

*Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Thomssen)
am Universitätsklinikum Halle (Saale)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

Monozentrische retrospektive Analyse zu Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms von 2000 bis 2009

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Annegret Winkler
geboren am 13.11.1987 in Meißen

Gutachter:

1. Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle (Saale)
2. Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Leipzig
3. Prof. Dr. Clemens Tempfer, Bochum

Eröffnungsdatum: 05.05.2015

Verteidigungsdatum: 26.11.2015

Referat

Die vorliegende Dissertation ist eine retrospektive Analyse zu Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms.

Dazu wurden 163 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom, welche an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2009 initial therapiert wurden, analysiert.

Die Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. in Form der „Interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms“ von 2008 sowie der „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms“ der Kommission Uterus der AGO von 2013 sollen dabei untersucht werden. Es soll zudem dargestellt werden, ob die Veränderungen in der TNM-Klassifikation prognostisch relevant sind.

Die Schwerpunkte der Arbeit liegen auf der Analyse der Veränderungen von Grading, Stadium und Histologie nach präoperativ durchgeführter Diagnostik, den Empfehlungen zur Lymphonodektomie, den Besonderheiten des serösen Karzinoms sowie den Überlebenserwartungen unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des PASW Statistics 18 / IBM SPSS Statistics 19. Die Nachbeobachtung wurde mittels Fragebögen durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum geht bis Juni 2010. Überlebenskurven werden mittels Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt, statistisch signifikante Unterschiede mit dem Log-Rank-Test ermittelt.

Unter Einbeziehung internationaler Studien werden die Ergebnisse analysiert. Insbesondere die Möglichkeiten der präoperativen Diagnostik erscheinen in der Analyse unzureichend, die Empfehlungen zur Lymphonodektomie und die Revision des T- Stadiums stimmen mit den Ergebnissen der Arbeit überein.

Insgesamt soll die Arbeit zu einer Verbesserung der individualisierten und risikoadaptierten Therapie beim Endometriumkarzinom beitragen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Begriffsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Leitlinien	2
1.3 Risikofaktoren	2
1.4 Diagnostik	3
1.5 Histologische Klassifizierung	4
1.6 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms	4
1.7 Ausbreitung, Rezidiv & Metastasen	7
1.8 Therapie	8
1.8.1 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms	8
1.8.2 Postoperativ adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms	9
1.8.3 Primär konservative Therapie des Endometriumkarzinoms	10
1.9 Prognosefaktoren	11
2 Zielstellung der Arbeit	12
3 Patientinnen und Methoden	14
3.1 Darstellung der Methoden	14
3.1.1 Ausgewählte Patientinnen	14
3.1.2 Erfassung der Daten	14
3.1.3 Verwendete Stadieneinteilungen und Leitlinien	14
3.1.4 Histologische Auswertung	15
3.1.5 Erhebung des Follow-up und der Überlebensstatistiken	15
3.2 Patientinnenkollektiv	16
3.2.1 Alter	16
3.2.2 Komorbidität der Patientinnen	17
3.2.3 Leitsymptome	18
3.2.4 Primäre Therapie	18
3.2.5 Tumorhistologie	19
3.2.6 Tumorstadien	20
3.2.7 Lymphonodektomie	20
3.2.8 Adjuvante Therapie	21
3.2.9 Rezidive und Fernmetastasen	21
3.2.10 Überleben	23

4	Ergebnisse	24
4.1	Gesamtüberleben	24
4.2	Präoperative Diagnostik	26
4.2.1	Histologie des Abradats und des Operationspräparats	26
4.2.2	Vergleich des histopathologischen Differenzierungsgrades aus der präoperativen Diagnostik mit dem Operationsbefund	28
4.2.3	Seröse Karzinome	28
4.2.4	pT1c-Tumoren	29
4.2.5	pT2b-Tumoren	30
4.2.6	pT3-pT4-Tumoren	30
4.2.7	Zusammenfassung der Upstaging-/Upgrading-Fälle und daraus resultierende Untertherapie	30
4.3	Lymphonodektomie	31
4.3.1	Durchführung der Lymphonodektomie	31
4.3.2	Lymphonodektomie bei endometrioiden und serösen Karzinomen	33
4.3.3	Lymphonodektomie in den Stadien pT1a bis pT1c bei endometrioiden Karzinomen	34
4.4	Überlebensanalysen	35
4.4.1	Rezidiv- oder metastasenfreies Überleben der primär operierten Patientinnen	35
4.4.2	Ereignisfreies Überleben der primär operierten Patientinnen	36
4.4.3	Überleben der primär operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von tumorbedingten Symptomen	36
4.4.4	Überleben der primär operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Grading	38
4.4.5	Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer stadiengerechten Therapie für die Stadien pT1 und pT2	39
4.4.6	Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten Lymphonodektomie	40
4.5	Vergleiche zur neuen TNM-Klassifikation	43
4.5.1	Endometrioides Karzinome pT1a-c	43
4.5.2	Stadien FIGO IIIC1 und FIGO IIIC2	44
4.6	Zweitkarzinome	46
4.7	Fernmetastasierung	47
5	Diskussion	49
5.1	Beurteilung der präoperativen Diagnostik	49
5.2	Indikation und Umfang der Lymphonodektomie	53
5.3	Beurteilung der serösen Karzinome	55

5.4	Neue Klassifikation	57
5.5	Mammakarzinom als Zweitkarzinom	59
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Thesen	67
9	Anhang	69
A	Follow-up- Anschreiben an betreuenden Frauen- /Hausarzt	70
B	Follow-up- Anschreiben an Patientin	70
C	Tabellen zu Upstaging und Upgrading	71
D	Therapie der serösen Karzinome	76
10	Tabellenverzeichnis	78
11	Abbildungsverzeichnis	79
	Lebenslauf	80
	Selbstständigkeitserklärung	81
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	82
	Danksagung	83

Abkürzungs- und Begriffsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
ASTEAC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
BMI	Body Mass Index
CI _{95%}	95%-Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DFS	disease free survival, rezidiv- und metastasenfreies Überleben
EFS	event free survival, ereignisfreies Überleben
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	histopathologisches Grading
HE	Hysterektomie
L	Tumorinvasion in Lymphgefäße
LKN	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
R	Residualtumor nach Behandlung
SEPAL	Survival effect of para-aortic lymphadenectomy (in endometrial cancer)
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren engl.: T - tumor; N - nodes, M - metastases dt.: T - Ausdehnung des Primärtumors, N - regionäre Lymphknoten- metastasen, M - Fernmetastasen
TVS	transvaginale Sonographie
UICC	Union Internationale contre le Cancer
V	Tumorinvasion in venöse Gefäße

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 5,1% und jährlich etwa 11.550 Neuerkrankungen (2010) das vierthäufigste Malignom der Frau. Dabei sind vor allem ältere Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre. Unter allen krebsbedingten Todesfällen bei Frauen in Deutschland steht das Endometriumkarzinom als prognostisch relativ günstiges Karzinom mit 2,4% an elfter Stelle. (Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2013)

Statistisch betrachtet wird eine von 46 Frauen im Laufe ihres Lebens an einem Endometriumkarzinom erkranken. Eine von 200 Frauen wird daran sterben. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 72% (2009-2010) angegeben. (Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2013)

Prinzipiell lassen sich zwei Typen des Endometriumkarzinoms unterscheiden: Das Typ-I oder östrogenabhängige, endometrioides Endometriumkarzinom macht ca. 80% der Fälle aus. Das Typ-II-Endometriumkarzinom ist östrogenunabhängig, kommt in ca. 20% der Erkrankungen vor und umfasst seröse, klarzellige und undifferenzierte histologische Typen. (Thomssen und Strauß 2006)

1.2 Leitlinien

2008 wurden S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms von der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. verfasst. (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. in der deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2008 (AGO 2008))

Seit dem 01. Januar 2010 wird eine neue TNM und FIGO-Klassifikation im klinischen Alltag verwendet. (Wittekind und Meyer 2010) Im Jahr 2013 erfolgte aufgrund neuer Ergebnisse aus prospektiven Studien eine Überarbeitung der Empfehlungen aus den S2k-Leitlinien mit den „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms“ in Vorbereitung auf eine S3-Leitlinie. (Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) 2013, Emons und Mallmann 2014)

1.3 Risikofaktoren

Für das endometrioides Endometriumkarzinom (Typ-I) konnten bislang zahlreiche Risikofaktoren definiert werden. Für das Typ-II-Endometriumkarzinom sind dagegen nur wenige eindeutige Risikofaktoren bekannt. (AGO 2008)

Als risikoe erhöhend werden für das Typ-II-Karzinom das Alter und eine vorangehende Bestrahlung des Uterus, z.B. im Rahmen der Therapie eines anderen Tumors, genannt. (Emons 2009a)

Ein langzeitiger Östrogeneinfluss ohne entsprechende zyklische Gestagen-Exposition des Endometriums spielt in der Karzinogenese des Typ-I-Karzinoms eine entscheidende Rolle. Zu den risikoe erhöhenden epidemiologischen Faktoren zählen:

- eine frühe Menarche,
- ein höheres Menopause-Alter,
- Nulliparität,
- die Langzeit-Einnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz zur Behandlung klimakterischer Beschwerden (Dossus et al. 2010)

außerdem

- das PCO-Syndrom, welches zumeist bei adipösen Patientinnen auftritt und mit einem metabolischen Syndrom verknüpft ist (Fearnley et al. 2010),

- ein Mammakarzinom in der Eigenanamnese sowie eine Tamoxifen-Therapie. (Boruta et al. 2009; Davies et al. 2013)

(AGO 2008)

Auch Übergewicht (als Teil des metabolischen Syndroms) und Bewegungsmangel erhöhen das Erkrankungsrisiko. (Bianchini et al. 2002)

Als genetisch prädisponierender Faktor ist das Lynch-Syndrom mit autosomal-dominant vererbten Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen MLH1, MSH 2, MSH 6 und PMS 2 gesichert. Das Lebenszeitrisiko dieser Frauen an einem Endometriumkarzinom zu erkranken beträgt 28-60%. (Weissman et al. 2011)

1.4 Diagnostik

Wichtigstes Symptom des Endometriumkarzinoms ist eine uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen. Bei prämenopausalen Frauen sind es Variationen von Intensität und Frequenz der Menstruationsblutung, insbesondere bei adipösen Frauen ohne hormonelle Zyklusregulation. (AGO 2008)

Zur Abklärung der genannten Symptomatik sind zunächst eine gynäkologische Untersuchung sowie eine transvaginale Sonographie (TVS) sinnvoll. Eine fraktionierte Abrasio mit Hysteroskopie ist zur histologischen Klärung notwendig. (AGO 2008; Emons et al. 2011)

Mittels TVS lassen sich das Endometrium beurteilen und andere pathologische Prozesse im Becken, wie zum Beispiel Ovarialtumoren, ausschließen. Bei postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie wurde eine Endometriumdicke $\geq 5\text{mm}$ als Grenze festgelegt, um weitere diagnostische Maßnahmen einzuleiten. Bei Frauen mit postmenopausaler Hormontherapie und bei prämenopausalen Frauen unterliegt die Dicke des Endometriums durch den Östrogeneinfluss einer höheren Variabilität und ist dadurch diagnostisch nicht sicher verwertbar. (Timmerman und van den Bosch 2005) Auch kann mittels TVS nicht zwischen einer Endometriumhyperplasie und einem Typ-I-Karzinom unterschieden werden. Ein reines Typ-II-Karzinom wird durch die TVS nicht erkannt, da bei diesem die Dicke des Endometriums nicht aussagekräftig ist. (Thomssen und Strauß 2006)

1.5 Histologische Klassifizierung

Die Mehrzahl der Tumoren sind östrogenabhängige Typ-I-Endometriumkarzinome. Der häufigste Vertreter dieser Karzinome ist das endometrioides Endometriumkarzinom. Ein weiterer Typ ist das adenosquamöse Karzinom. Die Typ-II-Endometriumkarzinome sind nicht östrogenabhängig, sie werden auch als „high risk“- Karzinome klassifiziert, da sie ein aggressives Wachstumsverhalten zeigen und mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft sind. Dazu zählen das serös-papilläre und das klarzellige Karzinom. (Thomssen und Strauß 2006; Emons 2009a)

Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose des Typ-II-Karzinoms, ist es besonders wichtig seröse Anteile auch fokal in sonst endometrioiden Karzinomen zu diagnostizieren. (Emons 2009a)

Als Präkanzerose der Typ-I-Karzinome gilt die Endometriumhyperplasie mit Atypien. (AGO 2008) Das Typ-II-Karzinom entwickelt sich aus atrophischem Endometrium. (Emons 2009a)

1.6 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms erfolgte bis zum 31.12.2009 nach der in Tab. 1 dargestellten TNM-Klassifikation (engl.: tumor, nodes, metastases, TNM) sowie der Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). (AGO 2008)

Tab. 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (gültig bis 31.12.2009) (AGO 2008)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor auf Endometrium begrenzt
T1b	IB	Tumor infiltriert innere Hälfte des Myometriums
T1c	IC	Tumor infiltriert auch äußere Hälfte des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert Cervix uteri, breitet sich aber nicht außerhalb des Uterus aus
T2a	IIA	Befall der endozervikalen Drüsen
T2b	IIB	Invasion des Stromas der Cervix uteri

Tab. 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (Fortsetzung)

T3	III	lokale und/oder regionale Ausbreitung außerhalb des Uterus (Becken) oder N1
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa des Beckens und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Nachweis von Tumorzellen in Aszites oder Peritonealflüssigkeit
T3b	IIIB	Befall der Vagina (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen LKN
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen (inkl. Serosametastasen außerhalb Beckens)

Ab dem 01. Januar 2010 ist eine neue Stadieneinteilung für das Endometriumkarzinom gültig, deren wesentliche Änderungen im Folgenden dargestellt werden (Tab. 2).

