



Im Blickpunkt

Fertilitätserhalt beim frühen Endometriumkarzinom

S. Steinmacher, S.Y. Brucker, F.-A. Taran,
S. Kommos, J. Andress

Department für Frauengesundheit,
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

*Frühes Endometriumkarzinom – Fertilitätserhalt
– konservativ – Gestagene*

gynäkologische praxis 44, 1–10 (2019)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste Tumorentität des weiblichen Genitaltrakts. In Deutschland erkranken jährlich ca. 11.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom und mit einem Anteil von 4,7% ist es nach dem Mamma-, Kolon- und Bronchialkarzinom das vierthäufigste Malignom der Frau [1].

Das Endometriumkarzinom ist typischerweise eine Erkrankung der postmenopausalen Patientin mit einem kontinuierlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bis zum 80. Lebensjahr. Am häufigsten wird das Endometriumkarzinom zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr diagnostiziert, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren.

Gleichzeitig hat sich in den letzten Jahren auch ein vermehrtes Auftreten bei jüngeren, prämenopausalen Patientinnen gezeigt. Es wird geschätzt, dass 15–25% der Erkrankungsfälle vor der Menopause auftreten. Dabei sind 10% der Frauen vor dem 45. Lebensjahr betroffen, 4% der Frauen erkranken sogar vor dem 40. Lebensjahr [2].

Die zunehmende Inzidenz in dieser Altersgruppe lässt sich insbesondere auf das vermehrte Vorkommen von Risikofaktoren in dieser Altersgruppe zurückführen, die das Entstehen eines Endometriumkarzinoms begünstigen können, wie z. B. Adipositas oder Diabetes mellitus Typ II. Adipositas erhöht den Östrogenspiegel durch vermehrte Konversion von Androgenen zu Östrogenen durch die Aromatisierung im Fettgewebe [3].

Erhöhte Östrogenspiegel gelten als Risikofaktor für die Entstehung der Endometriumhyperplasie bzw. des Endometriumkarzinoms.

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass auch Bewegungsmangel entscheidenden Einfluss auf die Entstehung des Endometriumkarzinoms nehmen kann. Patientinnen mit ausreichender körperlicher Bewegung zeigten eine Reduktion des Erkrankungsrisikos um 20% [4].

Die durch unzureichende Bewegung und Adipositas bedingte Hyperinsulinämie und der Diabetes mellitus Typ II gelten als prädisponierend für die Entstehung des Endometriumkarzinoms. Diese Faktoren können dann auch zusätzlich verstärkend bei Vorliegen hereditärer Risikofaktoren wie z. B. des Lynch-Syndroms einwirken [5].

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Endometriumkarzinoms insbesondere bei jungen Frauen sind eine arterielle Hypertonie, Nullgravidität, eine frühe Menarche sowie polyzystische Ovarien [6].

Es ist zu erwarten, dass durch die Zunahme dieser Erkrankungen und Risikofaktoren die Inzidenz des Endometriumkarzinoms in dieser Altersgruppe noch weiter ansteigen wird.

Neben der beschriebenen Zunahme an Risikofaktoren einerseits haben sich andererseits auch die gesellschaftlichen Verhältnisse dergestalt geändert, dass Frauen heute ihren Kinderwunsch zunehmend später verwirklichen. Dies bedeutet, dass wir gegenwärtig sehr viel häufiger mit Patientinnen mit der Erstdiagnose Endometriumkarzinom konfrontiert sind, bei denen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist.

Entsprechend steht das normalerweise übliche und notwendige Konzept der operativen Therapie beim frühen Endometriumkarzinom in Form der modifiziert radikalen (extrafaszialen) Hysterektomie und der ggf. beidseitigen Adnexektomie im Widerspruch zum Wunsch der Patientin nach Fertilitätserhalt.

Hieraus ergibt sich, dass eine Behandlung in diesem Kollektiv nach Möglichkeit ein fertilitätserhaltendes Vorgehen bieten sollte, gleichzeitig jedoch auch eine ausreichende onkologische Sicherheit gewährleisten muss.

