

Pathologie 2016 · 37:549–556
DOI 10.1007/s00292-016-0243-z
Online publiziert: 18. Oktober 2016
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Redaktion
H.A. Baba, Essen



S. F. Lax¹ · K. F. Tamussino² · P. F. Lang³

¹ Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz, Graz, Österreich

² Klinische Abteilung für Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, LKH-Universitätsklinikum Graz, Graz, Österreich

³ Gynäkologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich

Metastasierung von Malignomen des Uterus und therapeutische Konsequenzen

Hintergrund

Das Tumorstadium nach den Regeln von FIGO bzw. UICC, der histopathologische Tumortyp und der Differenzierungsgrad stellen ganz wesentliche Eckpunkte für das therapeutische Vorgehen bei Uterusmalignomen dar und haben zudem eine starke prognostische Aussagekraft [12]. Das Tumorstadium reflektiert u. a. das Ausmaß der lokoregionären Ausbreitung sowie der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Die metastatische Ausbreitung von Malignomen des Uterus erfordert eine differenzierte Betrachtungsweise. Grundsätzlich gilt, dass sich Karzinome primär eher lymphogen und Sarkome primär eher hämatogen ausbreiten. Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren) breiten sich lymphogen und hämatogen aus. FIGO und UICC tragen dieser differenzierten Biologie der Uterusmalignome Rechnung, indem sie für die einzelnen Tumorgruppen unterschiedliche Stagingssysteme erstellt haben [46]. In der jüngeren Vergangenheit wurden neue, teils histomorphologische, teils molekulare Parameter für die Vorhersage von Metastasen entdeckt und validiert. Dieser Artikel versucht einen Überblick über die Metastasierungswege der Uterusmalignome und deren therapeutische Folgen zu geben, wobei aufgrund

der praktischen Bedeutung ein Schwerpunkt auf dem Endometriumkarzinom liegt. Daneben sollen auch prognostische und für die Metastasierung prädiktive Parameter diskutiert werden, wobei aber keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Endometriumkarzinom

Ausbreitung

Die Ausbreitung des Endometriumkarzinoms erfolgt lokal in das Myometrium, in die Cervix uteri, die Adnexe und lymphogen in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Pelvine Lymphknotenmetastasen finden sich bei bis zu 50 % der Endometriumkarzinome, wobei die Häufigkeit ganz wesentlich von den Eigenschaften des Tumors (Typ, histopathologischer Differenzierungsgrad, Eindringtiefe in das Myometrium, Infiltrationsmuster etc.) abhängt [19, 33, 42]. Eine primäre Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten unter Umgehung der pelvinen Lymphknoten ist selten. Eine Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten, welche nicht zu den regionären Lymphknoten gezählt werden, ist äußerst ungewöhnlich und wäre laut UICC/FIGO als Fernmetastase einzustufen. Metastasen in paraaortalen Lymphknoten finden sich bei 7–8 % der Endometriumkarzinome bzw. etwa 30 % der Endometriumkarzinome mit positiven pelvinen Lymphknoten. Drei Viertel der paraaortalen Lymphknotenmetasta-

sen sind kranial der A. mesenterica inferior lokalisiert. Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten sind mit einem hohen Tumorstadium, mit einem schlechten histologischen Differenzierungsgrad, einer tiefen myometranen Invasion, einer Infiltration der Zervixwand, „lymphovascular space involvement“ (LSVI) sowie Metastasen in pelvinen Lymphknoten assoziiert und gehen typischerweise mit einer ungünstigen Prognose einher. Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (Abb. 1a, b) erbringt daher wertvolle prognostische Informationen, ein therapeutischer Benefit ist jedoch laut prospektiven randomisierten Studien nicht gegeben [7, 30].

In der Vergangenheit wurden in einzelnen Zentren z. T. die pelvinen Lymphknoten zum intraoperativen Gefrierschnitt eingesandt und mit hohem Aufwand bearbeitet. Aufgrund einer unbefriedigenden Trefferquote und der Tatsache, dass Metastasen nicht mit der Lymphknotengröße einhergingen, wurde dieses Vorgehen z. T. wieder verlassen [38]. Ein effizienteres Vorgehen beschränkt die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung auf die Feststellung der Tiefe der Myometrium-invasion bzw. einer Zervixwandinfiltration und, sofern nicht bereits mittels Abrasio diagnostiziert, des Karzinomtyps. Bei allen Typ-2-Karzinomen sowie schlecht differenzierten Typ-1-Karzinomen sollte, sofern der Zustand der Patientin es zulässt, primär eine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Im Falle von Low-grade-Typ-

Das Manuskript basiert auf einem Vortrag von S. F. Lax im Rahmen der 99. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Frankfurt/Main am 30.05.2015.