Tab. 2: Neue Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (gültig ab 01.01.2010)

(Horn et al. 2009)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Endometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Endometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Cervix uteri breitet sich aber nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	lokale und regionäre Ausbreitung
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa des Corpus uteri und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginalbefall und/oder Befall der Parametrien (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten, mit/ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen (siehe Tab. 4)

Die Stadien pT1a und pT1b werden zu pT1a zusammengefasst, pT1c wird jetzt als pT1b klassifiziert. Damit entfällt das bisherige Stadium pT1c. Stadium pT2a, welches den Befall der endozervikalen Drüsen beschrieb, geht in das Stadium pT1 ein. Der zusätzliche Befall der endozervikalen Drüsen erhöht das Tumorstadium demnach nicht mehr. Somit existiert nur noch pT2 als früheres pT2b, welches den Befall des

zervikalen Stromas beschreibt. FIGO IIIC ist im TNM-System weiterhin N1. Jedoch wurden in der FIGO-Klassifikation zwei Unterkategorien eingeführt, welche das TNM-System nicht wiedergibt. FIGO IIIC1 beschreibt ausschließlich den Befall pelviner Lymphknoten, FIGO IIIC2 den der paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne pelviner Beteiligung. Eine positive Peritonealzytologie sollte gesondert, ohne Änderung des Stadiums, dokumentiert werden. In der alten Klassifikation wurde dieser Befund immer als Stadium pT3a eingestuft. (Horn et al. 2009) Neu ist auch die Angabe über eine Perineuralscheideninfiltration des Tumors (Pn1 / Pn0) durch den Histopathologen. (Wittekind und Meyer 2010)

Nach wie vor werden die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten als regionäre Lymphknoten beim Endometriumkarzinom bezeichnet. Wenn histopathologisch untersuchte regionäre Lymphknoten beim Endometriumkarzinom negativ sind, wird unabhängig von der entfernten Anzahl pN0 klassifiziert. In Klammern soll die Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden. (Horn et al. 2009; Wittekind und Meyer 2010)

Tab. 3: Stadien der Lymphknoten-Metastasierung (Horn et al. 2009)

pN	Definition
pNx	regionäre Lymphknoten können histologisch nicht beurteilt werden
pN0	histologisch keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Befall regionärer Lymphknoten

Auch die Einteilung der Fernmetastasen (Tab. 4) ist vergleichbar mit der alten Klassifikation.

Tab. 4: Stadien der Metastasierung (Horn et al. 2009)

M	Definition
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen ausgenommen Metastasen in der Vagina, der Beckenserosa oder den Adnexen einschließlich Metastasen in inguinalen LKN oder Metastasen in anderen intraabdominalen LKN als den regionären LKN

Neben der Beschreibung der Tumorausbreitung durch die Stadienzuordnung sollen auch die biologischen Eigenschaften des Tumors standardisiert angegeben werden. Das histopathologische Grading (G) des Tumors wird in G1 – gut differenziert, G2 – mäßig differenziert und G3 – schlecht differenziert unterschieden. (Creasman et al. 2006) Typ-II-Karzinome sollten generell als „high grade“ klassifiziert werden. (Emons 2009a; The writing committee on behalf of the ASTEC study group 2009)

Des Weiteren sollte durch den Pathologen auch die Lymphgefäßinvasion (L) und die Veneninvasion (V) des Tumors beurteilt und angegeben werden. Lx/Vx wird angegeben, wenn diese nicht beurteilt werden kann. Bei L0/V0 erfolgt keine Invasion in die Gefäße, bei L1/V1 ist eine Lymphgefäß- bzw. Veneninvasion feststellbar. (Wittekind und Meyer 2010)

1.7 Ausbreitung, Rezidiv & Metastasen

Die Ausbreitung des Endometriumkarzinoms beginnt mit der Infiltration des Myometriums. Mit zunehmender Infiltrationstiefe steigt die Wahrscheinlichkeit für die lymphogene Ausbreitung in pelvine und paraaortale Lymphknoten. Auch die Ausbreitung auf Tuben, Ovarien und auf die Serosa im kleinen Becken ist möglich. (Thomssen und Strauß 2006)

Die Metastasen in der Vagina werden als Abtropfmetastasen bezeichnet. Die Fernmetastasierung ist sonst überwiegend intraperitoneal extrapelvin, pulmonal, ossär und hepatisch zu finden. (Thomssen und Strauß 2006)

Es gibt Faktoren, die das Risiko für ein lokales Rezidiv erhöhen:

- eine myometrane Infiltrationstiefe des Tumors über 50%,
- eine Invasion der Lymphgefäße,
- ein schlechter Differenzierungsgrad des Tumors sowie
- ein höheres Lebensalter der Patientin zum Zeitpunkt der Erkrankung (> 60 Jahre). (AGO 2008)

Insgesamt wird jede vierte Patientin Metastasen oder ein Rezidiv entwickeln. Jeweils bei der Hälfte der Patientinnen handelt es sich dabei um Fernmetastasen, bei der anderen Hälfte um ein Rezidiv. Die Rezidivmanifestationen verteilen sich auf das kleine Becken und die Vagina. Die Mehrzahl der Rezidive (70-90%) tritt bereits in den ersten beiden Jahren nach der Primärmanifestation auf. (AGO 2008)

Prinzipiell sollten Rezidive und Metastasen operativ entfernt werden. Ist dies nicht möglich, so ist eine Strahlentherapie indiziert. Wenn weder Operation noch Strahlentherapie möglich sind, wird eine systemische Therapie durchgeführt. Dabei ist bei einem östrogen- oder progesteronrezeptorpositiven Tumor zunächst eine endokrine Therapie zu wählen, sofern eine längere Latenz bis zum Eintritt des klinischen

Ansprechens toleriert werden kann. Ansonsten und bei fehlender Hormonrezeptor-Expression des Tumors erfolgt eine zytostatische Therapie. (AGO 2008)

1.8 Therapie

1.8.1 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

Eine adäquate Operation ist der Goldstandard in der Therapie des Endometriumkarzinoms. Mithilfe der präoperativen Diagnostik (siehe 1.4) sollte der stadienadaptierte Umfang der Operation möglichst genau festgelegt sein.

Die minimale operative Therapie umfasst die totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie sowie die Entnahme einer peritonealen Zytologie. Beim Typ I-Endometriumkarzinom ist in den Stadien pT1a, pT1b (alte Klassifikation), jeweils G1 und G2 eine Lymphonodektomie nicht erforderlich. In allen übrigen Stadien empfehlen die Leitlinien der AGO eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. (Emons und Mallmann 2014)

Die Lymphknotenentfernung muss als systematische Lymphonodektomie (d.h. regionär bis zum Nierenstiel) erfolgen. Es sollten dabei mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden. Bei relevanter Komorbidität kann nur in Ausnahmefällen auf die Lymphonodektomie verzichtet werden. (AGO 2008, Emons et al. 2009)

Bei fehlender oder unzureichender Erst-Operation muss eine Komplettierung der operativen Therapie angestrebt werden. Jede andere Therapiemodalität ersetzt dieses Vorgehen nicht adäquat. (AGO 2008)

Als alternativer Operations-Zugangsweg neben der Laparotomie ist bei Fällen mit niedrigem Rezidivrisiko eine laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) möglich, welche insbesondere bei multimorbiden oder adipösen Patientinnen Vorteile hinsichtlich der perioperativen Morbidität zu haben scheint. (Walker et al. 2009)

Auch bei höheren Stadien sollte eine Tumorentfernung angestrebt werden, da dies als Blutungsprophylaxe dient und zudem meist die Effektivität anderer palliativer Maßnahmen verbessert. (Emons et al. 2009, Emons und Mallmann 2014)

Besonderheiten in der operativen Therapie ergeben sich bei serösen und klarzelligem Karzinomen, auch wenn diese nur anteilig im Karzinom vorkommen. Prinzipiell sollten diese immer pelvin und paraaortal lymphonodektomiert werden, auch in frühen Stadien. Außerdem soll eine Netzresektion und bei extrauterinen Manifestationen ein maximales Tumordebulking erfolgen. (Slomovitz et al. 2003, AGO 2008, Boruta et al. 2009)

1.8.2 Postoperativ adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Anwendung einer adjuvanten Strahlentherapie nach operativer Therapie reduziert in den Stadien pT1 und pT2 das lokale Rezidivrisiko, das Gesamtüberleben wird dadurch jedoch nicht verbessert. (Blake et al. 2009; Kong et al. 2012) Es gibt keine prospektiven Studien zum Wert der adjuvanten Radiotherapie in fortgeschritteneren Stadien. (Emons und Mallmann 2014) Die AGO empfiehlt für Patientinnen mit mittlerem und hohem Risiko eines Lokalrezidivs die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie. (Emons und Mallmann 2014)

Bereits 2006 wurde in der von Randall et al. publizierten Studie ein verlängertes progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III und IV durch eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin im Vergleich zu einer Radiotherapie des Abdomens nachgewiesen. Bei den Frauen im Chemotherapie-Arm wurde jedoch auch die größere Zahl an Nebenwirkungen registriert, sodass weitere Studien zu dieser Fragestellung notwendig sind. (Randall et al. 2006)

In der von Hogberg et al. publizierten Arbeit wurden die Ergebnisse zweier prospektiv-randomisierter Studien, die jeweils eine adjuvante sequenzielle Radiochemotherapie mit einer alleinigen Radiotherapie beim Endometriumkarzinom vergleichen, gemeinsam ausgewertet. Es konnte darin ein Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Hinzunahme einer platinhaltigen Chemotherapie zur Bestrahlung bei den ohne Resttumor operierten Endometriumkarzinomen mit erhöhtem Rezidivrisiko gezeigt werden. Für seröse Karzinome konnte nur ein unbedeutender Effekt nachgewiesen werden. (Hogberg et al. 2010)

Suh et al. stellen fest, dass für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom inklusive der serösen Karzinome eine sequenzielle Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel sowie einer Bestrahlung des Beckens Vorteile im Überleben zu bieten scheint, die Nebenwirkungen seien tolerabel. Des Weiteren beschreiben sie, dass für diese Patientinnen vermutlich die Abfolge Kombinationschemotherapie - Radiotherapie - Kombinationschemotherapie am effektivsten zu sein scheint. (Suh et al. 2013) Auch Obermair et al. zeigen in ihrer Studie zum serösen Karzinom, dass eine adjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel und Bestrahlung des Beckens eine Therapiemöglichkeit für den serösen Typ darstellt. (Obermair et al. 2011)

Derzeit wird von der AGO für Patientinnen ab dem Stadium pT1b G3 sowie für Patientinnen mit serösem Karzinom eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie sequenziell zur Strahlentherapie empfohlen. Die Festlegung von Kombination und Sequenz der Therapie steht noch aus. (Emons und Mallmann 2014)

Einen Vorteil durch eine adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms konnte keine der durchgeführten prospektiv-randomisierten Studien belegen. (Emons et al. 2012)

1.8.3 Primär konservative Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Indikation zu einer primären Radiotherapie beim Endometriumkarzinom ist bei älteren, multimorbiden und damit inoperablen Patientinnen gegeben. (AGO 2008) Dabei stellt sich jedoch die Frage, ob die Radiotherapie in einer wirksamen Dosierung diese Patientinnen weniger belastet als eine Hysterektomie.