Etwa 80% der Endometriumkarzinome werden im T1-Stadium erstdiagnostiziert. Erfreulicherweise ergibt sich durch die Diagnose im Frühstadium für diese Tumorentität eine ausgezeichnete Prognose. Ferner zeigen Endometriumkarzinome gerade bei jüngeren Patientin-

nen häufiger prognostisch günstige Faktoren wie eine geringe myometranale Eindringtiefe und eine gute Differenzierung der Tumorzellen, die ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich machen können [7–9].

■ Welche Patientin ist geeignet?

Um ein fertilitätserhaltendes Vorgehen in Erwägung ziehen zu können, müssen zwingend mehrere Voraussetzungen erfüllt sein. Neben dem noch bestehenden Kinderwunsch der Patientin ist eine sichere Diagnose eines frühen klinischen Stadiums des Endometriumkarzinoms unabdingbar. Lediglich Patientinnen mit einem klinischen Stadium T1a und dem Ausschluss einer myometranen Infiltration kommen für ein konservatives Vorgehen infrage [10]. Eine gute Differenzierung der Tumorzellen (Grading G1) sowie das Vorliegen des histologischen Subtyps eines endometrioiden Adenokarzinoms mit Expression von Progesteronrezeptoren stellen weitere wichtige Bedingungen dar, um eine operative Therapie zu vermeiden und ein konservatives Therapiekonzept anbieten zu können. Selbstverständlich müssen gleichermaßen hereditäre Erkrankungen wie z. B. das Lynch-Syndrom, andere hormonbildende Tumoren, ein in seltenen Fällen auftretendes simultanes Ovarialkarzinom, aber auch das Vorliegen anderer medizinischer Erkrankungen, die eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft darstellen, ausgeschlossen sein. Auch die reproduktionsmedizinische Beratung zur Beurteilung der Chancen für eine Schwangerschaft sollte vor einer fertilitätserhaltenden Therapie zwingend erfolgen.

Nicht zuletzt muss die Patientin ausführlich darüber aufgeklärt werden, dass es sich bei einer vorübergehenden fertilitätserhaltenden Therapie um ein individualisiertes Vorgehen unter Inkaufnahme eines erhöhten Risikos handelt und eine endgültige Therapie nach Abschluss der Familienplanung erforderlich bleibt. Auch die Bereitschaft zu engmaschigen Kontrollen und Interventionen im Therapieverlauf seitens der Patientin muss gewährleistet sein.

■ Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung des Endometriumkarzinoms sollte mittels diagnostischer Hysteroskopie und fraktionierter Abrasio zur histopathologischen Beurteilung einschließlich Bestimmung der Hormonrezeptoren erfolgen.

Diese Methode ist der alleinigen Gewebeprobenentnahme überlegen. Leitao et al. konnten zeigen, dass hierdurch nur 8,7% aller Patientinnen im weiteren diagnostischen Verlauf einem höheren Tumorstadium zugeordnet werden mussten, während dies bei 17,4% der Patientinnen der Fall war, die lediglich eine Endometriumbiopsie zur histologischen Sicherung erhalten hatten [11].

Einen weiteren Vorteil der Abrasio stellt die mögliche partielle oder komplette Entfernung des Tumors dar. Hierdurch kann die Wirksamkeit der sich anschließenden medikamentösen Therapie noch weiter gesteigert werden [12].

Da insbesondere der histologische Subtyp ein wichtiges Entscheidungskriterium hinsichtlich der Möglichkeit zur Durchführung einer konservativen Therapie darstellt, sollte bei nicht eindeutiger Histologie die spezialisierte diagnostische Expertise eines pathologischen Referenzentrums hinzugezogen werden [12].