a

Station	Lymphknoten	SS	makroskopisch susp.
1	iliaca externa dext.	SS	
2	iliaca communis dext subaortal	SS	
3	praesacral dext.	SS	
4	obt.dext.oberh.N.obt	SS	
5	obt.dext.unterh.N.obt	SS	
6	iliaca ext.lat.dext.	SS	
	iliaca communis lat.dext		
15	Wachstum d. Scheide		
7	iliaca externa sin.	SS	
8	iliaca communis sin	SS	
9	praesacral sin.	SS	
10	obt.sin.oberh.N.obt		
11	obt sin.unterh.N.obt		
12	iliaca ext.lat.sin		
13	iliaca communis lat.sin		
14	Uterus		
	praecaval		
	paracaval		
	retrocaval		
	praeaoartic		
	paraoartic		
	retroaoartic		
	intercavoartic		
	lig.inf.pelv.dext		
	lig.inf.pelv.sin		

b

Abb. 1 ▲ Präparate einer systematischen pelvinen Lymphadenektomie werden in getrennten Gefäßen eingesandt (a). Ein spezielles Formblatt dient zur standardisierten Dokumentation (b)

1-Karzinomen (FIGO G1 und G2) beschränkt sich die Lymphadenektomie auf Fälle mit tieferer Myometriuminvasion und Zervixwandinfiltration.

Lymphknotenmetastasen

Als prädiktive Faktoren für Lymphknotenmetastasen gelten beim Endometriumkarzinom der histopathologische Typ, der histopathologische Differenzierungsgrad, die Tiefe der Myometriuminvasion, die Invasion von Lymphgefäßen (LVSI) sowie das Wachstumsmuster aus zystischen, elongierten und fragmentierten Drüsen („microcystic elongated fragmented“ [MELF]; ■ Abb. 2a, b; [45]). Für LVSI gibt es Hinweise auf eine Vorhersage von Lymphknotenmetastasen, allerdings bestehen Probleme bzgl. Klassifikation und Reproduzierbarkeit [10]. Daher wurde eine Graduierung des LVSI nach der Ausdehnung bzw. dem Ausmaß (fokal vs. ausgedehnt) vorgeschlagen. Eine Unterstützung der LVSI-Diagnostik mithilfe der Immunhistochemie, in erster Linie mit Antikörpern gegen D2-40 (Podoplanin), hat sich bis dato nicht durchgesetzt, obwohl die Bestimmung der LVSI mittels Immunhistochemie gegenüber der HE-Färbung genauer zu sein scheint [32]. LVSI wird bei gut differenzierten endometrioiden Karzinomen mit niedrigem Stadium auch als prognostischer Parameter erachtet [33].

Unter MELF versteht man ein bestimmtes Infiltrationsmuster, das durch Ausbildung zystischer, elongierter und fragmentierter Drüsen charakterisiert ist. MELF geht häufig mit LVSI und Lymphknotenmetastasen einher [21].

Histopathologischer Typ

Auch der histopathologische Typ beeinflusst das Entstehen von Lymphgefäßbrüchen und Lymphknotenmetastasen. Seröse und klarzellige Karzinome gehen häufiger mit Lymphknotenmetastasen einher als endometrioiden Karzinome [36, 42]. Unter den endometrioiden Karzinomen ist ein schlechter Differenzierungsgrad (FIGO G3) häufiger mit Lymphknotenmetastasen assoziiert als ein guter oder mäßiger Differenzie-

S. F. Lax · K. F. Tamussino · P. F. Lang

Metastasierung von Malignomen des Uterus und therapeutische Konsequenzen

Zusammenfassung

Die Metastasierung von Malignomen des Uterus kann lymphogen, hämatogen oder per continuitatem erfolgen. Karzinome des Corpus und der Cervix uteri metastasieren lymphogen in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Beim Endometriumkarzinom sind die Tiefe der Myometriuminvasion, das Auftreten von Lymphgefäßinbrüchen („lymphovascular space involvement“, LVSI) und ein sogenanntes Microcystic-elongated-fragmented (MELF)-Muster prädiktiv für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Eine Sentinellymphknotenbiopsie ist für das klinische Stadium I des Endometriumkarzinoms und frühe Stadien des Zervixkarzinoms möglich, aber noch nicht Routine. LVSI ist auch prädiktiv für das Auftreten von

Fernmetastasen. Die hämatogene Ausbreitung des Endometriumkarzinoms hängt vom histologischen Typ ab. Endometrioid und klarzellige Karzinome metastasieren in Lungen, Knochen, Leber und Gehirn und manifestieren sich selten als klinisch unauffällige solitäre Metastasen. Seröse Karzinome zeigen hingegen typischerweise eine ausgedehnte peritoneale Metastasierung. Die Überexpression von p53, p16 und L1CAM scheint prädiktiv für einen ungünstigen Verlauf, geht aber gleichzeitig mit dem prognostisch ungünstigen serösen Tumortyp einher. Die lymphogene Metastasierung der Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri hängt stark vom Tumolvolumen ab und ist daher in mikroinvasiven Karzinomen

gering. Fernmetastasen treten bevorzugt in Lungen, Leber, Knochen und Gehirn auf. In den gut differenzierten Adenokarzinomen der Zervix beeinflusst das Infiltrationsmuster des Tumors unabhängig von Tumorgöße und Invasionstiefe das Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Mesenchymale Uterustumoren metastasieren bevorzugt hämatogen, Karzinosarkome dagegen lymphogen und hämatogen, die Lymphknotenmetastasen können einen rein epithelialen Phänotyp aufweisen.