In der palliativen Situation kommt beim Endometriumkarzinom systemisch eine endokrine oder zytostatische Therapie zum Einsatz. (Emons und Mallmann 2014)

Eine primär endokrine Therapie mit dem Gestagen Medroxyprogesteronacetat (200 mg/Tag) sollte bei metastasierten hormonrezeptorpositiven Karzinomen, bei welchen kein hoher Remissionsdruck besteht, gegeben werden. (Emons et al. 2012; Emons und Mallmann 2014) Bei metastasierten Karzinomen jeglichen histologischen Typs mit hohem Remissionsdruck oder hormonrezeptornegativem Status sowie bei Progress

unter endokriner Therapie ist eine Chemotherapie indiziert. Dabei werden von der AGO Anthrazykline, Platinderivate und Taxane empfohlen. (Emons und Mallmann 2014)

Insgesamt kann die Durchführung einer palliativen Kombinationschemotherapie aufgrund bisher fehlender Daten nicht generell empfohlen werden. Die Auswirkung auf die Lebensqualität wurde bisher nicht untersucht. Außerdem wird von Carey et al. empfohlen, in folgenden Studien nach Patientinnen mit fortgeschrittenem und Patientinnen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom zu unterscheiden, was aufgrund des kleinen Patientenkollektivs aber schwierig erscheint. (Carey et al. 2006) Vale et al. propagieren in ihrem Review, dass eine Kombinationschemotherapie einen Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben haben kann. Zu berücksichtigen ist dabei eine Zunahme der Nebenwirkungen. (Vale et al. 2012) Die AGO empfiehlt aktuell die Verwendung der Kombination Carboplatin/Paclitaxel. (Emons und Mallmann 2014)

1.9 Prognosefaktoren

Die Prognose des Endometriumkarzinoms ist im Wesentlichen abhängig vom histologischen Tumortyp. Seröse Karzinome haben die deutlich schlechtere Prognose. Des Weiteren haben Grading, myometrane Invasion des Tumors, der Hormonrezeptorstatus, die Infiltration in das zervikale Stroma sowie eine Invasion des Tumors in venöse Blutgefäße und Lymphkapillaren prognostische Bedeutung. (Thomssen und Strauß 2006; AGO 2008)

2 Zielstellung der Arbeit

Die hier vorliegende monozentrische retrospektive Analyse soll erläutern, wie die aktuellen Therapieempfehlungen der AGO der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. umgesetzt wurden und welche Veränderungen sich durch die neue TNM-Klassifikation in der klinischen Praxis ergeben.

Dazu werden 163 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom, welche an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2009 initial therapiert wurden, analysiert.

Ein Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der retrospektiven Untersuchung der diagnostischen Methoden, die das TNM-Stadium präoperativ definieren sollen. Dazu wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie häufig gab es eine Veränderung im Stadium (Upstaging) oder die Histologie und das Grading des Tumors (Upgrading) betreffend?
- Wie ist insgesamt die Genauigkeit der präoperativen Diagnostik zu beurteilen?
- Wie häufig wäre eine Nachoperation indiziert gewesen, wie ist das Überleben bei diesen Patientinnen?

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit liegt auf den Empfehlungen zur Lymphonodektomie. Nach den aktuellen Therapieempfehlungen in Deutschland werden die meisten Patientinnen in dem am häufigsten diagnostizierten Stadium I im Rahmen der Primäroperation nicht mehr systematisch pelvin und paraaortal lymphonodektomiert. Dazu sollen folgenden Fragestellungen erörtert werden:

- Wie wurde die Lymphonodektomie bei den untersuchten Patientinnen durchgeführt?
- Ist die Nicht-Durchführung der systematischen LNE im Stadium pT1a /b

gerechtfertigt?

- Durch welche Methoden der Lymphonodektomie wurden die meisten nodalpositiven Fälle detektiert?
- Wie war das Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten Lymphonodektomie?

Außerdem werden die Besonderheiten des prognostisch schlechten serösen Karzinoms analysiert.

- Wie ist die Zuverlässigkeit der Diagnose dieses histologischen Typs schon aus dem Abradat bzw. der Endometriumbiopsie zu bewerten?
- Wie häufig besteht aufgrund einer Diskrepanz zwischen Abradat (Biopat) und Operationspräparat hier eine Indikation zur Nachoperation mit Lymphonodektomie im Patientinnenkollektiv?
- Hat der seröse Typ auch bei Maximaltherapie eine schlechtere Prognose?

Mit der Einführung der neuen TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms im Jahr 2010 ergeben sich die folgenden Fragestellungen, die an dem eingeschlossenen Patientinnenkollektiv überprüft werden sollen:

- Ist die alleinige Differenzierung des Stadiums pT1 in pT1a und pT1b prognostisch ausreichend?
- Ist die Unterscheidung von FIGO IIIC1 und IIIC2 von Bedeutung, oder reicht die Bezeichnung FIGO IIIC (pN1)?

Des Weiteren sollen Besonderheiten zu Zweitkarzinomen betrachtet und Angaben zur Fernmetastasierung gemacht werden.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Darstellung der Methoden

3.1.1 Ausgewählte Patientinnen

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die Dokumentation von 163 Patientinnen, welche im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis einschließlich dem 31. Dezember 2009 in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) aufgrund eines Endometriumkarzinoms behandelt wurden. Es wurden nur die Patientinnen eingeschlossen, welche im genannten Zeitraum die Klinik zur Primärtherapie aufsuchten.

3.1.2 Erfassung der Daten

Die Erfassung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der vorhandenen Krankenakten der Patientinnen und wurde zuerst in einer Excel-Tabelle dargestellt. Diese wurde dann zur statistischen Auswertung in das PASW Statistics 18 / IBM SPSS Statistics 19 übertragen.

3.1.3 Verwendete Stadieneinteilungen und Leitlinien

Zur Einteilung der Tumoren wurde die durch die Union Internationale contre le Cancer (UICC) international vereinheitlichte TNM-Klassifikation inklusive histopathologischem Grading (G), Residualtumor (R) und Lymph- und Gefäßstatus (L, V) verwendet. (Wittekind und Meyer 2010)

Zum 01.01.2010 änderte sich die internationale TNM-Klassifikation (siehe Tab. 2). In dieser Arbeit wird, wenn nicht anders angegeben, nur die TNM-Klassifikation, die bis zum 31.12.2009 gültig war (Tab. 1), genutzt. Alle untersuchten Patientinnen waren nach diesem zum Zeitpunkt der Erkrankung gültigen System eingeteilt worden.

Als Leitlinien für die Therapie dienten die „Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms“ der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) von 2008 und die „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms“ von 2013. (AGO 2008; Emons und Mallmann 2014)

3.1.4 Histologische Auswertung

Die histologische Auswertung der Operationspräparate und der Präparate der fraktionierten Abrasio erfolgte durch das Pathologische Institut des Universitätsklinikums Halle (Saale). Dabei wurden Histologie, Hormonrezeptorstatus, TNM-Klassifikation, Differenzierungsgrad, Tumorausbreitung, Resektionsränder, Lymphknotenstatus, lymphangische und hämangische Karzinose sowie die Peritonealzytologie erfasst.

3.1.5 Erhebung des Follow-up und der Überlebensstatistiken

Für die Nachbeobachtung wurden für alle eingeschlossenen Patientinnen einheitliche Fragebögen an die registrierten Frauen- und Hausärzte verschickt. Das Layout des Fragebogens findet sich in Abb. 22 (Anhang).

Darin wurden folgende Informationen erfragt:

- der letzte Konsultationstermin der Patientin bei diesem Arzt,
- das Auftreten von Rezidiv, Metastasen oder einem Zweitkarzinom und ggf. deren Behandlung,
- die derzeitige Tumorfreiheit,
- ggf. das Todesdatum.

Die Fragebögen wurden im November 2009 verschickt. Als aktuelles Follow-up wurde ein Arzt-Patient-Kontakt im Jahr 2009 und 2010 gewertet. Weiter zurückliegende Kontakte wurden als fehlendes Follow-up gekennzeichnet.

Patientinnen, bei denen das Follow-up fehlte, wurden direkt angeschrieben. Für das

Layout dieses Fragebogens sei auf Abb. 23 (Anhang) verwiesen. Auf diesem Weg konnten noch 6 weitere aktuelle Follow-up erhoben werden. Zusätzlich wurde im „klinischen Tumorregister am gynäkologischen Krebszentrum des Universitätsklinikum Halle (Saale)“ nach Patientinnen aus dem Kollektiv gesucht, welche als verstorben registriert wurden.

Es konnten in der Nachbeobachtung aktuelle Daten von 150 Patientinnen zu Überleben und Tumorprogression gewonnen werden. Lediglich 13 Patientinnen hatten kein aktuelles Follow-up im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010.

Bei den verstorbenen Patientinnen war zum Teil die genaue Erfassung der Todesursache nicht möglich, sodass in der Auswertung nur das Gesamtüberleben und nicht die krankheitsbedingten Todesfälle verwendet werden konnten. Bei nur ungenauer Angabe des Todesdatums wurde der frühestmögliche Zeitpunkt angenommen.

Die Darstellung der Überlebensanalysen erfolgte mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven im Statistikprogramm. Die Überlebenszeit der Patientinnen errechnete sich dabei aus der Zeitspanne zwischen dem Datum der histologischen Diagnose und dem letzten Arzt-Patient-Kontakt beziehungsweise dem Todesdatum. Für die Grafiken zum ereignisfreien Überleben (EFS) und rezidiv- und metastasenfremes Überleben (DFS) wurde die Zeitspanne zwischen dem Datum der histologischen Diagnose und dem Auftreten von Rezidiv und/oder Metastasen (DFS) bzw. dem Auftreten von Rezidiv und/oder Metastasen und/oder Tod (EFS) verwendet. Dabei wurde jeweils nur das am frühesten eintretende Ereignis gewertet. Zum Vergleich der Überlebenskurven wurde der Log-Rank-Test genutzt. Ein p-Wert unter 0,05 galt dabei als signifikant.

3.2 Patientinnenkollektiv

3.2.1 Alter

Das mittlere Erkrankungsalter aller Patientinnen lag im beobachteten Zeitraum bei 64,6 Jahren. Die Altersspanne erstreckt sich von 32 bis 88 Jahren. Dies präsentiert das Endometriumkarzinom als ein Malignom der älteren Frauen. Bei 54 Patientinnen (33,1%) trat das Karzinom im Lebensalter von 60 Jahren oder jünger auf, 109 Patientinnen (66,9%) waren älter als 60 Jahre.

3.2.2 Komorbidität der Patientinnen

Die Mehrzahl der Patientinnen war adipös, 95 (58,3%) hatten einen Body Mass Index (BMI) größer oder gleich 30. Auch der Mittelwert des BMI lag mit 33,7 (\pm 9,8) bereits im adipösen Bereich. Die Spannweite erstreckt sich von 17,9 bis 82,2. Beim endometrioiden Karzinom ist die Verteilung deutlicher zu den adipösen Patientinnen verschoben (61,4% adipöse Patientinnen mit BMI \geq 30). Beim serösen Karzinom sind adipöse und normalgewichtige Frauen gleichverteilt (50% adipöse Patientinnen mit BMI \geq 30). An Diabetes mellitus waren 58 (35,6%) Patientinnen erkrankt, an arterieller Hypertonie 124 (76,1%). Diese Komorbiditäten sind in den einzelnen Histologien annähernd gleichverteilt.