Ergänzend kann die Bestimmung der Expression des Zelladhäsionsmoleküls L1-CAM durchgeführt werden. Sie kann, insbesondere bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms im FIGO-Stadium I (Tumorklassifikationssystem gem. der **F**édération **I**nternationale de **G**ynécologie et d'**O**bstétrique), zusätzliche Informationen hinsichtlich der Tumorbiologie und Prognose der Patientin geben. Eine Überexpression des *L1-CAM*-Gens ist mit einer aggressiveren Tumorbiologie und hiermit einhergehender Prognoseverschlechterung durch eine mögliche distante Metastasierung im Rezidivfall assoziiert, sodass dieser Marker als ergänzendes Kriterium Einfluss hinsichtlich einer therapeutischen Entscheidung in der Zukunft nehmen könnte [13].

Vor diesem Hintergrund ist bereits heute sehr kritisch zu erwägen, ob einer Patientin mit positivem L1-CAM-Nachweis – selbst bei Erfüllung aller anderen Voraussetzungen – ein konservatives Vorgehen angeboten werden sollte.

Bei geringstem Zweifel bezüglich des histopathologischen Befundes sollte eine Re-Hysteroskopie mit fraktionierter Re-Abrasio erfolgen.

Die Durchführung einer Becken-MRT (Magnetresonanztomografie) als Staging-Untersuchung ist notwendig, um eine mögliche Infiltration des Myometriums als wichtigsten prognostischen Marker beurteilen zu können. Dies ist deshalb von immenser Bedeutung, da Untersuchungen gezeigt haben, dass eine Fehleinschätzung mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht. Handelt es sich bei Erstdiagnose in Wirklichkeit um ein Stadium T1b statt T1a und wird diese Tatsache unterschätzt bzw. übersehen, führt dies zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtüberlebensrate von 97,5% im Stadium T1a zu 75% bei einem T1b-Stadium [14].

In der aktuellen Literatur zeigt sich, dass die MRT hinsichtlich der Detektionsrate der Infiltrationstiefe dem transvaginalen Ultraschall leicht überlegen ist [15, 16]. Durch die Anwendung beider Verfahren kann die Häufigkeit sowohl falsch-positiver als auch falsch-negativer Diagnosen reduziert werden [17].

Neben der Beurteilung einer myometranen Infiltration dient die MRT auch zum Staging bzw. Ausschluss anderer Auffälligkeiten. So können auffällige Lymphknoten detektiert und z. B. Hinweise auf ein möglicherweise synchron auftretendes Ovarialkarzinom gewonnen werden. Bei unklaren Befunden in der Bildgebung oder im Zweifelsfall sollte ergänzend eine diagnostische Laparoskopie ggf. mit Probeentnahmen zur histologischen Sicherung erfolgen.

Ein simultan auftretendes Endometrium- und Ovarialkarzinom ist häufig mit dem Lynch-Syndrom assoziiert. Das Lebenszeitrisko für eine Patientin mit einer *MLH1*- oder *MSH2*-Mutation an einem Endometriumkarzinom zu erkranken,

beträgt 40%, das Erkrankungsrisiko für das Ovarialkarzinom liegt bei 6–8% [18].

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer solchen Mutation sollte der Patientin eine humangenetische Beratung und ggf. Testung angeboten werden, um sie einem etablierten, intensivierten Früherkennungsprogramm zuführen zu können.

Die prätherapeutischen Untersuchungen einschließlich aller Staging-Maßnahmen stellen wichtige Pfeiler in der therapeutischen Planung des Endometriumkarzinoms dar. Dennoch ist es zusammenfassend wichtig zu betonen, dass auch trotz sorgfältigster Diagnostik eine exakte histologische Einstufung hinsichtlich des Gradings und insbesondere der Infiltrationstiefe letztlich nur anhand eines Hysterektomiepräparates erfolgen kann [12].

