

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Nouri K, Reinthaller A

**Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Frauen mit
Endometriumkarzinom im frühen, niedriggradigen
Stadium**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015; 33 (1)
(Ausgabe für Österreich), 12-16*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015; 33 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 14-18*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

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

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

SPECULUM

e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Speculum und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Speculum. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Speculum

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom im frühen, niedriggradigen Stadium

K. Nouri, A. Reinthaller

Einleitung

Das Endometriumkarzinom stellt das häufigste Genitalkarzinom und das vierthäufigste Malignom der Frau dar [1].

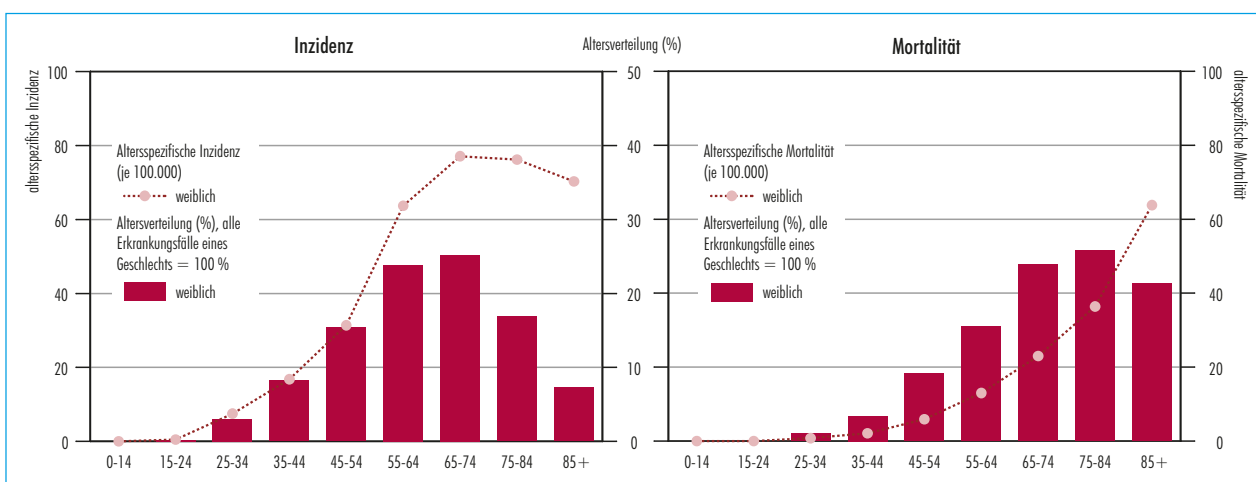
Obwohl das Endometriumkarzinom bei Frauen im gebärfähigen Alter selten vorkommt, gewinnen fertilitätserhaltende Maßnahmen bei dieser Gruppe von Patientinnen zunehmend an Bedeutung. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass immer mehr Frauen ihre erste Schwangerschaft auf einen späteren Zeitpunkt in ihrem Leben verschieben. Somit ist auch mit einer Zunahme der Inzidenz dieses Krankheitsbildes bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung in den nächsten Jahren zu rechnen. Ein zusätzlicher Faktor ist die künftig auch hierzulande erlaubte Eizellspende, die eine Schwanger-

schaft jenseits der physiologischen Altersgrenzen medizinisch ermöglicht.

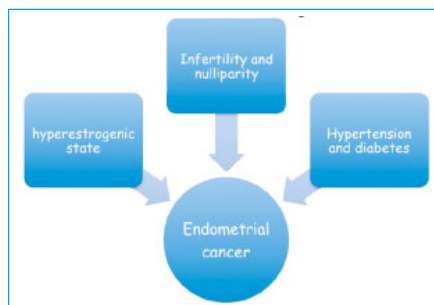
Epidemiologie

In den USA werden pro Jahr etwa 40.000 neue Fälle von Endometriumkarzinom diagnostiziert. Diese Zahl betrug im Jahr 2014 sogar 52.630, mit 8590 Todesfällen [2]. Bei den Betroffenen waren 25 % prämenopausale Frauen, davon 14 % unter 45 Jahre und sogar 5 % unter 40 Jahre [3].