Eine Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika ist in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5: Patientinnencharakteristika

Patientinnencharakteristika	Anzahl der Patientinnen	Anteil in % (n= 163)
Alter		
Median 65, Range 32 – 88		
< 40	4	2,5
40-49	9	5,5
50-59	38	23,3
60-69	54	33,1
70-79	43	26,4
>80	15	9,2
BMI		
Median 32, Range 17,9 – 82,2		
<20	3	1,8
20-24,9	22	13,5
25-29,9	43	26,4
30-34,9	32	19,6
>35	63	38,7
Komorbiditäten		
Diabetes mellitus	58	35,6
Arterielle Hypertonie	124	76,1
Adipositas	95	58,3
0 Komorbiditäten	10	6,1
1 Komorbidität	25	15,3
2 Komorbiditäten	41	25,2
>2 Komorbiditäten	87	53,4

3.2.3 Leitsymptome

Symptomatisch im Sinne einer Blutungsstörung oder mit anderen unspezifischen Symptomen war mit 142 (87,1%) die Mehrzahl der untersuchten Patientinnen. 132 davon hatten als Leitsymptom eine uterine Blutung. Andere Symptome, wie Unterbauchschmerzen, Zunahme des Bauchumfangs, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder auch eine pulmonale Thrombembolie zeigten sich bei insgesamt 10 Patientinnen. Bei dem geringeren Anteil von 21 Patientinnen (12,9%) wurde ohne hinweisende Symptomatik ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. Alle histologischen Typen waren dabei vertreten. 15 Karzinome wurden allein durch ein sonographisch suspektes Endometrium im transvaginalen Ultraschall diagnostiziert, darunter 4 unter einer Tamoxifen-Therapie wegen eines Mammakarzinoms. Bei 6 Patientinnen wurde das Endometriumkarzinom ohne Symptomatik als Zufallsbefund bei einer Hysterektomie aus anderer Indikation gefunden.

3.2.4 Primäre Therapie

Von den 163 erkrankten Patientinnen wurden 150 (92%) primär operativ therapiert. Die Art der durchgeführten Operation ist in Abb. 1 dargestellt.

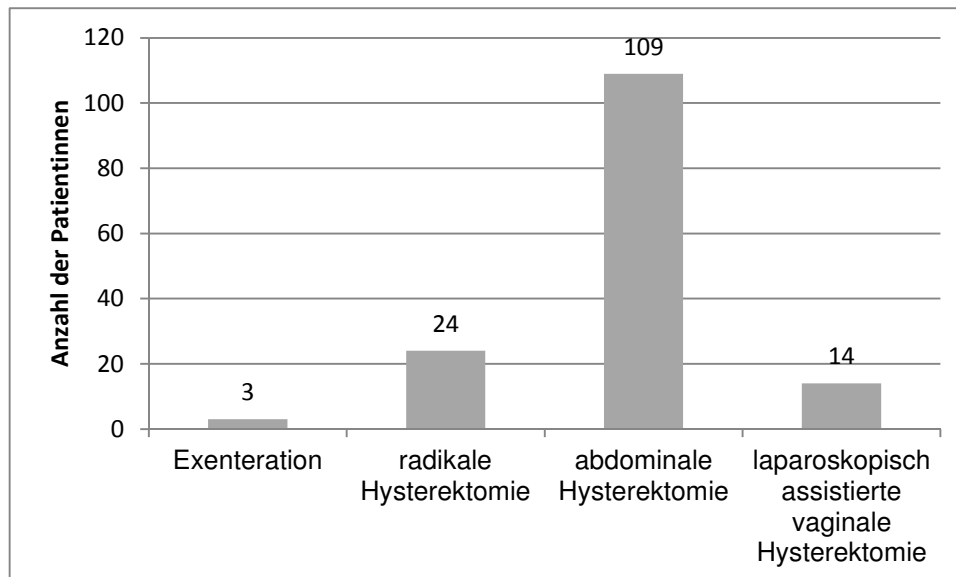


Abb. 1: Art der durchgeführten Primär-Operation (n=150)

145 Patientinnen wurden dabei makroskopisch tumorfrei operiert. Diese bilden das Kollektiv für Auswertungen zur Lymphonodektomie und adjuvanten Therapie.

13 Patientinnen wurden keiner primär operativen Therapie zugeführt. Eine Patientin davon wurde nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel

sekundär operiert. Diese Patientin wird auch in den folgenden Auswertungen nicht bei den operierten Fällen aufgeführt. Von den anderen 12 Patientinnen erhielten 8 eine Therapie in palliativer Intention, wobei hier eine Chemotherapie mit Paclitaxel allein (n=1) oder in Kombination mit Carboplatin (2), eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat (2), eine palliative Radiochemotherapie (2) und eine rein palliativ-symptomatische Therapie (1) zum Einsatz kamen. 3 Patientinnen wurden einer primären Radiotherapie zugeführt und 1 Patientin lehnte jegliche Therapie ab.

3.2.5 Tumorhistologie

Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen wurde im Folgenden bei allen primär operierten Patientinnen die Histologie aus den Operationspräparaten herangezogen, nur bei den Patientinnen, die keine primäre Operation hatten (n=13), wurde die Histologie der fraktionierten Abrasio aufgeführt. Die Verteilung der histologischen Typen zeigt Abb. 2. Führend ist die endometrioiden Histologie. Klarzellige Karzinome wurden den serösen Karzinomen zugerechnet.

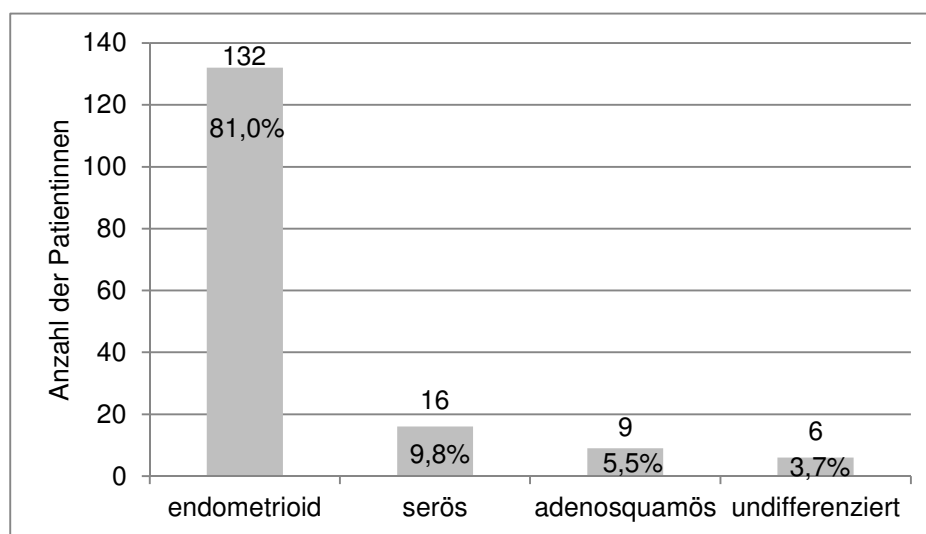


Abb. 2: Tumorhistologie im Gesamtkollektiv (n=163)

Zusätzlich wurden die Tumoren anhand ihres histopathologischen Differenzierungsgrades sowohl in der Abrasio als auch im Operationspräparat in das Grading 1 bis 3 eingeordnet. In der Beurteilung dieses Differenzierungsgrades im Operationspräparat sind die gut differenzierten (G1) Karzinome mit 85 Fällen führend. Mittelgradig differenzierte Karzinome (G2) folgten in 36 Fällen und schlecht differenzierte Tumore (G3) in 26 Fällen. Bei drei Patientinnen konnte im Operationspräparat kein Tumor mehr festgestellt werden.

Bei den 150 primär operierten Tumoren wurde eine lymphangische Karzinose (L1) in 11 Fällen (7,3%) festgestellt. 2 Patientinnen (1,3%) wiesen eine Tumordinfiltration in venöse Gefäße (V1) auf. Eine positive Peritonealzytologie hatten 6 der 150 operierten Patientinnen, bei einer Patientin war der Befund unsicher maligne. Nur eine dieser Patientinnen erfuhr allein aufgrund der positiven Peritonealzytologie ein Upstaging. Die anderen 5 Patientinnen hatten ein fortgeschrittenes Tumorstadium, welches aufgrund anderer Kriterien als Stadium pT3a oder höher einzustufen war.

3.2.6 Tumorstadien

In Abb. 3 ist die Verteilung der einzelnen Tumorstadien aufgezeigt.

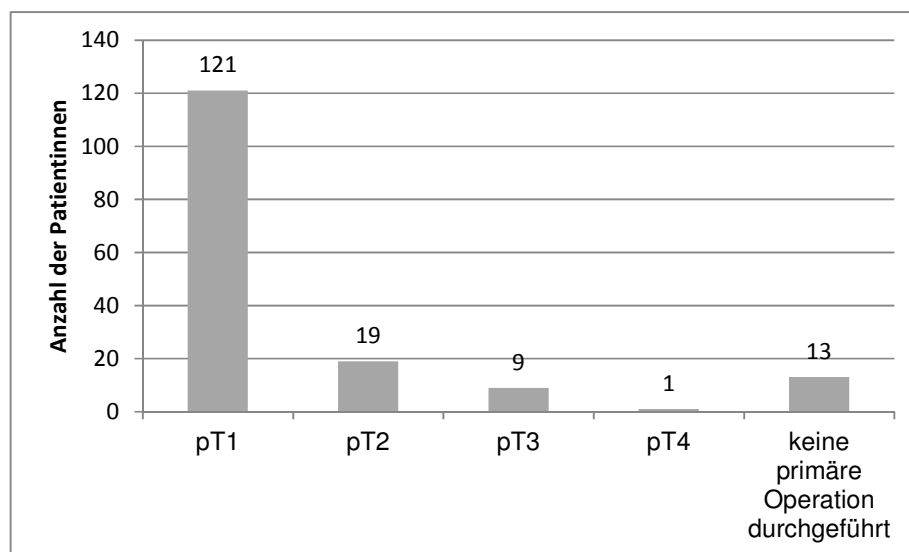


Abb. 3: pT-Stadien im Gesamtkollektiv (n=163)

Dabei ist zu erkennen, dass es sich bei dem Großteil der Patientinnen (74%) um Tumoren handelt, die auf das Corpus uteri begrenzt sind (Stadium pT1).

3.2.7 Lymphonodektomie

Von den 145 makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen wurde bei 87 Frauen mindestens ein Lymphknoten entfernt. Dabei wurde bei 9 Patientinnen eine Tumordinfiltration in die Lymphknoten festgestellt.

Betrachtet man auch die mit makroskopischem Resttumor operierten Fälle, so sind bei insgesamt 12 Patientinnen die regionären Lymphknoten befallen. Außerdem hat die Patientin, die einer sekundären Operation zugeführt wurde, einen Lymphknotenbefall.

Als AGO-Leitlinie für die adäquate Lymphonodektomie gilt die Entfernung von 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten. (AGO 2008) Diese wurde bei insgesamt 23 Patientinnen aller makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen durchgeführt. Von diesen waren 7 nodalpositiv.

Für detailliertere Darstellungen zur Lymphonodektomie und die Einbeziehung der Tumorstadien sei auf Kapitel 4.3 verwiesen.

3.2.8 Adjuvante Therapie

Von den 145 makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen erhielten insgesamt 54 (37,2%) eine adjuvante Therapie. Welche adjuvante Therapieform gewählt wurde, ist in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6: Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten Therapieform

postoperativ adjuvante Therapie	Häufigkeit (in % des Kollektivs; n=145)
Brachytherapie	33 (22,7%)
Radiochemotherapie sequentiell mit Carboplatin / Paclitaxel	6 (4,1%)
Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel	4 (2,7%)
perkutane Bestrahlung	1 (0,6%)
kombiniert: Brachytherapie & perkutane Bestrahlung	10 (6,9%)

Weitere Auswertungen zur adjuvanten Therapie können in diesem Patientinnenkollektiv aufgrund der uneinheitlichen Anwendung und Komplexität der Empfehlungen (Vgl. 1.8.2) nicht durchgeführt werden.

3.2.9 Rezidive und Fernmetastasen

Im beobachteten Zeitraum trat bei 7 der 145 makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen (4,8%) ein Rezidiv (ab 6 Monate nach Primärdiagnose) auf. Am häufigsten war dabei das Scheidenstumpfrezidiv mit 5 Fällen.

Bei 13 aller 163 Patientinnen (8%) bestand bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung. Im Beobachtungsintervall traten bei weiteren 9 Patientinnen (5,5%) Metastasen auf. Der überwiegende Anteil von 141 Patientinnen (86,5%) wies jedoch zu keinem Zeitpunkt eine Fernmetastasierung auf.

In Tab. 7 sind die Tumorcharakteristika tabellarisch zusammengefasst.