■ Konservative Therapiemöglichkeiten

Nach Diagnosesicherung und entsprechender Aufklärung der Patientin stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung. Diese können rein konservativ aus medikamentöser Therapie bestehen oder eine Kombination aus operativ-hysteroskopischer Tumorresektion und medikamentöser Therapie beinhalten. Nicht unerwähnt bleiben darf an dieser Stelle, dass die Datenlage sowohl zur Therapie selbst als auch zu der weiteren Nachsorge der Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt uneinheitlich ist. Im Folgenden sollen unterschiedliche Therapieoptionen im Einzelnen genauer beleuchtet werden.

a. Hormontherapie

Um die Wirkungsweise der medikamentösen Therapie des Endometriumkarzinoms zu verstehen, ist es sinnvoll, sich die Pathophysiologie, die der Entstehung von uterinen Neoplasien zugrunde liegt, zu veranschaulichen.

Die Endometriumhyperplasie, die eine Präkanzerose des Endometriumkarzinoms darstellt,

entsteht durch die längere oder übermäßige (wie im Falle von Adipositas) Exposition des Endometriums mit Östrogen ohne den regulierenden Effekt von Progesterin, welches einer Endometriumproliferation entgegenwirkt.

Der therapeutische Ansatz in der konservativ-medikamentösen Therapie des Endometriumkarzinoms besteht daher in der hochdosierten Gestagengabe. Zur Anwendung kommen hier Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Megestrolacetat (MA) in oraler Applikation oder die Einlage eines Levonorgestrel-IUD (intrauterine device) als lokal wirkendes Therapeutikum [19]. Uneinigkeit herrscht in der Literatur noch hinsichtlich Dosis und Dauer der Anwendung.

Interessanterweise kann der Wirkungseffekt auch bei Patientinnen eintreten, die keine Expression von Hormonrezeptoren aufweisen [10].

Die Progesterontherapie wurde erstmals 1959 von Kistner beschrieben. In einer Studie mit 6 Patientinnen zeigte er den positiven Effekt von Progesteron bei Vorliegen einer Endometriumhyperplasie oder eines Carcinoma in situ [20].

Gunderson et. al konnten in einem systematischen Review unter Einschluss von 391 Patientinnen mit Endometriumhyperplasie oder frühem endometrioidem Adenokarzinom ein Ansprechen von 77,7% auf eine Therapie mit einem Progesteronpräparat verzeichnen. Nach 39 Monaten konnte hier eine Komplettremission bei 53,2% der Patientinnen festgestellt werden. Die Patientinnen, die eine Endometriumhyperplasie aufwiesen, zeigten höhere Komplettremissionsraten (65,8%) als die Gruppe der Patientinnen mit invasivem Karzinom (48,2%). Ein Rezidiv nach initialem Ansprechen konnte bei 23,2% der Frauen mit Endometriumhyperplasie und bei 35,4% der Patientinnen mit Karzinom festgestellt werden. Ein Nichtansprechen auf die Therapie zeigten 14,4% der Hyperplasie-Patientinnen, in der Gruppe der Patientinnen mit Karzinom waren es 25,4% [21].

Hinsichtlich der unterschiedlichen Wirksamkeit einer oralen oder lokalen Applikation des Pro-

gestérons konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 gezeigt werden, dass das Levonorgestrel-IUD eine höhere Regressionsrate als die orale Progesteronapplikation bei normalgewichtigen Patientinnen erzielen konnte. Dieser Effekt konnte sich in einem Kollektiv mit übergewichtigen Patientinnen nicht bestätigen. Hier zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit beider Anwendungsformen [22].

Es lässt sich festhalten, dass die Wirksamkeit aller Präparate vergleichbar ist. Verbreitete Therapieschemata bestehen aus der oralen Applikation von MPA 200–250 mg/d oder der täglichen Einnahme von 160–200 mg MA.

Auch die Kombination aus IUD und oraler Applikation wurde in der Literatur beschrieben, ohne jedoch eindeutig eine Verbesserung der Ansprechraten zu zeigen.

Interessanterweise scheint hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit frühem Low-grade-Endometriumkarzinom kein Nachteil durch die Durchführung einer rein konservativen Therapie gegenüber einer primär operativen Intervention zu entstehen.