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinom · Zervixkarzinom · Uterusmalignome · Metastasen · Prognostische Faktoren

Metastatic mechanisms of uterine malignancies and therapeutic consequences

Abstract

Malignancies of the uterus metastasize by direct invasion of neighboring structures, lymphatically or hematogenously. Endometrial and cervical cancers lymphatically spread to the pelvic and para-aortic lymph nodes. For endometrial cancer the depth of myometrial invasion, lymphovascular space involvement (LVSI) and a microcystic, elongated and fragmented (MELF) glandular invasion pattern are predictors for lymph node metastases. Metastases to the pelvic lymph nodes occur in approximately 10 % of endometrial cancer patients and in 30 % of these cases the para-aortic lymph nodes are also involved. Sentinel lymph node biopsy is possible for clinical stage I endometrial cancer and early stages of cervical cancer but is not yet routine. The presence of LVSI is

considered to be the strongest predictor of distant metastases, particularly if assessed by immunohistochemistry with antibodies against factor VIII-related antigen or CD31. Endometrioid and clear cell carcinomas can hematogenously metastasize to the lungs, bones, liver and brain and can rarely be manifested as a solitary metastasis. In contrast, serous carcinomas can show extensive peritoneal spread. To date molecular biomarkers cannot predict the occurrence of distant metastasis. Overexpression of P53, p16 and L1CAM have been identified as negative prognostic factors and are associated with the prognostically unfavorable serous tumor type. The metastatic spread of squamous cell cervical cancer is strongly associated with tumor volume. Microinvasive

carcinomas have a very low rate of parametrial and lymph node involvement and do not require radical hysterectomy. In contrast, lymph node metastases occur in up to 50 % of bulky stages IB and II cervical cancers. Distant metastases can occur in the lungs, liver, bones and brain. Molecular biomarkers have not been shown to predict metastatic spread. In well-differentiated adenocarcinoma of the cervix the pattern of invasion is strongly predictive for the presence of lymph node metastases, irrespective of tumor size and depth of invasion.

Keywords

Endometrial cancer · Cervical cancer · Uterine malignancies · Metastasis · Prognostic factors

rungsgrad (FIGO G1 und G2). Bezüglich der lymphogenen Metastasierung der myoinvasiven villoglandulären Variante des endometrioiden Karzinoms gibt es diskrepante Daten in der Literatur [29], wobei eine große Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) die erhöhte Rate an Lymphgefäßinbrüchen und Lymphknotenmetastasen nicht bestätigen konnte [47].

Therapeutische Strategie

Für die Planung der therapeutischen Strategie ist beim Endometriumkarzinom die exakte Tumortypisierung am Abradatmaterial unter Einbeziehung der Immunhistochemie von enormer Bedeutung [27]. Molekulare Parameter für die Voraussage von Lymphknotenmetastasen sind nicht etabliert, allerdings gibt es eine prognostische Aussage einzelner Marker. Ein ungünstiger prognostischer Verlauf ist insbesondere bei einer kom-

binierten Überexpression von p53 und p16 beschrieben [18] sowie für L1CAM-Positivität (Infobox 1 [48]). Das The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekt hat für das Endometriumkarzinom eine molekulare Klassifikation mit prognostisch relevanten Gruppen hervorgebracht [11]. Dabei konnte eine molekulare Veränderung gefunden werden, die paradoxerweise mit einer exzellenten Prognose assoziiert ist, nämlich Mutationen im Polymerase-E-Gen. Polymerase-E-mutierte Tumoren zeigen eine ungewöhn-