Tab. 7: Tumorcharakteristika

Tumorcharakteristika	Anzahl der Patientinnen	Anteil in % (n=163)
pT-Stadium		
pTx	13	8,0
pT1	121	74,2
<i>pT1a</i>	21	12,9
<i>pT1b</i>	68	41,7
<i>pT1c</i>	32	19,6
pT2	19	11,7
pT3	9	5,5
pT4	1	0,6
pN-Stadium		
pNx	71	43,6
pN0	79	8,0
pN1	13	48,5
primäre Metastasierung		
M0	150	92
M1	13	8
Grading OP-Präparat		
G1	85	52,1
G2	36	22,1
G3	26	16,0
Gx	13	8,0
kein Tumornachweis	3	1,8
Histologie		
endometrioid	132	81,0
serös / klarzellig	16	9,8
adenosquamös	9	5,5
undifferenziert	6	3,7
Rezeptorstatus		
ER positiv	52	31,9
PR positiv	43	26,4
L/V-Status		
L1	11	6,7
V1	2	1,2
Therapie		
primäre Operation	150	92
keine primäre Operation	13	8

3.2.10 Überleben

Insgesamt konnte von 150 der 163 Patientinnen (92%) ein aktuelles Follow-up erhoben werden. Nach Abschluss der Nachbeobachtung im Juni 2010 waren 41 Patientinnen verstorben. 109 Patientinnen leben noch, davon die Mehrheit (n=102) tumorfrei. 3 Frauen leben mit nachweisbarem Tumor und 4 nehmen keine regelmäßige Nachsorge wahr. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum aller Patientinnen beträgt 41 Monate (Minimum: 0,3 Monate; Maximum: 115,6 Monate).

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Follow-up werden in Abb. 4 zusammengefasst. 102 Patientinnen lebten zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit entsprechend der guten Prognose des Endometriumkarzinoms ohne Rezidiv oder Metastasen. Zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit im Juni 2010 waren 41 Patientinnen verstorben. Davon sind 14 Patientinnen nachweislich am Tumor verstorben. Bei den restlichen 27 Patientinnen ist die Todesursache entweder eine andere Erkrankung oder unbekannt.

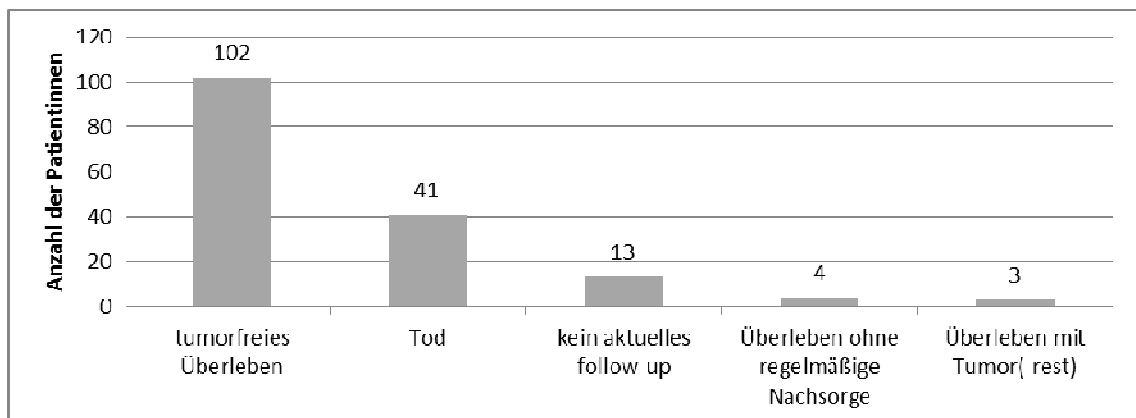


Abb. 4: Gesamtüberleben (n=163)

In Abb. 5 ist das Gesamtüberleben als Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 108 Monate, $CI_{95\%} = (86; 130)$. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 70%.

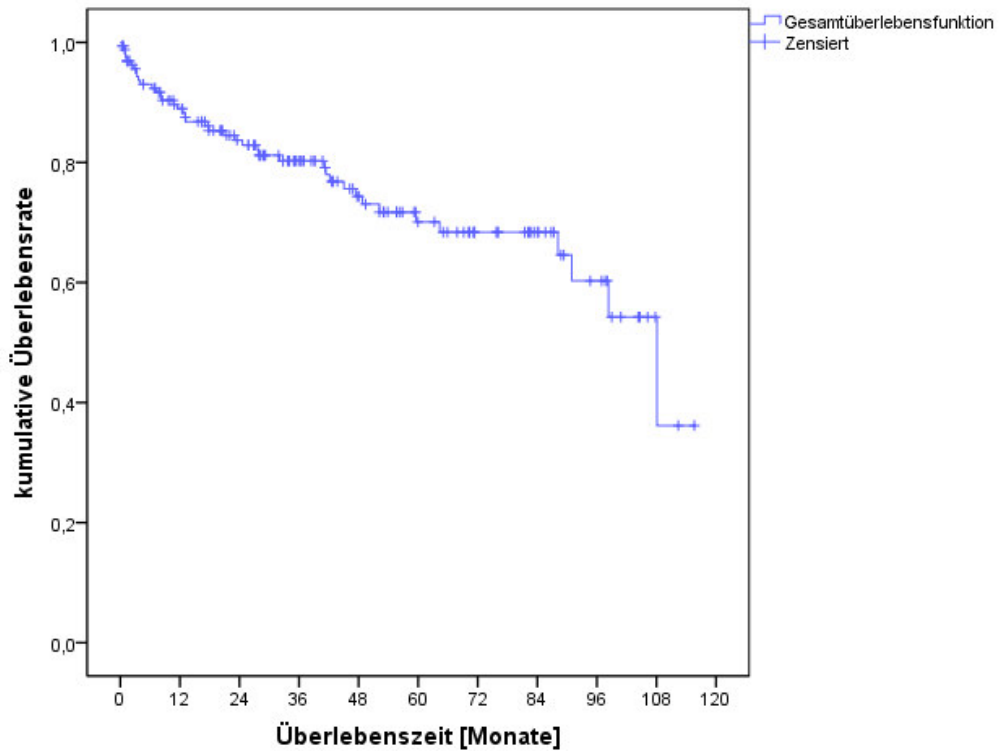


Abb. 5: Gesamtüberleben / overall survival (n=163)

Abb. 6 zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens der Patientinnen in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Der durchgeführte Log-Rank-Test ergab einen hochsignifikanten Wert ($p=0,000$).

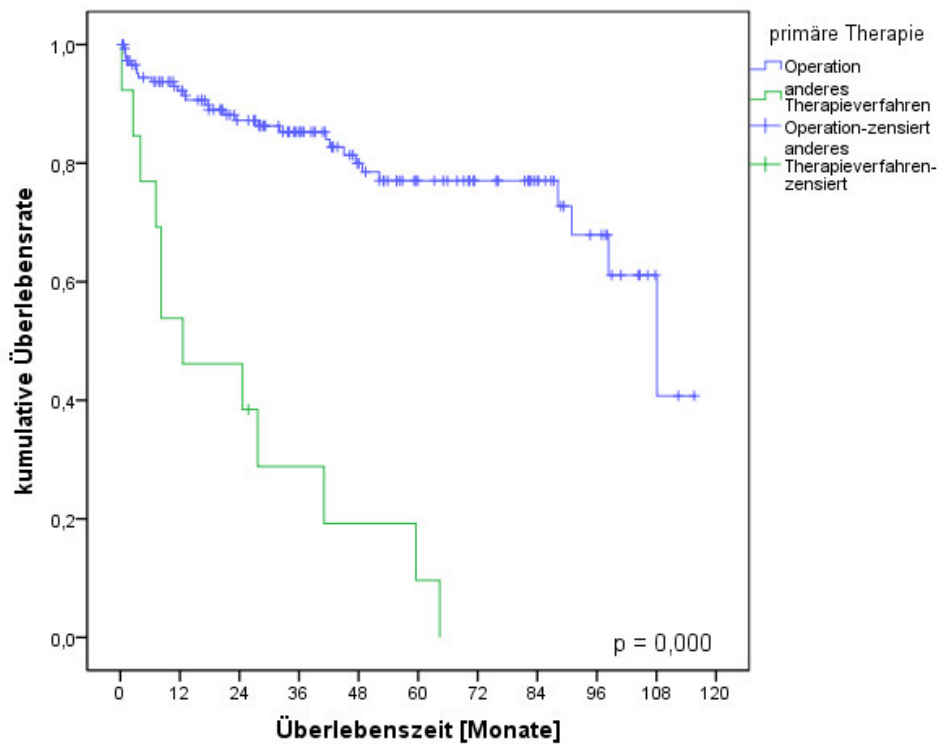


Abb. 6: Überleben in Abhängigkeit von der primären Therapie (n=163)

Von 150 primär operierten Patientinnen sind im Nachbeobachtungszeitraum 29 verstorben. Das mediane Gesamtüberleben dieser Gruppe beträgt 108 Monate, $CI_{95\%} = (91; 125)$.

Von insgesamt 13 Patientinnen, die einer anderen Therapie zugeführt wurden (Vgl. 3.2.3), sind im Nachbeobachtungszeitraum 12 verstorben. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patientinnen liegt bei 12,6 Monaten, $CI_{95\%} = (0; 28)$.

4.2 Präoperative Diagnostik

Bereits präoperativ sollten bei jeder Patientin der histologische Typ des Tumors mit histopathologischem Differenzierungsgrad sowie ein präoperatives T-Stadium auf Grundlage der Diagnostik vorliegen, um den erforderlichen Umfang der Operation zu bestimmen. Um die Qualität der präoperativen Diagnostik zu überprüfen, wird diese mit der Beurteilung des Hysterektomiepräparates verglichen.

4.2.1 Histologie des Abradats und des Operationspräparats

In Tab. 8 sind zunächst die histologischen Befunde der fraktionierten Abrasio der primär operierten Patientinnen (n=150) aufgeführt. Im Folgenden werden die Gründe, warum in einigen Fällen keine derartige Diagnostik vor einer Hysterektomie durchgeführt wurde, dargestellt.

Tab. 8: Präoperative histologische Diagnostik der primär operierten Fälle (n=150)

Histologie des Abradats	Häufigkeit	Prozent
Endometrioider Typ	109	72,7%
Seröser Typ	8	5,3%
Übrige histologische Typen	9	6%
Endometriumhyperplasie mit Atypien	5	3,4%
Tumorentität nicht-endometrialen Ursprungs	3	2%
Keine histologische Diagnostik durchgeführt	16	10,6%

In der Histologie ist, wie in Tab. 8 zu erkennen, der endometrioider Typ deutlich führend. Unter 'übrige histologische Typen' sind hier und auch in Tab. 9 die Karzinome adenosquamöser und undifferenzierter Histologie zusammengefasst.

Die drei Tumoren nicht-endometrialen Ursprungs, die in der präoperativen histologischen Untersuchung (Abradat) diagnostiziert wurden, waren eine Granulosazelltumor-Metastase, ein Adenokarzinom der Cervix uteri und ein endometriales Stromasarkom. Die Ergebnisse dieser Fälle mit der differentiellen präoperativen Histologie wurden durch eine Referenzbegutachtung bei dem Pathologen, der das Hysterektomie-Präparat anschließend befundet hatte, postoperativ nochmals angeschaut und revidiert. Die Patientinnen wurden wie ein Endometriumkarzinom behandelt. Bei diesen drei nicht-endometrialen Tumorentitäten in der präoperativen histologischen Diagnostik ergaben sich abschließend folgende histologischen Befunde:

- Granulosazelltumor-Metastase – undifferenziertes Endometrium-Karzinom, G3;
- Adenokarzinom der Cervix – endometrioides Karzinom, G1;
- endometriales Stromasarkom – undifferenziertes Endometrium-Karzinom, G3.

Bei 16 Patientinnen wurde präoperativ keine Histologie erhoben. Darunter waren 8 Patientinnen, die zunächst aus anderer Indikation operiert wurden und bei denen das Endometriumkarzinom erst im Hysterektomiepräparat zufällig entdeckt wurde. Am häufigsten waren dabei Operationen unter der Diagnose eines Ovarialtumors (n=6). In 3 Fällen wurde dabei ein Ovarialkarzinom synchron zum Endometriumkarzinom gefunden. In 8 Fällen wurde bei dem typischen Leitsymptom Blutungsstörung unmittelbar präoperativ keine Abrasio durchgeführt. Es handelte sich hier um große Unterbauchtumoren, die einer direkten Debulking-Operation zugeführt wurden (n=3), bedrohliche akute Blutungen (n=1), eine Cervikalstenose mit technisch nicht durchführbarem Eingriff (n=1) sowie um rezidivierende Postmenopausenblutungen, bei denen mehrfach zuvor erfolgte Abrasionen Normalbefunde erbrachten (n=3).