Greenwald et al. konnten anhand eines Patientinnenkollektivs <45 Jahre zeigen, dass sowohl hinsichtlich der erkrankungsbedingten Mortalität als auch der Gesamtmortalität keine Unterschiede zwischen einem konservativen oder primär operativen Vorgehen vorliegen [23].

b. Hysteroskopische Tumorresektion und Progesterontherapie

Der rein medikamentösen Behandlung des Endometriumkarzinoms steht die zunächst operativ-hysteroskopische Resektion eines lokal begrenzten Tumors oder einer Hyperplasie mit anschließender Progesterontherapie gegenüber.

Eine der ersten Anwendungen dieses Therapieprogramms erfolgte bei einer 30-jährigen Patientin mit Lynch-Syndrom, bei der eine hysteroskopische Polypektomie durchgeführt worden

war. Nach täglicher Einnahme von 400 mg Dehydroxyprogesteron für 3 Monate und wiederum 3-monatiger Einnahmepause trat eine erfolgreiche Schwangerschaft bei der Patientin ohne Komplikationen ein [24].

In einem Kollektiv von 14 Patientinnen mit Endometriumkarzinom FIGO-Stadium IA untersuchten Laurelli et al. den Behandlungserfolg nach hysteroskopischer Ablation des Befundes, gefolgt von einer medikamentösen Therapie mit 160 mg Levonorgestrel oral für 6 Monate oder Einlage eines Levonorgestrel-IUD mit 52 mg für 12 Monate. Im Follow-up zeigte sich bei einer Patientin ein Rezidiv nach 5 Monaten, sodass hier eine endgültige chirurgische Intervention durchgeführt werden musste. Bei einer weiteren Patientin trat eine Endometriumhyperplasie ohne Atypien auf [25].

In einer ähnlichen Studie zeigten Shan et al. bei 80% der Patientinnen sowohl mit Karzinom oder Hyperplasie des Endometriums ein Therapieansprechen nach hysteroskopischer Kürettage und Applikation von 160 mg Megestrolacetat pro Tag [26].

■ Verlaufskontrolle und onkologische Nachsorge

Im Rahmen der fertilitätserhaltenden Behandlung des frühen Endometriumkarzinoms ist die engmaschige Verlaufskontrolle und Nachsorge der Patientin von elementarer Bedeutung. Dies umfasst neben sonografischen Kontrollen auch regelmäßige histopathologische Untersuchungen des Endometriums in Form von Re-Hysteroskopien und Re-Kürettagen, um den therapeutischen Erfolg der medikamentösen Therapie zu überprüfen und die onkologische Sicherheit bestmöglich gewährleisten zu können. Aktuelle Leitlinien empfehlen hierfür ein Kontrollintervall von 3–6 Monaten [10, 19]. Zu beachten ist, dass eine erneute Hysteroskopie und Kürettage frühestens 4 Wochen nach Abschluss der medikamentösen Therapie durchgeführt werden sollte, um etwaige falsch-positive Effekte der Gestagenbehandlung am Endometrium auszuschließen.

Im Falle eines Therapieansprechens nach 6 Monaten sollte der Patientin eine zügige Realisierung des Kinderwunsches, idealerweise in enger Anbindung an ein Kinderwunschzentrum, nahegelegt werden, sodass nach Abschluss der Familienplanung der definitive Therapieschritt in Form der Hysterektomie, ggf. auch beidseitiger Adnexektomie, erfolgen kann. Haben sich die Lebensumstände der Patientin verändert und der Kinderwunsch besteht zwischenzeitlich nicht mehr, kann nach Therapieansprechen eine Erhaltungstherapie mit IUD, oralen Kontrazeptiva oder zyklischen Gestagenen angeboten werden. In einem solchen Fall sollte eine Kontrolle mittels Endometriumbiopsie alle 6 Monate erfolgen.

Bei Persistenz der Neoplasie nach 3 Monaten kann, je nach Situation, ein weiterer Behandlungszyklus erwogen werden. Besteht die Neoplasie nach 6 Monaten weiter, sollte der Patientin die endgültige Therapie mit Hysterektomie empfohlen werden.