Laut Statistik Austria erkranken in Österreich pro Jahr 900 Frauen an einem Endometriumkarzinom, wobei 72 % davon im Stadium I diagnostiziert werden. Ähnlich wie in den USA sind 20 % der erkrankten Frauen prämenopausal, wovon 5 % unter 40 Jahre alt sind (Abb. 1).



1. Inzidenz des Endometriumkarzinoms in Österreich (Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz bzw. Mortalität der bösartigen Neubildungen der Gebärmutter [ICD 10: C53–C55], 2009–2011). Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand: 17.10.2013) und Todesursachenstatistik. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Statistik Austria (Hrsg.). Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2014. Wien, 2014.



2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. © Kazem Nouri.

Risikofaktoren (Abb. 2)

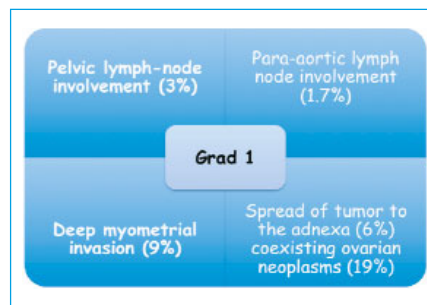
Auch bei dieser kleinen Subgruppe von prämenopausalen Endometriumkarzinom-Patientinnen ist eine exzessive Östrogenexposition, neben Infertilität und Nulliparität sowie Hypertonie und Diabetes, die Hauptursache für die Entstehung einer atypischen komplexen Endometriumhyperplasie (ACH) und in weiterer Folge, wenn unbehandelt, für eine maligne Entartung [4].

Die Ursachen dieses so genannten „hyperestrogenic state“ sind mannigfaltig: Übergewicht, Anovulation, unregelmäßige Menses und PCO gehören dazu. Bei diesen Tumoren handelt es sich also um klassische Typ-I-Endometriumkarzinome. Daneben gibt es eine Subgruppe von Patientinnen mit Endometriumkarzinom (EC), die dem Risikoschema nicht entsprechen. Es handelt sich um schlanke oder normalgewichtige Frauen mit regelmäßigen Menstruationen. Bei diesen Patientinnen finden sich häufig Typ-II-Endometriumkarzinome, also Tumoren mit einer Hochrisiko-Histologie, bereits fortgeschrittenem Tumorstadium und schlechterer Prognose [5].

Aus diesem Grund sollte auch in der täglichen gynäkologischen Praxis die Möglichkeit eines Endometriumkarzinoms bei dieser Gruppe von Patientinnen nicht außer Acht gelassen werden.

Patientinnen-Selektion

Die Frage nach Fertilitätserhalt und konservativem Management beim Endometriumkarzinom oder seiner Vorstufe, der atypischen komplexen Endometriumhyperplasie, steht bei allen betroffenen jun-



3. Ausbreitungswahrscheinlichkeit des Endometriumkarzinoms Grad 1. © Kazem Nouri.

gen Frauen mit Kinderwunsch im Vordergrund. Voraussetzung ist jedoch das Vorhandensein eines Low-risk-Stadiums, das primär definiert ist als Stadium IA G1 ohne nachweisbare oder mit geringer myometra-ner Invasion [6]. Inwieweit man von diesen Grundvoraussetzungen abweichen kann, hängt stark von zusätzlichen Befunden, Stärke des Kinderwunsches und Compliance der Patientin ab. Es soll eine ausführliche Aufklärung mit der Patientin erfolgen in Bezug auf Erfolgchancen, Risiken und mögliche Komplikationen, aber auch einen eventuellen Einsatz von ART (assistierte Reproduktionstechniken). Im Zuge dieser Aufklärung soll klar festgehalten werden, dass nach Erfüllung des Kinderwunsches die endgültige Therapie im Sinne einer Hysterektomie mit Adnexen zu empfehlen ist.

Diagnose, Abklärung, Tumorresektion

Die Mehrheit der prämenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom weist Low-grade-Tumoren mit niedrigeren Stadien der Erkrankung auf. Dies führt zu einer günstigeren 5-Jahres-Überlebensrate von 93 % verglichen mit 86 % bei älteren Patientinnen [7].