In Tab. 9 sind die histologischen Befunde der Operationspräparate zusammengefasst. Der endometrioider Typ ist dabei als häufigster histologischer Typ erwartungsgemäß führend.

Tab. 9: Histologie des Operationspräparates bei primär operierten Fällen (n=150)

Histologie des OP-Präparats	Häufigkeit	Prozent
Endometrioider Typ	123	82%
Seröser Typ	14	9,3%
Übrige histologische Typen	13	8,7%

Alle 5 Patientinnen mit einer Endometriumhyperplasie mit Atypie im Abradat wurden im Operationspräparat als G1-endometrioides Karzinom eingestuft.

4.2.2 Vergleich des histopathologischen Differenzierungsgrades aus der präoperativen Diagnostik mit dem Operationsbefund

In Tab. 10 wird ausschließlich für die 123 Patientinnen mit endometrioider Histologie und primärer Operation dargestellt, inwiefern das Grading der fraktionierten Abrasio mit dem des Operationspräparates korreliert und damit die präoperative Diagnostik eine korrekte Vorhersage ermöglichte.

Tab. 10: Grading bei den primär operierten endometrioiden Fällen (n=123)

Grading fraktionierte Abrasio	Grading OP-Präparat	kein Tumor-nachweis		
		G1	G2	G3
G1	2	44	12	----
G2	1	25	10	1
G3	----	----	2	7
Endometriumhyperplasie mit Atypien	----	5	----	----
Kein präoperatives Grading	----	10	3	1

Nur bei einer von 109 Patientinnen, die sowohl ein Grading des Abradats als auch des Operationspräparates hatten, kam es zu einer therapieentscheidenden Änderung des histopathologischen Differenzierungsgrades. Diese Patientin war als T1b, G2 -Tumor in der präoperativen Diagnostik klassifiziert wurden, in der Operationshistologie ergab sich jedoch ein pT1b, G3 -Tumor (Vgl. Tab. 25 im Anhang). Damit wird eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie obligat.

Bei 12 Patientinnen gab es eine Veränderung des Gradings von G1 zu G2, bei allen Patientinnen (7x pT1b, 2x pT1c, 3x pT2b) war dies jedoch nicht therapieentscheidend. Bei den übrigen Patientinnen stimmt die Einschätzung aus der präoperativen Diagnostik mit den Operationsbefunden überein oder der Differenzierungsgrad ist präoperativ schlechter eingestuft worden.

4.2.3 Seröse Karzinome

Unter den 150 primär operierten Patientinnen fanden sich 14 (9,3%) seröse Karzinome. In einem Fall lag kein Abradat vor. Diese Patientin wurde aufgrund des fortgeschrittenen Tumorbefundes mit Beschwerden direkt einer Debulking-Operation unterzogen. Die Diagnose wurde dann am Hysterektomie-Präparat gestellt.

Von den übrigen 13 serösen Karzinomen wurden nur 8 auch im Abradat schon als seröse Karzinome eingeordnet. Bei den anderen 5 Patientinnen wurde im Abradat ein endometrioides Karzinom (1x G1, 2x G2, 2x G3) diagnostiziert. Diese werden tabellarisch in Tab. 21 im Anhang zusammengefasst.

Eine Patientin wurde aufgrund der serösen Histologie einer Nachoperation zugeführt, in welcher eine paraaortale Lymphonodektomie und eine Netzresektion erfolgte. Diese Patientin lebt laut des erhobenen Follow-up tumorfrei. Bei den übrigen 4 Patientinnen erfolgte keine Nachoperation zur Komplettierung des Stagings entsprechend der Leitlinien für die Therapie des serösen Karzinoms. Zwei Patientinnen leben laut dem erhobenen Follow-up tumorfrei, eine lebt mit Resttumor und eine Patientin ist verstorben.

Zwei Patientinnen mit einem serösen Karzinom im Abradat wurden nicht primär operiert. Dabei handelte es sich um eine Patientin (Patienten-ID: 133) mit fortgeschrittenem Tumor (ypT3b, ypN1), die primär einer neoadjuvanten Chemotherapie und sekundär einer Operation zugeführt wurde. Die andere Patientin erhielt eine Chemotherapie in palliativer Intention.

4.2.4 pT1c-Tumoren

Das Stadium T1c / pT1c war in der alten Klassifikation (Tab. 1) definiert durch eine myometrane Infiltration des Tumors über 50%. Es wurde präoperativ (T1c) durch einen transvaginalen Ultraschall diagnostiziert.

Von insgesamt 32 Patientinnen im Stadium pT1c hatten 6 keine präoperative vaginalsonographische Diagnostik zu dieser Fragestellung. Von den sonographisch untersuchten 26 Patientinnen wurde bei 13 die myometrane Infiltration über 50% erkannt. Bei den anderen 13 Patientinnen wurde die myometrane Infiltration zwar diagnostiziert, aber geringer als 50% der myometranen Wandstärke eingestuft. Somit zeigte sich bei 50% der vaginalsonographisch untersuchten pT1c-Fälle erst durch die Operation die korrekte myometrane Tiefeninfiltration des Tumors und es kam zu einem Upstaging. Für eine ausführlichere Darstellung dieser Fälle sei auf Tab. 22 im Anhang verwiesen.

4.2.5 pT2b-Tumoren

Insgesamt gab es 17 Patientinnen mit einem postoperativen Tumorstadium pT2b. Eine Patientin erhielt keine präoperative Diagnostik. Von den restlichen 16 Frauen wurden 7 (43,8%) präoperativ richtig als T2b eingeschätzt.

Bei 9 Patientinnen erfolgte durch die Operation ein Upstaging, zuvor war man von einem T1b- (n=2), T1c- (n=4) bzw. T2a- (n=3) Karzinom ausgegangen. Die tabellarische Aufführung findet sich in Tab. 23 im Anhang. Eine der T2a-Patientinnen (Patienten-ID: 46) wird bei den Fällen mit Änderung der Histologie von endometrioid zu serös (Tab. 21) gelistet.

4.2.6 pT3-pT4-Tumoren

Insgesamt sind 11 Patientinnen den Stadien pT3 bis pT4 zuzuordnen. Drei von ihnen wurden ohne präoperative Diagnostik direkt der operativen Therapie zugeführt, eine Patientin (Patienten-ID: 133) erst sekundär operiert, somit kann die Qualität der präoperativen Diagnostik an diesen Fällen nicht näher dargestellt werden.

Eine Patientin wurde nur aufgrund einer positiven Peritonealzytologie von einem präoperativ diagnostizierten T1a-Tumor in ein pT3a-Stadium klassifiziert. Bei einem anderen Upstaging (von T1b zu pT3a) erfolgte dennoch eine stadiengerechte Therapie. Eine weitere Patientin im Stadium pT3a (Patienten-ID: 130) wurde postoperativ als seröse Histologie eingestuft und ist entsprechend in Tab. 21 gelistet. Die beiden anderen Fälle sind in Tab. 24 (Anhang) dargestellt.

Nur vier Patientinnen wurden durch die präoperative Diagnostik richtig eingeschätzt.

4.2.7 Zusammenfassung der Upstaging-/Upgrading-Fälle und daraus resultierende Untertherapie

Insgesamt erhielten 23 Frauen ein Upstaging durch eine andere Zuordnung im T-Stadium im Vergleich zum Ergebnis der präoperativen Diagnostik. Bei fünf Frauen wurde erst postoperativ ein seröses Karzinom erkannt. Bei einer Frau wurde postoperativ der histopathologische Differenzierungsgrad des Hysterektomiepräparates als schlechter eingeschätzt. Diese Fälle sind in Tab. 21 bis Tab. 25 im Anhang zusammenfassend dargestellt.

21 dieser 29 Frauen wurden aufgrund des präoperativ falsch eingeschätzten Therapieumfangs untertherapiert. Nur bei einer Patientin wurde der erforderliche Therapieumfang in einer Nachoperation komplettiert.

4.3 Lymphonodektomie

4.3.1 Durchführung der Lymphonodektomie

Eine systematische Lymphonodektomie ist nach den S2k-Leitlinien der AGO als Entfernung von mindestens 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten definiert. (AGO 2008)

Von den 150 primär operierten Patientinnen konnte bei 5 Patientinnen der Tumor nur mit einem makroskopisch sichtbaren Tumorrest (R 2) entfernt werden. Der bei diesen 5 Patientinnen durchgeführte Umfang der Lymphonodektomie ist in Tab. 11 zusammengefasst.

Tab. 11: Lymphonodektomie bei mit makroskopischem Tumorrest operierten Patientinnen (n=5)

Art der Lymphonodektomie	Histologie	Lymphknotenbefall
2x komplette Lymphonodektomie nach AGO	endometrioid pT2b, N1, M1	ja
	serös pT3a, N1, M1	ja
2x Entfernung mindestens eines Lymphknotens	endometrioid pT4b, N1, M1	ja
	serös pT3a, N0, M1	nein
1x keine Lymphonodektomie	andere Histologie pT1b, Nx, M1	----

In allen folgenden Darstellungen über die Lymphonodektomie werden nur die Patientinnen berücksichtigt, die makroskopisch tumorfrei primär operiert wurden (n=145).

Die durchgeführte Lymphonodektomie dieser 145 Patientinnen stellt Tab. 12 dar. 23 Frauen erhielten eine wie oben definierte leitliniengerechte systematische Lymphonodektomie. Dabei wurden 7 nodalpositive Fälle detektiert. Bei weiteren 64 Patientinnen wurde mindestens 1 Lymphknoten entfernt (Bereich: 1 - 54 LKN; Median: 24), was zwei weitere nodalpositive Fälle ergab. Bei 58 Patientinnen erfolgte keine Entfernung von Lymphknoten.

Tab. 12: Lymphonodektomie bei makroskopisch tumorfrei primär operierten Patientinnen (n=145)

Art der Lymphonodektomie	pN0	pN1	pNx
Keine Lymphonodektomie	----	----	58
Entfernung von mindestens einem Lymphknoten, aber Umfang der Lymphonodektomie eingeschränkt	62	2	----
Komplette Lymphonodektomie	16	7	----

In Tab. 13 ist die durchgeführte Art der Lymphonodektomie für jedes Stadium, getrennt nach Histologie und Grading, dargestellt. Die weitere Auswertung dazu erfolgt in den Kapiteln 4.3.2 und 4.3.3.

Tab. 13: Lymphonodektomie bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen, nach Histologie / Grading / Stadium (n=145)

Histologie/Grading	Stadium	keine Lymphonodektomie	mindestens 1 LKN entfernt	komplette LNE nach AGO
endometrioid ohne Tumornachweis	pT1a	2	1	--
endometrioid, G1	pT1a	8	3	2
	pT1b	29	16	1
	pT1c	5	10	3
	pT2a	1	--	--
	pT2b	1	3	1
	pT3a	1	--	--
endometrioid, G2	pT1a	1	--	--
	pT1b	6	7	1
	pT1c	--	5	1
	pT2b	--	2	3
endometrioid, G3	pT1a	--	--	1
	pT1b	--	1	1
	pT1c	1	1	1
	pT3a	--	1	1
serös, G1-3	pT1a	--	1	--
	pT1b	--	1	1
	pT1c	--	2	1
	pT2b	--	2	1
	pT3a	--	--	2
	pT3b	--	--	1
andere, G1-3	pT1a	--	2	--
	pT1b	2	1	--
	pT1c	--	1	1
	pT2a	--	1	--
	pT2b	1	2	--
	pT3a	--	1	--

4.3.2 Lymphonodektomie bei endometrioiden und serösen Karzinomen

Im folgenden Kapitel wird die Lymphonodektomie bei endometrioiden und serösen Karzinomen betrachtet. Die 12 Patientinnen mit einer anderen Histologie werden hier nicht berücksichtigt.

121 endometrioiden Karzinome wurden primär makroskopisch tumorfrei operiert (Abb. 7). 16 davon erhielten eine vollständige Lymphonodektomie, in 6 Fällen war ein Lymphknotenbefall zu verzeichnen. 55 wurden nicht lymphonodektomiert. Die übrigen 50 Fälle wurden unvollständig lymphonodektomiert, ein nodalpositiver Fall konnte dabei noch diagnostiziert werden.