■ Reproduktion nach konservativer Therapie des Endometriumkarzinoms

Nach Abschluss der konservativen Therapie des Endometriumkarzinoms und unauffälliger Histologie kann ein erster Konzeptionsversuch nach 3 Monaten unternommen werden [27, 28].

Bei ausbleibendem Schwangerschaftseintritt sollte rasch die Möglichkeit einer assistierten Reproduktion erwogen werden. Einige Fachgesellschaften sprechen unabhängig davon, wie bereits erwähnt, die Empfehlung zur Konsultation eines reproduktionsmedizinischen Zentrums aus, da bei den jungen Patientinnen mit Endometriumkarzinom bereits vor Erkrankungsbeginn häufig jene Risikofaktoren (wie z. B. Adipositas oder polyzystische Ovarien) vorliegen, welche eine Entstehung des Endometriumkarzinoms begünstigen, die gleichzeitig aber ihrerseits auch ohnehin eine Einschränkung der Fertilität mit sich bringen [28].

In der Literatur zeigte sich erfreulicherweise durch die assistierte Reproduktion keine erhöhte Rezidivrate des Endometriumkarzinoms [10].

Hinsichtlich der Schwangerschaftsrate nach Durchführung einer konservativen Therapie des Endometriumkarzinoms weist ein systematisches Review mit 133 Patientinnen, die einer rein medikamentösen Therapie zugeführt wurden, einen Schwangerschaftseintritt bei 53 Patientinnen (40%) auf [29].

Gallos et. al zeigten anhand eines Kollektivs von 325 Patientinnen mit konservativem Therapievorgehen, dass 28% der Patientinnen mindestens eine Lebendgeburt aufweisen konnten. Von den Frauen, die eine Schwangerschaft beabsichtigten, erzielten unter assistierter Reproduktion sogar 39% der Frauen eine Lebendgeburt, während bei Frauen mit spontaner Konzeption die Rate an Lebendgeburten mit 15% deutlich geringer war [30].

■ Ovarerhalt beim Endometriumkarzinom

Unter Berücksichtigung prognostisch günstiger Faktoren, wie dem Vorliegen eines endometrioiden histologischen Subtyps, eines G1-Gradings und eines frühen Tumorstadiums (T1a), kann bei prämenopausalen Patientinnen zur endgültigen Therapie eine Hysterektomie mit Salpingektomie unter Belassen der Ovarien erwogen werden, sofern eine familiäre Prädisposition für ein Ovarialkarzinom ausgeschlossen werden kann und die Patientin eine risikoadaptierte Aufklärung erhält [19].

Folgen einer frühzeitigen Adnexektomie wie klimakterische Beschwerden, eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und das Auftreten von Folgeerkrankungen wie Osteoporose und Alzheimer können so reduziert bzw. vermieden werden. Jia und Zhang zeigten, dass der Ovarerhalt zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom führen kann [31].

Faktoren, die das Risiko für das Vorliegen eines simultanen Ovarialkarzinoms erhöhen, umfassen neben einem Tumorstadium mit einer myometranen Infiltration >50%, dem Befall von Lymphknoten auch eine peritoneale Metastasie-

rung und intraoperativ auffällige Ovarien. Hier sollte in jedem Fall eine beidseitige Adnexektomie durchgeführt werden [32].

Sun et al. konnten in einem Review an einem Kollektiv mit 203 Patientinnen ≤ 45 Jahre und frühem Endometriumkarzinom zeigen, dass sich bei 3,9% der 169 Patientinnen, die eine Adnexektomie erhalten hatten, eine Ovarialmetastase und bei 1,5% ein synchrones Ovarialkarzinom nachweisen ließ. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung einer sorgfältigen Selektion entsprechender Patientinnen und einer gewissenhaften prätherapeutischen Diagnostik [33].