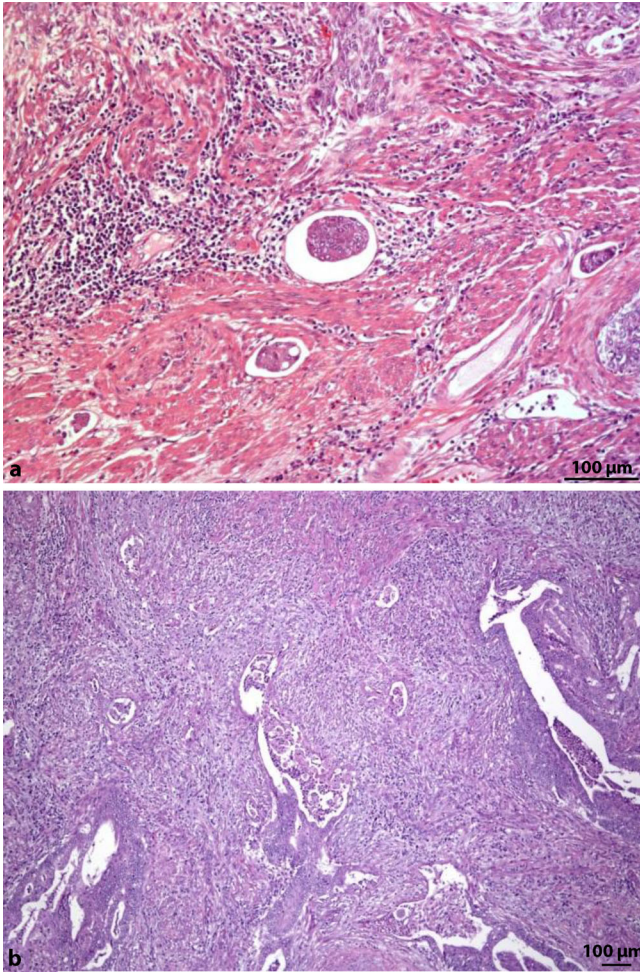


Abb. 2 ◀ Mehrere Lymphgefäß-
eintritte („lympho-
vascular space in-
volvement“, LVI)
innerhalb eines Ge-
sichtsfeldes bei ei-
nem schlecht diffe-
renzierten Adeno-
karzinom (a). Histolo-
gisches Bild mit mi-
krozystischen, elon-
gierten und fragmen-
tierten („microcystic
elongated and fragmen-
ted“, MELF) Drüsen
bei einem gut diffe-
renzierten endome-
trioiden Adenokar-
zinom (b)

Infobox 1 Begünstigende
Faktoren für die Metastasierung
von Endometriumkarzinomen

- LVI
- MELF
- Starke diffuse Immunreaktivität für p16
- Starke diffuse Immunreaktivität oder
Negativität für TP53
- Diffuse L1CAM-Immunreaktivität

Sentinellymphknotenbiopsie

Therapeutisch gibt es neben einer systematischen Lymphadenektomie auch die Möglichkeit einer selektiven Entfernung von Lymphknoten bzw. Lymphknotenstationen (sogenanntes Lymphknoten-sampling) und die Sentinellymphknoten(SLN)-Biopsie. In den letzten Jahren geriet der therapeutische Wert der systematischen Lymphadenektomie zunehmend in die Diskussion, insbesondere im Stadium I [9, 30]. Die systematische Lymphadenektomie scheint nur bei Karzinomen mit einem hohen Metastasierungsrisiko die Prognose zu verbessern [4]. Eine systematische Lymphadenektomie scheint aber nur in Kombination mit einer adjuvanten Bestrahlung bzw. Chemotherapie therapeutischen Nutzen zu besitzen. Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist sehr stark regionalen Unterschieden ausgesetzt und auch durch Schulmeinungen beeinflusst. Die in Vorbereitung befindlichen S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft sollen eine stärkere Vereinheitlichung des Vorgehens bringen.

Anwendungsspektrum

Die Sentinellymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom wurde an einzelnen amerikanischen Zentren (z. B. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) und in europäischen Zentren entwickelt [3, 6, 24]. Als Rationale wird angeführt, dass 80–90 % der Endometriumkarzinome im Stadium I diagnostiziert werden, welches mit einer Rate von nur 10–15 % Lymphknotenmetastasen einhergeht. Andererseits kommt es in 15 % der in der Kürettage als G1 klassifizierten Endometriumkarzinome

lich hohe Anzahl kleinster Mutationen, dieser Zustand des Genoms wird als ultramutiert bezeichnet. Daten hinsichtlich der lymphogenen Metastasierung bestehen aber nicht, nur bzgl. der Rezidivrate [22].

Rezidive und Fernmetastasen

Rezidive von Endometriumkarzinomen finden sich typischerweise im Becken, insbesondere bei fehlender Lymphadenektomie auch in den pelvinen und paraortalen Lymphknoten sowie im Bereich des Peritoneums und der Scheide. Rezidive in Form von Metastasen finden sich typischerweise in den Lungen. Atypische Lokalisationen von Metastasen, v. a. bei nichtendometrioiden Tumoren, sind die extrapelvinen Lymphknoten, Gehirn, Knochen, Leber, die Nebennieren, Milz, Haut und Weichgewebe [26]. Metastasen können selten solitär und als Erstmanifestation ohne we-

sentliche klinische Symptomatik auftreten [37]. Ohne Kenntnis des Primärtumors können diese Metastasen aber auch ein diagnostisches Problem darstellen, für dessen Lösung die Anwendung immunhistochemischer Untersuchungen hilfreich ist (■ Tab. 1). Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass kein Marker eine 100 %ige Spezifität aufweist und Überlappungen des Reaktionsmusters zwischen unterschiedlichen Tumoren vorkommen. Daher müssen Klinik und Bildgebung bei der Diagnosestellung mit einbezogen werden. Metastasen in den inguinalen und intraperitonealen Lymphknoten sowie Netzmetastasen werden laut FIGO/UICC wie Fernmetastasen klassifiziert, sind aber Ausdruck einer regionalen Ausbreitung [28] und gehen mit einer ungünstigeren Prognose einher [34]. Fernmetastasen stellen oft ein therapeutisches Problem dar, können aber mit einem Langzeitüberleben einhergehen.

