissen JH, Van Langen H, Moret E, Navaro-Morquero I. Monitoring of oestrogen replacement therapy by vaginosonography of the endometrium. *Maturitas* 1992; 15: 33–7.
97. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, Molars M, Van Os S, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)