Goldstandard der Diagnose bei dieser Gruppe von Patientinnen ist zweifellos eine Hysteroskopie (HSK) in Kombination mit einer Curettage. Bei der Curettage ist darauf zu achten, dass das gesamte Cavum uteri sorgfältig curettiert wird. Ist die Diagnose eines Endometriumkarzinoms gesichert und besteht Kinderwunsch, muss in der Folge nach entsprechender Aufklärung der Patientin das Tumorstadium im Sinne eines Tumorstagings beurteilt werden.

In seltenen Fällen können auch hochdifferenzierte Endometriumkarzinome eine Ausbreitung im pelvinen Bereich aufweisen (Abb. 3).

Eine MRI-Untersuchung des Beckens ist daher vor jeder konservativen, d. h. organerhaltenden Therapie obligat. Anhand eines „Contrast-enhanced“-MRI kann eine Aussage in Bezug auf eine Myometrium-Invasion (Sensitivität und Spezifität von 74 %) getroffen werden. Im Weiteren können die pelvinen Lymphknoten und Adnexe beurteilt werden [8].

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, soll ein besonderes Augenmerk auf die Detektion von gleichzeitig vorhandenen Adnexprozessen gelegt werden. Diese können bei fast jeder 4. Endometriumkarzinom-Patientin < 45 Jahre vorkommen [9]. Meist handelt es sich dabei allerdings um gutartige Veränderungen. Wenn durch MRI und Vaginalsonographie der Verdacht auf einen gleichzeitig vorhandenen Adnexprozess vorliegt, muss eine histologische Abklärung dieses Befundes mittels Laparoskopie durchgeführt werden [10]. Wir empfehlen zusätzlich die Durchführung eines PET-CT, um eine extrapelvine Lymphknotenbeteiligung und auch Fernmetastasen zumindest bildgebend auszuschließen.

Bei kleinen Tumoren ist nach Diagnosesicherung vor einer konservativen Therapie auch eine gezielte Tumorentfernung mit der elektrischen Schlinge möglich [11]. Diese ersetzt jedoch nicht die notwendige Gestagentherapie.

Mazzon et al. führten bei 6 Patientinnen eine hysteroskopische Tumoresektion durch [12]. Hierbei erfolgte die Tumorentfernung in 3 Schritten (Abb. 4):

1. Entfernung des Tumors
2. Entfernung des Endometriums um den Tumor
3. Entfernung des Myometriums unterhalb des Tumors

Eine erfolgreiche Tumorentfernung lag vor, wenn das histologische Ergebnis des ersten Präparates positiv und die restlichen Präparate negativ waren. Vier der so behandelten Patientinnen wurden erfolgreich schwanger. Bei dieser Arbeit handelt es sich allerdings nur um einen Fallbericht, sodass derzeit eine alleinige Tumoresektion ohne folgende Gestagentherapie nicht empfohlen werden kann.

Laurelli et al. führten bei 14 Patientinnen mit hochdifferenziertem Endometriumkarzinom des Stadiums IA eine hysteroskopische Resektion des Tumors mit folgender Gestagentherapie durch [13]. Drei Patientinnen versuchten in der Folge, schwanger zu werden, was bei einer Patientin zu einer erfolgreichen Schwangerschaft führte. Eine Patientin erlitt nach 5 Monaten ein Rezidiv.

Jedenfalls müssen folgende Voraussetzungen für eine konservative Therapie erfüllt sein:

- Hochdifferenzierte endometrioide Tumoren (G1)
- Keine tiefe myometrane Invasion (MRI-Dokumentation)
- Keine suspekten Lymphknoten
- Kein Ovarialtumor
- Kinderwunsch
- Patienteninformation und Einverständnis