Tab. 1 Differenzialdiagnose metastatischer Adenokarzinome des Endometriums

Histologischer Typ	Wesentliche Marker	Wesentliche Differenzialdiagnosen
Endometrioid	ER+/+++ , PR-/+++ , PTEN-/+, PAX 8+++ , CK7+++ , CDX2-	Kolorektales Karzinom (CK7-, CK20+++ , CDX2+++), pulmonales Adenokarzinom (TTF1++)
Muzinös	ER++/+++ , PR+/+++ , PTEN-/+, Pax 8+++ , CK7+++ , cdx2-	Kolorektales Karzinom, muzinöses Ovarialkarzinom (CK7++ , CK20-/++ , CDX2+/+++), muzinöses Adenokarzinom Lunge (TTF1-)
Serös	ER+, PR+, WT1-, PAX 8+++ , CK7+++	Ovarial-/Tubenkarzinom (WT1+)
Klarzellig	ER-/+, PR-/+, HNF1β++ , Napsin A++ , Racemase++ , ARID1A-/+, PAX 8+++ , CK7+++	Nierenzellkarzinom (ähnliches IHC-Profil, nur CK7 oft-/+)

ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor, PTEN „phosphatase and tensin homolog“, PAX „paired box protein“, CK Zytokeratin, TTF1 thyroider Transkriptionsfaktor 1, WT1 Wilms-Tumor-Protein, IHC immunhistochemisch, HNF1β „hepatocyte nuclear factor 1β“, ARID1A „AT-rich interactive domain 1A“

nach Durchführung der Hysterektomie zu einer Erhöhung des Tumorstadiums bzw. des Differenzierungsgrades. Ziele der SLN-Biopsie sind die Vermeidung sowohl einer Über- als auch Untertherapie sowie der Nebenwirkungen einer systematischen Lymphadenektomie wie beispielsweise Lymphödem und Neuropathien.

Die SLN-Biopsie hat sich in den letzten 15 Jahren in anderen Bereichen der chirurgischen Onkologie wie beim malignen Melanom, beim Mammakarzinom aber auch beim Vulvakarzinom zu einem therapeutischen Standard entwickelt [20, 49]. Im Uterus erfolgt typischerweise die Injektion von Farbstoffen bzw. Tracern im Bereich der Zervix. Die häufigsten Drainagewege führen nach medial zu den externen iliakalen Lymphknoten, nach ventral zu den hypogastrischen Lymphknoten und zu den Lymphknoten in der Obturatoriusgrube. Die Lymphbahnen

überqueren dabei das Lig. umbilicale [1]. Seltener sind die Lymphknoten an der Iliaca communis sowie die präsakralen Lymphknoten betroffen, insbesondere wenn die Lymphbahnen nicht das Lig. umbilicale überkreuzen, sondern entlang des Mesoureters verlaufen. In der Entwicklung der SLN-Biopsie beim Endometriumkarzinom sind ähnliche Probleme wie bei anderen Organen aufgetreten, die mit Variationen der Technik und Erfahrung der Operateure zwischen den einzelnen Studien und mit der kleinen Fallzahl der meisten Studien zu tun haben.

Pathologische Aufarbeitung

Auch für die Aufarbeitung der Pathologie fehlt eine international vergleichbare Standardisierung. Hierzu zählen z. B. die Anzahl der anzufertigenden Schnittstufen, partielle oder komplette Aufarbeitung mittels Serienschnitten

und ergänzende immunhistochemische Untersuchungen. Molekulare Tests wie bei der Mamma (z. B. OSNA) wurden für das Endometriumkarzinom bis dato nicht entwickelt. Die SLN-Biopsie führt generell zu einer genaueren Aufarbeitung von Lymphknoten, die wiederum zu einer größeren Anzahl von Metastasen führt. So wurden sämtliche SLN-Metastasen bei Karzinomen ohne myometrische Invasion bzw. Invasion in die innere Myometriumphälfte (pT1a) sowie ein Drittel der SLN-Metastasen bei Karzinomen mit Invasion in die äußere Myometriumphälfte (pT1b) mithilfe eines sogenannten Ultrastagings durch 2 zusätzliche Schnittstufen im Abstand von 50 µm und ergänzende Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Zytokeratine nachgewiesen (z. B. AE1/AE3 [2, 25]).

Zervixkarzinom

Karzinome der Cervix uteri, insbesondere das Plattenepithelkarzinom, breiten sich typischerweise in die Parametrien und die Vagina aus. Neben der direkten Infiltration in das parametrische Weichgewebe ist die Ausbreitung in Lymphgefäßen und die Einbeziehung parametrischer Lymphknoten von Bedeutung [8]. Letztere stellen quasi vorgeschobene Lymphknotenstationen zu den regionären pelvinen Lymphknoten dar. Das von Wertheim ursprünglich entwickelte Konzept der Entfernung des Tumors und seiner Abflussbahnen war bahnbrechend für die operative Therapie des Zervixkarzinoms im Speziellen und maligner Tumoren im Allgemeinen. Wie beim Endometriumkarzinom sind ein Überspringen der pelvinen Lymph-

Hier steht eine Anzeige.