■ **Ausblick und Fazit für die Praxis**

Das fertilitätserhaltende Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom stellt für junge Frauen mit Kinderwunsch und prognostisch günstiger Tumorbilogie nach entsprechender Selektion der Patientinnen eine onkologisch sichere und praktikable Therapieoption dar.

Durch den Einsatz hochdosierter gestagenhaltiger Präparate konnten bereits vielversprechende therapeutische Ergebnisse in der Behandlung uteriner Neoplasien erzielt werden. Neben der Evaluation dieser bereits etablierten Behandlungsmethoden in prospektiv randomisiert-kontrollierten Studien mit größerem Kollektiv rückt auch die Beeinflussung des Therapieerfolgs durch ergänzende Gewichtsreduktion und Metformingabe v. a. bei adipösen Patientinnen in den Fokus aktueller wissenschaftlicher Forschung [34]. Auch der Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus nach therapierefraktärer Behandlung der atypischen Hyperplasie oder des Endometriumkarzinoms mit Progesteron ist Gegenstand klinischer Studien [35].

Durch die ergänzende Untersuchung der *L1-CAM*-Expression im Tumorgewebe könnte, im Sinne einer individualisierten Gynäkoonkologie, eine patientenspezifische Risikostratifizierung und damit eine individualisierte Therapieplanung erleichtert und weiter verbessert werden.

Aufgrund der ausgezeichneten Prognose des Endometriumkarzinoms im Frühstadium und einer Familienplanung, die sich zunehmend auf spätere Lebensjahre verlagert, werden die Möglichkeiten eines fertilitätserhaltenden Vorgehens in den kommenden Jahren verstärkt von Patientinnen nachgefragt werden.

Bei geeigneter Patientinnenselektion ist nach einer umfassenden risikoadaptierten Beratung bei guter Compliance der Patientin eine konservative Behandlung des frühen Endometriumkarzinoms in einem spezialisierten onkologischen Zentrum im Sinne eines individualisierten Vorgehens möglich.

■ **Zusammenfassung**

Das Endometriumkarzinom stellt die häufigste Tumorerkrankung der weiblichen Genitalorgane dar. Typischerweise ist das Endometriumkarzinom eine Erkrankung der postmenopausalen Patientin.

Aufgrund der Zunahme von Risikofaktoren wie z. B. Adipositas und Diabetes mellitus Typ II, die die Entstehung des Endometriumkarzinoms begünstigen, wird seit einiger Zeit ein vermehrtes Auftreten auch bei jüngeren Patientinnen beobachtet.

In diesem Patientinnenkollektiv ist die Familienplanung häufig noch nicht abgeschlossen, sodass ein konservatives, fertilitätserhaltendes Vorgehen gewünscht wird.

Um für dieses individualisierte therapeutische Vorgehen eine ausreichende onkologische Sicherheit zu gewährleisten, müssen zwingend strenge Voraussetzungen erfüllt sein. So muss eine sichere und genaue histopathologische Diagnose vorliegen, die günstige prognostische Faktoren wie eine gute Differenzierung der Tumorzellen und Hormonsensitivität aufweist. Gleichzeitig muss es sich um ein frühes Endometriumkarzinom im Stadium T1a ohne myometrane Infiltration handeln.

Therapeutisch kommen hochdosierte Gestagene in oraler Applikation oder als lokal wirksames IUD (intrauterine device) zur Anwendung. Dies kann gegebenenfalls zusätzlich noch durch eine hysteroskopische Tumorresektion ergänzt werden.

Elementare Bestandteile dieses Vorgehens umfassen eine engmaschige Nachsorge und eine gute Compliance der Patientin. Zur raschen Realisierung des Kinderwunsches wird zudem die frühe Anbindung an ein Reproduktionszentrum empfohlen.

Auch bei unauffälliger Nachsorge wird im Verlauf, nach abgeschlossener Familienplanung, die komplettierende operative Therapie in Form der Hysterektomie, ggf. auch Adnexektomie, empfohlen.

Steinmacher S, Brucker SY, Taran FA,
Kommos S, Andress J:
Fertility preserving management of early
endometrial cancer

Summary: Endometrial cancer is rated as the most common gynecologic cancer. Typically it occurs in postmenopausal women.