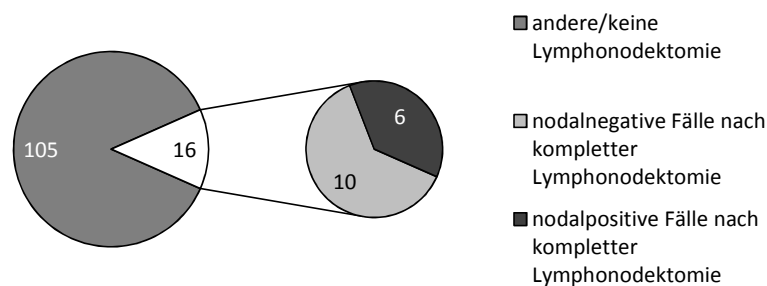


Abb. 7: Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien bei endometrioiden Karzinomen (n=121)

Von den serösen Karzinomen wurden insgesamt 12 primär makroskopisch tumorfrei operiert (Abb. 8). Bei 6 davon wurde die komplette Lymphonodektomie durchgeführt, was einen nodalpositiven Fall ergab. Bei den übrigen 6 Fällen wurde mindestens 1 Lymphknoten entfernt, ohne einen Lymphknotenbefall zu detektieren.

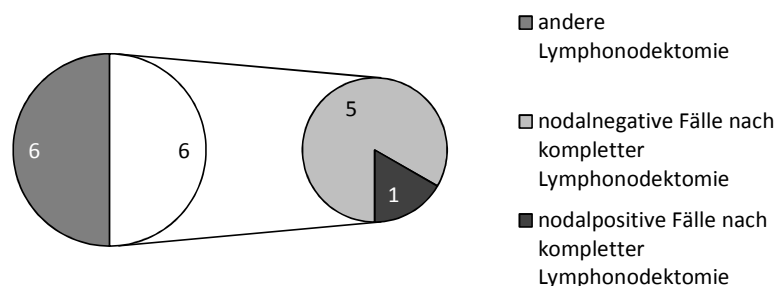


Abb. 8: Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien bei serösen Karzinomen (n=12)

4.3.3 Lymphonodektomie in den Stadien pT1a bis pT1c bei endometrioiden Karzinomen

Im Folgenden wird die Lymphonodektomie der endometrioiden Karzinome in den Stadien pT1a - pT1c unter Berücksichtigung des Gradings näher dargestellt. Von einer Lymphonodektomie wird in diesem Abschnitt gesprochen, wenn mindestens 1 Lymphknoten entfernt wurde.

In den Stadien pT1a G1 und G2 sowie pT1b G1 und G2 wird die Lymphonodektomie nach den neuen Empfehlungen der AGO seit 2011 nicht mehr durchgeführt. (Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) 2011) Im Patientinnenkollektiv befanden sich insgesamt 74 Patientinnen in diesen Stadien (Abb. 9). Bei 30 von ihnen (40,5%) wurde in der Operation mindestens 1 Lymphknoten entfernt (Bereich: 5 - 81 LKN, Median: 26,5); 2 dieser 30 Patientinnen waren nodalpositiv. Beide sind dem Stadium pT1b, G2 zuzuordnen. Das sind 25% der insgesamt 8 lymphonodektomierten pT1b G2- Fälle.

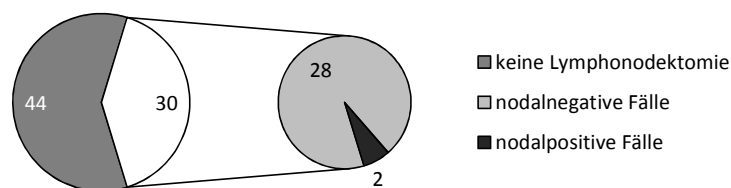


Abb. 9: Lymphonodektomie der endometrioiden Karzinome in den Stadien pT1a/b, G1/2 (n=74)

In den Stadien pT1a G3 und pT1b G3 (3 Patientinnen) sollte die Lymphonodektomie laut Leitlinien obligat erfolgen. Bei allen 3 Patientinnen wurde diese durchgeführt und erbrachte keinen Lymphknotenbefall.

Auch im Stadium pT1c G1 bis G3 (27 Patientinnen) sollte die Lymphonodektomie obligat erfolgen. Bei 21 Patientinnen wurde diese durchgeführt und ergab 2 nodalpositive Fälle (1x pT1c G2; 1x pT1c G3). Bei 6 Patientinnen wurden keine Lymphknoten entfernt (Abb. 10).

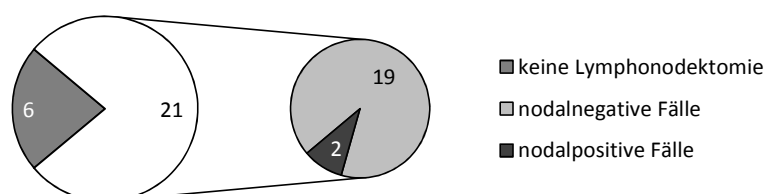


Abb. 10: Lymphonodektomie der endometrioiden Karzinome pT1c, G1-3 (n=27)

4.4 Überlebensanalysen

Im Folgenden wird das Überleben des Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit von den histopathologischen Faktoren und der Therapiemodalität näher dargestellt.

Für die Berechnungen der Überlebensanalysen bilden die 150 primär operierten Patientinnen das Kollektiv.

4.4.1 Rezidiv- oder metastasenfreies Überleben der primär operierten Patientinnen

Insgesamt trat bei 12 Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv oder eine Metastasierung auf. Bei 5 Patientinnen wurde eine Fernmetastasierung diagnostiziert, bei 5 Patientinnen ein Rezidiv. Bei einer Patientin traten Rezidiv und Metastasierung simultan auf. Bei einer weiteren Patientin kam es zuerst zum Auftreten der Fernmetastasierung und im Verlauf zum Rezidiv.

75% aller Ereignisse (9 von 12) traten in den ersten 24 Monaten auf. Die längste Beobachtungszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung betrug 87 Monate bei einer Patientin mit einem G2-endometrioiden Karzinom.

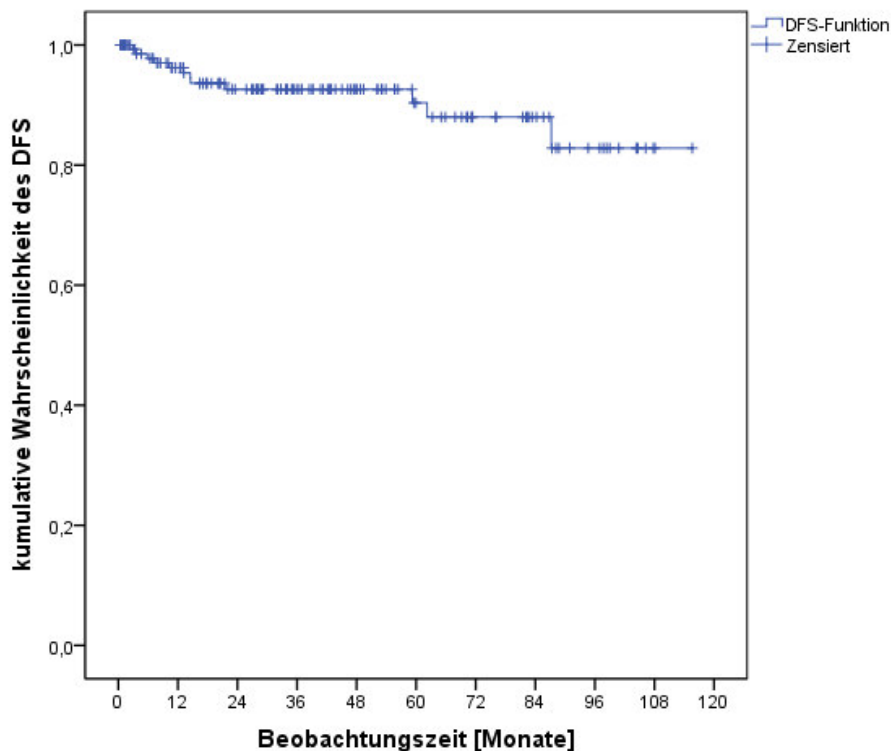


Abb. 11: rezidiv- und metastasenfreies Überleben / disease free survival (n=150)

4.4.2 Ereignisfreies Überleben der primär operierten Patientinnen

Als Ereignis wurden der Tod, das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung gewertet. Insgesamt kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu 37 Ereignissen. Die mediane Beobachtungsdauer bis zum Auftreten eines Ereignisses betrug 108 Monate, $CI_{95\%} = (88,5; 127,6)$.

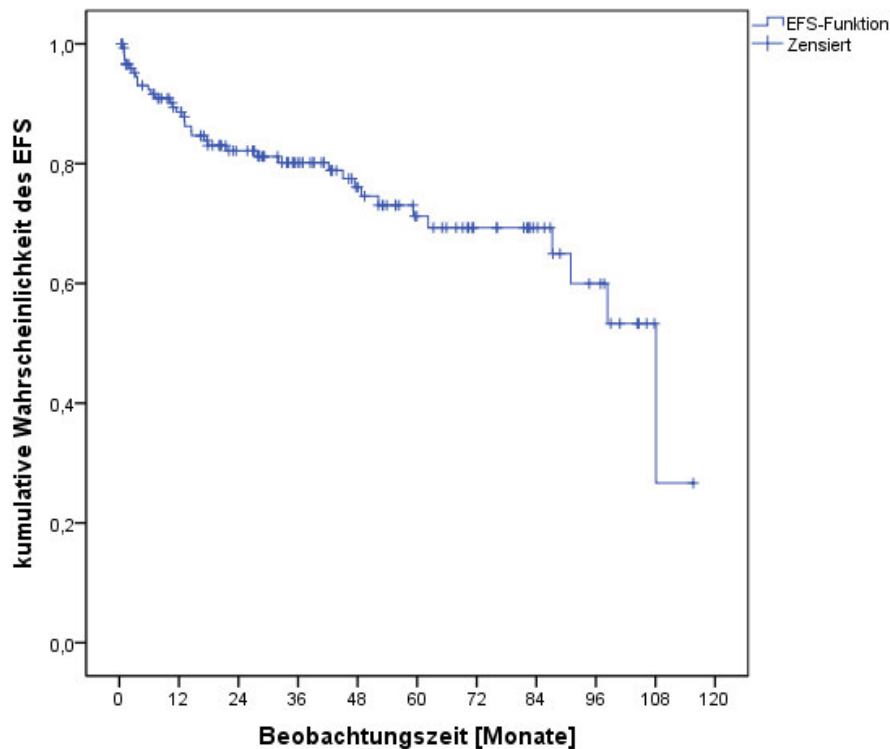


Abb. 12: ereignisfreies Überleben / event free survival (n=150)

4.4.3 Überleben der primär operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von tumorbedingten Symptomen

In Abb. 13 wird das Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Symptomen dargestellt. Die Überlebenskurven der beiden Gruppen unterscheiden sich dabei sichtbar aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,078$).

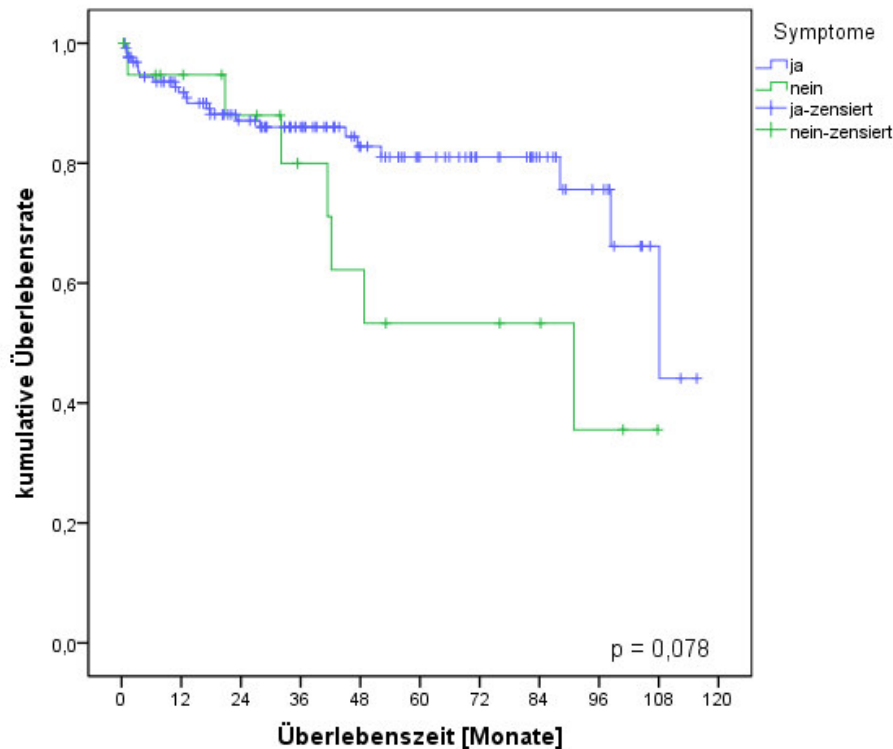


Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Symptomen (n=150)

Die Mehrheit der primär operierten Patientinnen (n=130) war bei Tumordiagnose symptomatisch. 123 Frauen stellten sich mit einer Blutung/Blutungsanomalie und 7 Frauen mit einem anderen Symptom vor. Von diesen Patientinnen starben im Nachbeobachtungszeitraum 22 (16,9%). Ihre mediane Überlebenszeit beträgt 108 Monate.