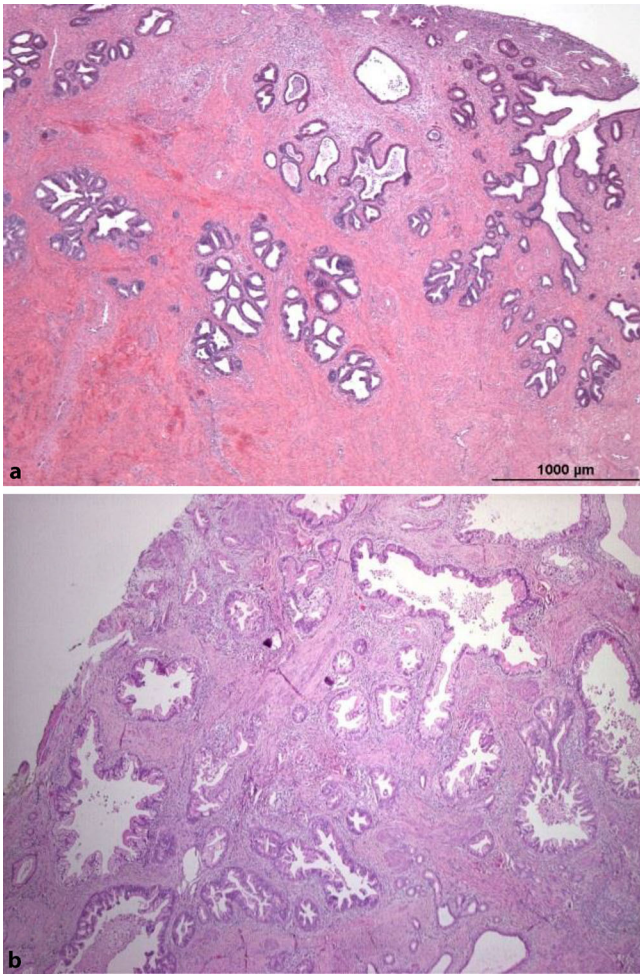


Abb. 3 ◀ Gut differenziertes Adenokarzinom der Cervix uteri mit einem expansiven (a) und einem infiltrativen (b) Wachstumsmuster, entsprechend Silva A (a) und Silva C (b)

knoten und eine direkte Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten beim Zervixkarzinom ungewöhnlich [8].

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der pelvinen Lymphknoten hat eine Vorhersagekraft von 84 % für Metastasen und korreliert mit der Lymphknotengröße, ist aber zeitlich aufwendig und ressourcenintensiv [41]. Wesentliche Prädiktoren für die Lymphknotenmetastasen sind das FIGO-Stadium, das Tumolvolumen und das Vorhandensein von LSVI.

Invasionsmuster

Beim weniger häufigen Adenokarzinom, insbesondere beim gut und mäßig differenzierten Typ des üblichen endozervikalen Adenokarzinoms, spielt das Invasionsmuster eine ganz wesentliche Rolle für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Dies konnte in den letzten Jahren durch eine Multicenterstudie deut-

lich untermauert werden. Beim invasiven Adenokarzinom werden 3 wesentliche Infiltrationsmuster unterschieden, von denen nur ein deutlich infiltratives Muster (sogenanntes Muster C) mit einer signifikanten Rate an Lymphknotenmetastasen einhergeht (ca. 24 %), wohingegen beim Muster A und B (0 bzw. 4,4 %) Lymphknotenmetastasen sehr selten sind (▣ **Abb. 3a, b**; [16]). Daher scheint beim Adenokarzinom das Infiltrationsmuster für das therapeutische Prozedere, insbesondere für die Indikation zur Lymphadenektomie, eine ganz wesentliche Rolle zu spielen, ist aber derzeit noch nicht Bestandteil der Empfehlungen und Leitlinien.

SLN-Biopsie

Die SLN-Biopsie entwickelt sich zunehmend zu einer Option für die frühen Stadien des Zervixkarzinoms (inklusive IB1/pT1b1), bei denen Lymphkno-

tenmetastasen eine Häufigkeit von bis zu 20 % aufweisen [14, 15, 23, 31]. Ein pathologisches Ultrastaging mit Anfertigung von Stufenserien bringt wesentliche Informationen durch die Entdeckung von Mikrometastasen, die wahrscheinlich prognostische Bedeutung besitzen [13]. Die Erfahrungen beim Endometriumphkarzinom sind aber weitaus valider [43]. Erfahrungen für Adenokarzinome der Zervix liegen nicht vor.

Mesenchymale und gemischte Uterustumoren

Maligne mesenchymale Uterustumoren, wie Leiomyosarkome und andere Sarkome, zeigen typischerweise eine hämatogene Metastasierung, die entsprechend der anatomischen Lokalisation dem Cava-inferior-Typ entspricht und primär zu Absiedelungen in den Lungen führt [5]. Lymphogene Metastasen kommen bei Leiomyosarkomen und speziell bei Low-grade-Stromasarkomen des Endometriums vor. Diese breiten sich z. T. in Lymphgefäßen aus und metastasieren in bis zu einem Drittel der Fälle auch in Lymphknoten [17, 39]. Dennoch hat sich durch eine Lymphadenektomie kein Überlebensvorteil gezeigt, möglicherweise waren in größeren Studien auch High-grade-Sarkome inkludiert. Höhere Raten an Lymphknotenmetastasen sind meist mit einer diffusen intraperitonealen Metastasierung vergesellschaftet. Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren) zeigen hingegen einen Metastasierungsmodus wie Karzinome, indem sie sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren. Lymphknotenmetastasen kommen in 14 % aller Karzinosarkome vor, eine Lymphadenektomie scheint die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven zu reduzieren und ist deshalb von prognostischer Bedeutung [35]. Eine SLN-Biopsie scheint auf Basis geringer Daten keinen Überlebensnachteil zu liefern [40]. Die Lymphknotenmetastasen der Karzinosarkome zeigen wesentlich häufiger einen rein epithelialen als einen gemischten Phänotyp, was zu diagnostischen Problemen führen kann [44].