As the risk factors, that may favor the occurrence of endometrial cancer, have increased over time, it is nowadays also more frequently seen in younger, premenopausal patients.

Hence, in this patient group of reproductive age, conservative fertility preserving treatment options are preferred.

In order to provide sufficient therapeutic safety, only women with stage I endometrial carcinoma without myometrial invasion and with well-differentiated tumor cells are eligible.

The conservative management of the early endometrial cancer consists of high dosage progestational agents provided as oral application or as IUD (intrauterine device).

Additionally, hysteroscopic resection of the tumor can be performed.

Indispensable requirements in order to perform conservative management include regular and stringent follow-up and good patient compliance.

Nevertheless, hysterectomy should be performed after completion of family planning.

Keywords: early endometrial cancer – fertility-sparing – conservative – progestin

Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Aufl. Berlin; 2017. (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 16.01.2019.
2. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014; 6: 691–701.
3. Nagle CM, Marquart L, Bain CJ, O'Brien S, Lahmann PH, Quinn M, et al. Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2717–2726.
4. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 397–412.
5. Staff S, Aaltonen M, Huhtala H, Pylvänäinen K, Mecklin JP, Mäenpää J. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 2016; 115: 375–381.
6. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 748–758.
7. Navarria I, Usel M, Rapiti E, Neyroud-Caspar I, Pelte MF, Bouchardy C, et al. Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol* 2009; 114: 448–451.
8. Silverberg SG, Makowski EL, Roche WD. Endometrial carcinoma in women under 40 years of age: comparison of

- cases in oral contraceptive users and non-users. *Cancer* 1977; 39: 592–598.
9. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699–704.
 10. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1258–1265.
 11. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 105–108.
 12. Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 308–313.
 13. Kommos F, Kommos F, Grevenkamp F, Bunz AK, Taran FA, Fend F, et al. L1CAM: amending the „low-risk“ category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 255–262.
 14. Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Ananth CV, et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 669.e1–669.e13.
 15. Eriksson LS, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 476–482.
 16. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1327–1338.
 17. Rodríguez-Trujillo A, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, Martí C, Buñesch L, Nicolau C, et al. Preoperative Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer by 3D Ultrasound and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: A Comparative Study. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1105–1110.
 18. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 2013; 12: 273–277.
 19. AWMF, DKG, DKH, Hrsg. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. AWMF-Registernummer 032/034-0L; Version 1.0, April 2018. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0340LL_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf). Zugegriffen: 16.01.2019.
 20. Kistner RW. Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer* 1959; 12: 1106–1122.
 21. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477–482.
 22. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1322–1329.
 23. Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer* 2017; 123: 1545–1554.
 24. Sparac V, Ujević B, Ujević M, Pagon-Belina Z, Marton U. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 442–445.
 25. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Gregg S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 43–46.
 26. Shan BE, Ren YL, Sun JM, Tu XY, Jiang ZX, Ju XZ, et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1115–1123.
 27. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005; 112: 317–320.
 28. Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, et al. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 2.
 29. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: S101–104.
 30. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. 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.
 31. Jia P, Zhang Y. Ovarian preservation improves overall survival in young patients with early-stage endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 59940–59949.

32. Chen J, Wang R, Zhang B, Lin X, Wei J, Jia Y, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 460.e1–460.e13.
33. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100: 782–787.
34. Hawkes AL, Quinn M, GebSKI V, Armes J, Brennan D, Janda M, et al. Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device ± metformin ± weight loss in endometrial cancer (feMME) trial. *Contemp Clin Trials* 2014; 39: 14–21.
35. Westin S; MD Anderson Cancer Center. Phase II Study of Intrauterine Device (IUD) Alone or in Combination With Everolimus in Endometrial Cancer. NCT02397083.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Jürgen Andress, MHBA
Department für Frauengesundheit
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstraße 7
72076 Tübingen

juergen.andress@med.uni-tuebingen.de