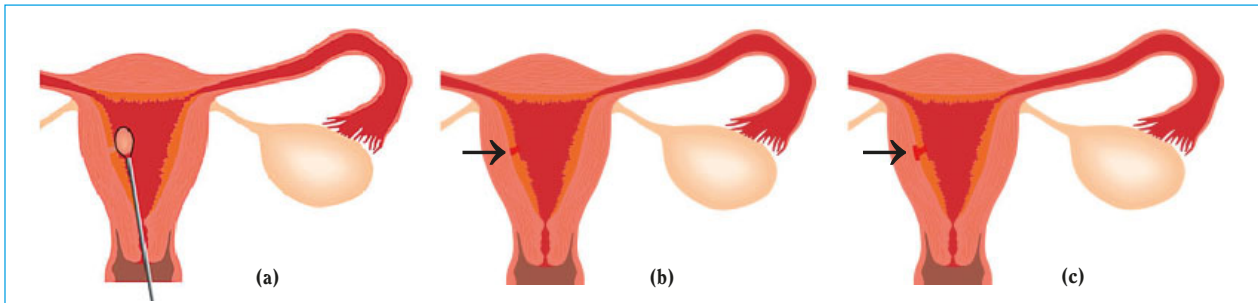
Konservative Therapie nach der Operation: Womit und wie lange?

Neben dem Einsatz von Progesteronen gibt es auch Berichte zum Einsatz von GnRH-Analoga, Antiöstrogenen und Aromatase-Inhibitoren zur konservativen Therapie des Endometriumkarzinoms im Anschluss an die Diagnosestellung bei prämenopausalen Patientinnen mit Kinderwunsch. Durchgesetzt haben sich aber bis heute nur die Gestagene und zwar hauptsächlich [1]:

- Medroxyprogesteronacetat (MPA) 200–800 mg/d (unterschiedliche Dosierungen in der Literatur)
- Megestrolacetat (MA) 40–320 mg/d (unterschiedliche Dosierungen in der Literatur)
- Hormonspirale (20 µg Levonorgestrel/d)

Bei der systemischen Gabe von MPA und Megestrolacetat soll auf die allgemeinen Nebenwirkungen von Gelbkörperhormonen wie Thromboserisiko, Gewichtszunahme und Leberdysfunktion geachtet werden. Eine systemische Therapie mit diesen Substanzen ist dementsprechend bei Patientinnen mit thromboembolischer Anamnese, schweren bzw. chronischen Lebererkrankungen und Brustkrebs kontraindiziert [14].

Die Hormonspirale bewirkt durch die Freisetzung von 20 µg Levonorgestrel pro



4. Operationsmethode nach Mazzoni: (a) Entfernung des Tumors, (b) Entfernung des Endometriums und (c) Entfernung des Myometriums. © Kazem Nouri.

Tag einen lokalen Effekt im Bereich des Endometriums. Verglichen mit MPA und Megestrolacetat ist die Konzentration von Progesteron im Bereich der Endometrium-Mukosa bei der Hormonspirale eindeutig höher mit weniger systemischen Nebenwirkungen [15]. Wir bevorzugen derzeit die Anwendung einer Hormonspirale.

Die konservative Therapie dauert je nach der individuellen Situation der Patientin zwischen 12 Wochen und 12 Monate. Die Dauer der Therapie richtet sich vor allem nach dem Tumoransprechen. Wir empfehlen während der Therapie alle 3 Monate eine Kontroll-Hysteroskopie mit Curettage. Sollten keine atypischen Zellen vorhanden sein, öffnet sich hier das so genannte „disease-free window“. Patientinnen sollten möglichst bald versuchen, schwanger zu werden.

Gallos et al. haben sich in einer Übersichtsarbeit mit der Remissions- und Rezidivrate nach konservativer Therapie beschäftigt [16]. Ihre Metaanalyse von 32 Studien (408 Frauen) konnte zeigen, dass bei 301 Frauen eine Remission erreicht werden konnte (76,2 %; 95%-CI: 68–85,3). In Bezug auf Rezidive zeigten die von ihnen analysierten 29 Studien (267 Frauen) eine Rückbildung bei 89 Frauen (40,6 %; 95%-CI: 33,1–49,8; Follow-up: 11–76,5 Monate).

Insgesamt kann nach den vorliegenden Daten mit einer Ansprechrate von ca. 75 % gerechnet werden. Allerdings persistieren ca. 25 % der Tumoren trotz Gestagentherapie und ca. 20 % rezidivieren nach initialem Ansprechen. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle während der Therapie, weiterer Kontrollen bei latentem Kinderwunsch und die Empfehlung einer Hysterektomie nach Beendigung der Familienplanung.