Fazit für die Praxis

- **Endometriumkarzinom:** Lymphknotenmetastasen hängen vom histologischen Typ, Differenzierungsgrad, Tiefe der Myometriuminvasion und LVSI ab. Die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie ist derzeit in Diskussion, die SLN-Biopsie wird evaluiert und entwickelt sich zu einem zukünftigen Standard.
- Bei **Plattenepithelkarzinomen der Zervix** beeinflussen das FIGO-Stadium, das Tumolvolumen und LSVI das Auftreten von Lymphknotenmetastasen.
- Bei gut und mäßig differenzierten **Adenokarzinomen der Zervix** spielt das Infiltrationsmuster eine wesentliche Rolle.
- **Sarkome des Uterus** metastasieren primär und bevorzugt hämatogen mit Ausnahme der Low-grade-Stromasarkome des Endometriums, die auch lymphogen metastasieren können.
- **Karzinom Sarkome** zeigen eine Metastasierung wie Karzinome und können in den Lymphknotenmetastasen einen rein epithelialen Phänotyp aufweisen.

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. Dr. S. F. Lax

Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz
Göstingerstrasse 22, 8020 Graz, Österreich
sigurd.lax@kages.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. F. Lax, K. F. Tamussino, P. F. Lang geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

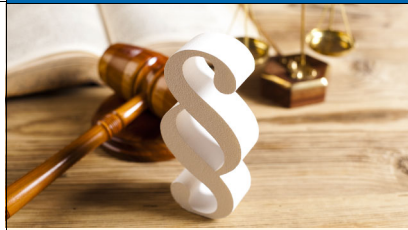
Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle

ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abu-Rustum NR (2013) The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 20:353–354
2. Abu-Rustum NR (2014) Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 12:288–297
3. Abu-Rustum NR (2014) Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res* 40:327–334
4. Alhilli MM, Mariani A (2013) The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 18:193–199
5. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al (2009) Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10:1188–1198
6. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F et al (2011) Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: the standardized multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 12:469–476
7. Barton DP, Naik R, Herod J (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19:1465
8. Benedetti Panici P, Basile S, Angioli R (2009) Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol* 113:284–290
9. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al (2016) Management of endometrial cancer: issues and controversies. *Eur J Gynaecol Oncol* 37:6–12
10. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL et al (2015) Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 51:1742–1750
11. Cancer Genome Atlas Research N, Research N, Kandoth C, Schultz N et al (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497:67–73
12. Carcangiu ML, Herrington S, Kurman RJ et al (Hrsg) (2014) *Tumours of the female genital organs*. IARC Press, Lyon
13. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L et al (2012) Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 127:462–466
14. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L et al (2012) Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 124:496–501
15. Cormier B, Diaz JP, Shih K et al (2011) Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 122:275–280
16. Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ et al (2013) Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 32:592–601
17. Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP et al (2011) Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 121:319–322
18. Engelsens IB, Stefansson I, Akslen LA et al (2006) Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 195:979–986
19. Euscher E, Fox P, Bassett R et al (2013) The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 37:1728–1736
20. Hauspy J, Beiner M, Harley I et al (2007) Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105:285–290
21. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD (2014) Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 33:127–134
22. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA et al (2015) Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 28:505–514
23. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR et al (2014) Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 133:274–277
24. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH et al (2011) Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 123:522–527
25. Kim CH, Soslow RA, Park KJ et al (2013) Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 23:964–970
26. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J et al (2013) Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 13:113–122
27. Lax SF (2016) Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologe*. doi:10.1007/s00292-016-0230-4
28. Lax SF, Petru E, Holzer E et al (1998) Mesenteric and mesocolic lymph node metastases from ovarian carcinoma: A clinicopathologic analysis. *Int J Gynecol Cancer* 8(2):119–123
29. Malpica A (2016) How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 29(Suppl 1):S29–S44
30. Marchetti C, Di Donato V, Benedetti Panici P (2012) From the tailoring of adjuvant treatment to the tailoring of pelvic and aortic lymphadenectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 22:710–711
31. Marnitz S, Kohler C, Bongardt S et al (2006) Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103:35–44
32. Miyakuni Y, Matsumoto T, Arakawa A et al (2008) Lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is a predictor of nodal metastasis in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Pathol Int* 58:471–476
33. Morice P, Leary A, Creutzberg C et al (2016) Endometrial cancer. *Lancet* 387:1094–1108
34. Mourton SM, Chi DS, Sonoda Y et al (2006) Mesorectal lymph node involvement and prognostic implications at total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 100:533–536
35. Nemani D, Mitra N, Guo M et al (2008) Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation



- therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 111:82–88
36. Olawaiye AB, Boruta DM 2nd (2009) Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 113:277–283
 37. Petru E, Malleier M, Lax S et al (1995) Solitary metastasis in the tarsus preceding the diagnosis of primary endometrial cancer. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 16:387–391
 38. Pristauz G, Bader AA, Regitnig P et al (2009) How accurate is frozen section histology of pelvic lymph nodes in patients with endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 115:12–17
 39. Riopel J, Plante M, Renaud MC et al (2005) Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 96:402–406
 40. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q et al (2016) Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 23:196–202
 41. Scholz HS, Lax SF, Benedicic C et al (2003) Accuracy of frozen section examination of pelvic lymph nodes in patients with FIGO stage IB1 to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90:605–609
 42. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ et al (2003) Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 91:463–469
 43. Smith B, Backes F (2015) The role of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer. *J Surg Oncol* 112:753–760
 44. Sreenan JJ, Hart WR (1995) Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 19:666–674
 45. Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC et al (2009) MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology* 41:454–459
 46. Wittekind C, Meyer HJ (2013) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-Blackwell, Hoboken
 47. Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL et al (1998) Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol* 22:1379–1385
 48. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M et al (2013) L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 105:1142–1150
 49. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR et al (2009) Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 14:695–705

Medizinrecht: aktuelle Urteile

BSG: Bereitschaftsdienst ist Pflicht für alle

Auch spezialisierte Vertragsärzte kommen nicht um den Bereitschaftsdienst herum. Denn eine Kassenärztliche Vereinigung (KV) kann grundsätzlich alle zugelassenen Vertragsärzte zum Bereitschaftsdienst verpflichten, urteilte jetzt das Bundessozialgericht (BSG, Az.: B 6 KA 41/14 R). Mit Druck bis hin zum Zulassungsentzug können die KVen dafür sorgen, dass Vertragsärzte sich entsprechend fortbilden. Konkret wies das BSG einen Facharzt für Psychotherapeutische Medizin aus Niedersachsen ab, der bis 2007 13 Jahre lang vom Bereitschaftsdienst und den dafür notwendigen Fortbildungen befreit war. Er bekommt nun eine Übergangsfrist für seine Fortbildung von gut einem Jahr. Weigert er sich, darf die KV ihn nicht einteilen, kann aber disziplinarischen Druck ausüben. Bei einer dauerhaften Fortbildungsverweigerung "entfällt die Eignung für die Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung insgesamt", betonte der BSG-Vertragsarztsenat.

Einkommensteuererklärung nur auf elektronischem Weg

Unabhängig von der Höhe ihrer Einkünfte müssen Selbstständige ihre Einkommensteuererklärung ausschließlich elektronisch ans Finanzamt übermitteln. Auch wenn ein Restrisiko eines Hacker-Angriffs bestehe, sei der Versand der Steuererklärung in Papierform nicht mehr zulässig, entschied jetzt das Finanzgericht Rheinland-Pfalz in Neustadt an der Weinstraße (Az.: 1 K 2204/13). Das Gesetz schreibe Selbstständigen die elektronische Steuererklärung ab einem Gewinn von mehr als 410 Euro jährlich zwingend vor.

Autor: Martin Wortmann

Krankheitsrecherche bei Dr. Google

Etwa jeder zweite Deutsche hat bereits einmal im Internet nach Informationen zu Krankheiten gesucht.

Fast alle User starten ihre Recherche mit einschlägigen Suchmaschinen, beispielsweise Google, ergab eine repräsentative Meinungsumfrage des Deutschen Gesundheitsmonitors des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller (BAH) im zweiten Quartal 2016.

Ungefähr die Hälfte lernt demnach über Gesundheitsblogs und Gesundheitsforen die Sichtweise anderer Betroffener kennen. Genauso viele suchten auf speziellen, nicht-fachgesellschaftlichen Gesundheitsseiten.

Interessant dabei ist, dass soziale Netzwerke bei der Krankheitsrecherche fast keine Rolle spielen: Facebook & Co nutzten weniger als 10 Prozent der Informationssuchenden. Was wird gesucht?

Sowohl bei leichten als auch bei schweren Erkrankungen suchen fast alle nach Informationen zum Krankheitsbild (91 Prozent). Die Recherche nach Behandlungsmöglichkeiten spielt bei schweren Erkrankungen (87 Prozent) eine etwas größere Rolle als bei leichten Erkrankungen (81 Prozent). Bei der Frage nach dem Zweck der Informationssuche zeigt sich eine Tendenz zum kritisch-aufgeklärten Patienten: Mehr als drei Viertel der Befragten gaben an, dass ihnen die Informationen helfen, bei Ärzten und Apothekern gezielter nachzufragen. Und ungefähr zwei Drittel der Befragten nutzen die Informationen, um über Alternativen zu einem Arzneimittel nachzudenken. Allerdings gab auch jeder Dritte an, durch die Vielzahl der online angebotenen Informationen verwirrt zu werden.

Quelle: Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH), www.bah-bonn.de