Im Weiteren hat sich diese Gruppe mit der Fragestellung von Schwangerschaften und Lebendgeburten nach konservativer Therapie beschäftigt. Von den 451 Frauen, die sich aufgrund ihres Kinderwunsches für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei EC oder ACH entschieden, hatten 142 eine IVF/ICSI-Therapie, wovon 56 (39,4 %) mindestens 1 Lebendgeburt erreichten. Von den restlichen 309 Frauen, die eine spontane Konzeption angestrebt haben, erreichten 46 (14,9 %) mindestens 1 Lebendgeburt. Dieser signifikante Unterschied zwischen IVF/ICSI-Therapie und spontaner Konzeption ist zu unterstreichen, da gerade bei dieser Subgruppe von Kinderwunschpatientinnen der Zeitfaktor – man denke an das „disease-free window“ – eine besonders wichtige Rolle spielt. Sollte eine Schwangerschaft innerhalb von 3 Monaten nach dem Absetzen der konservativen Therapie nicht erreicht werden, bedarf es einer Reevaluierung, ob zeitnah assistierte Reproduktionstechniken angewendet werden sollten.

Conclusio

Nicht alle Patientinnen mit Kinderwunsch und Endometriumkarzinom oder einer atypischen komplexen Endometriumhyperplasie sind geeignete Kandidatinnen für einen Fertilitätserhalt. Nach gesicherter Diagnose eines Endometriumkarzinoms im Stadium IA G1 oder im Falle einer atypischen komplexen Endometriumhyperplasie muss mithilfe weiterführender Diagnostik wie MRI, CT, PET-CT oder wenn notwendig einer Laparoskopie ein möglichst exaktes Tumorstaging durchgeführt werden. Eine Entfernung des Tumors mittels operativer Hysteroskopie kann bei kleineren Tumoren sinnvoll sein. Die medikamentöse Therapie mit Gestagenen kann sowohl systemisch (MPA oder MA) als auch lokal (Levonorgestrel-

Spirale) für die Dauer von 12 Wochen bis 12 Monaten verabreicht werden. Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Ansprechen des Tumors. Im Falle einer Remission, die durch eine erneute Hysteroskopie und Probeentnahme nach dieser Zeit verifiziert wird, beginnt das so genannte „disease-free window“. Während dieses Zeitfensters soll eine Schwangerschaft erzielt werden. Hier gilt es aufgrund des Zeitfaktors relativ schnell und großzügig die Indikation für assistierte Reproduktionstechniken zu stellen. Sollte eine Schwangerschaft ausbleiben, ist alle 3–6 Monate eine Hysteroskopie und fraktionierte Curettage zur Beurteilung des Endometriums indiziert.

Nach Erzielen einer Schwangerschaft und Lebendgeburt wie auch bei einem Rezidiv ist die endgültige Therapie im Sinne einer HE mit Adnexen indiziert und der Patientin dringend zu empfehlen.

Dem oben angeführten Prozedere gehen selbstverständlich eine ausführliche Aufklärung der Patientin über die Möglichkeiten, Risiken und Gefahren eines solchen Vorgehens und das Einverständnis der Patientin voraus.

LITERATUR:

1. Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 132–7.
2. American Cancer Society. Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? American Cancer Society, Atlanta, GA, 2005. <http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/detailedguide/endometrial-uterine-cancer-risk-factors> [gesehen: 03.12.2014].
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society, Atlanta, GA, 2014. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf> [gesehen: 24.11.2014].
4. Tran BN, Connell PP, Waggoner S, et al. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 476–80.
5. Duska LR, Garrett A, Rueda BR. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 388–93.
6. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO). Manual der gynäkologischen Onkologie. V. Endometriumkarzinom. <http://www.ago-manual.at/> [gesehen: 12.01.2015].
7. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–62.
8. Zarbo G, Caruso G, Caruso S, et al. Endometrial cancer: Preoperative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 95–7.
9. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 693–9.
10. Morice P, Fourchotte V, Sideris L. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 245–8.
11. Mazzon I, Corrado G, Morricone D, et al. Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 974–8.
12. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010; 93: 1286–9.
13. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 43–6.
14. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798–803.
15. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651–7.
16. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1–12.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Kazem Nouri
 Universitätsfrauenklinik
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: kazem.nouri@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)