Unter 20 asymptomatischen Patientinnen, von denen 6 keine Symptome hatten und 14 Frauen allein per TVS diagnostiziert wurden, kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu 7 (35%) Todesfällen. Die mediane Überlebenszeit unter den symptomfreien Patientinnen beträgt 91 Monate.

Asymptomatische Patientinnen kommen in allen histologischen Typen mit einer annähernd gleichen Wahrscheinlichkeit vor. Unter diesen Patientinnen gibt es in allen Histologien prozentual mehr Todesfälle.

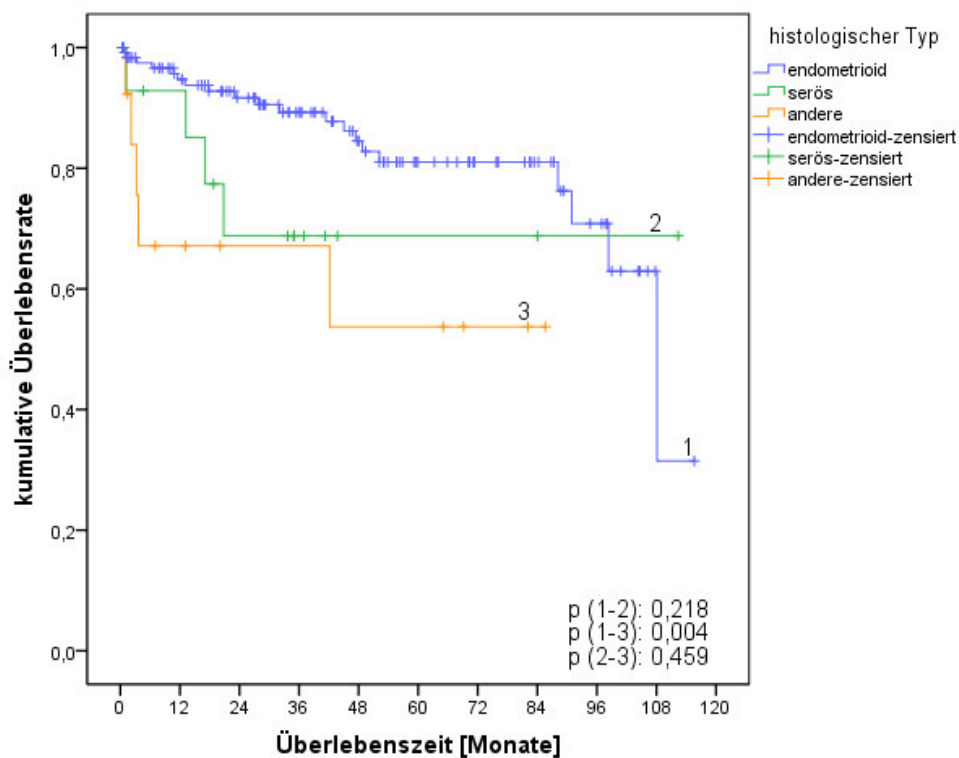
Tab. 14 zeigt, wie sich das Vorhandensein von tumorbedingten Symptomen in den einzelnen Histologien verteilt und auf das Überleben auswirkt.

Tab. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von tumorbedingten Symptomen, getrennt nach Histologie (n=150)

Symptome	Ja	Nein
Gesamt	130	20
<i>davon verstorben</i>	22	7
Endometrioid	107	16
<i>davon verstorben</i>	16	4
Serös	12	2
<i>davon verstorben</i>	2	2
Andere	11	2
<i>davon verstorben</i>	4	1

4.4.4 Überleben der primär operierten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Grading

Nach 60 Monaten liegt die kumulative Überlebensrate der Patientinnen mit einem endometrioiden Karzinom bei 81%, die der Patientinnen mit einem serösen Karzinom bei 69%. Unter den anderen histologischen Typen sind in Abb. 14 adenosquamöse, undifferenzierte und anaplastische Karzinome zusammengefasst. Ihre Überlebensrate nach 60 Monaten beträgt 54%.

**Abb. 14:** Überleben - dargestellt nach Histologie (n=150)

In Abb. 15 ist das Überleben ausschließlich der primär operierten endometrioiden Karzinome (n=123) in Abhängigkeit vom Grading des Uterus-Präparats dargestellt. Das 60-Monats-Überleben sowohl der G1- als auch der G2-Fälle beträgt 82,5%. Die kumulative Überlebensrate der G3-Fälle liegt nach 60 Monaten bei 59%.

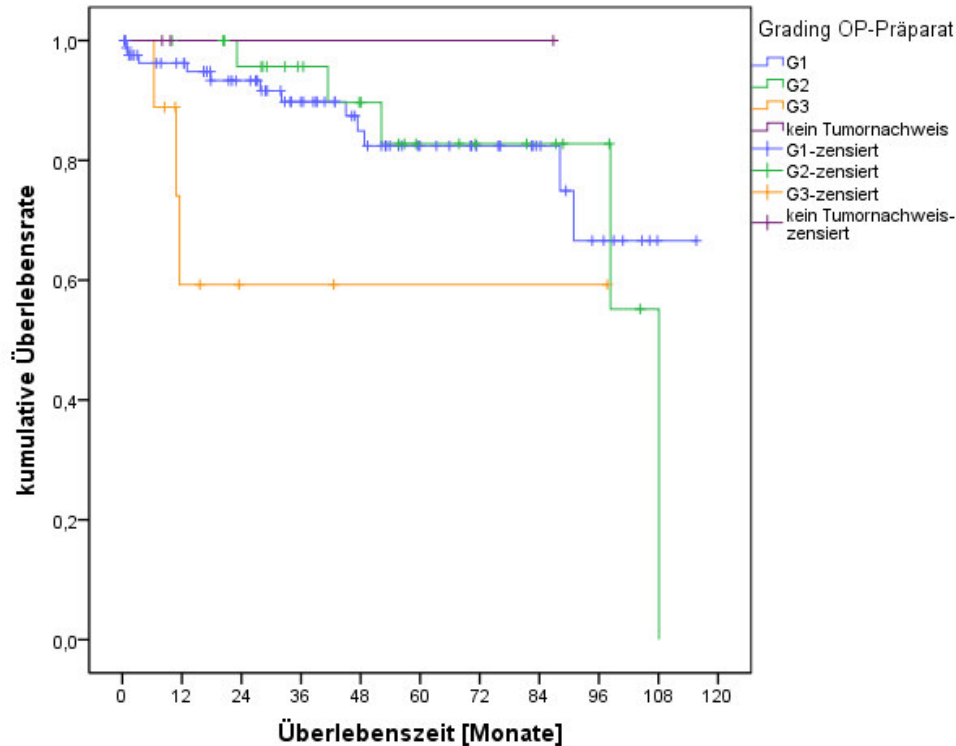


Abb. 15: Überleben der primär operierten endometrioiden Karzinome, dargestellt nach Grading (n=123)

4.4.5 Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer stadiengerechten Therapie für die Stadien pT1 und pT2

Insgesamt waren 140 der primär operierten Patientinnen den Stadien pT1 und pT2 zuzuordnen. 22 von ihnen erhielten durch die Operationshistologie ein Upstaging bzw. Upgrading im Vergleich zur präoperativen Diagnostik. Davon wurde bei 15 Patientinnen eine nicht stadiengerechte Therapie durchgeführt und diese auch nicht durch eine Nachoperation komplettiert. Diese Fälle werden in der folgenden Kaplan-Meier-Überlebenskurve den Patientinnen gegenüber gestellt, welche entweder primär auf Grundlage der präoperativen Diagnostik richtig therapiert wurden bzw. trotz nicht korrekter Diagnostik einer stadiengerechten Therapie zugeführt wurden.

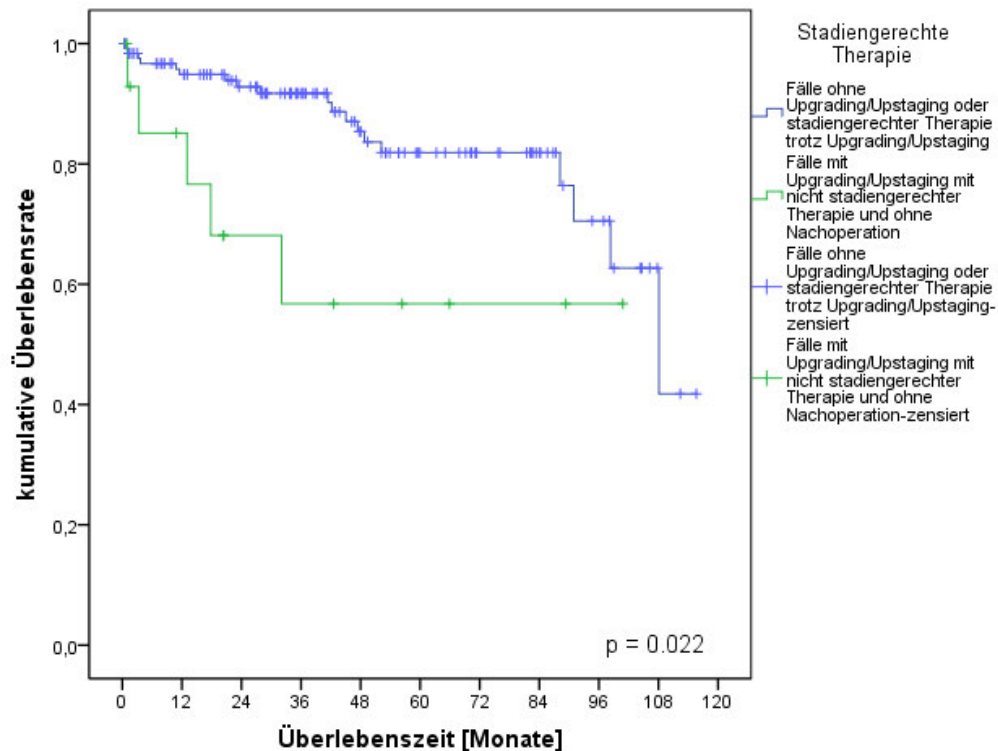


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer stadiengerechten Therapie, pT1 und pT2 – Fälle (n=140)

Es ist ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen ($p = 0.022$), mit einem Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit auf Seiten der Patientinnen, welche eine stadiengerechte Therapie erhielten.

4.4.6 Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten Lymphonodektomie

Im Folgenden soll auf das Überleben in Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Lymphonodektomie eingegangen werden. In die Analyse einbezogen wurden die in Tab. 15 aufgeführten Patientinnen (n=50), für die eine Lymphonodektomie nach Leitlinien (AGO 2008) obligat vorgesehen ist. Die Patientinnen in anderen Histologien und in den Stadien pT3 und pT4 werden hier nicht betrachtet.

Tab. 15: Patientinnen pT1 und pT2 mit Notwendigkeit einer LNE nach den aktuellen Statements der AGO 2013 (n=50)

Auswahlkriterien	Anzahl der Patientinnen
Endometrioides Karzinom: pT1a, G3	1
Endometrioides Karzinom: pT1b, G3	2
Endometrioides Karzinom: pT1c, G1-G3	27
Endometrioides Karzinom: pT2a, G1-3	1
Endometrioides Karzinom: pT2b, G1-3	10
Seröses Karzinom: pT1, pT2, G1-3	9

Von diesen Patientinnen erhielten 14 eine komplette Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien (AGO 2008), bei 28 Patientinnen wurde mindestens ein Lymphknoten entfernt. Bei acht Patientinnen wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Im Nachbeobachtungszeitraum traten 13 Todesfälle auf. Deren Verteilung in den einzelnen Stadien zeigt Tab. 16.

Tab. 16: Todesfälle im Patientinnenkollektiv von Tab. 15

Art der Lymphonodektomie	Tumorcharakteristika	Anzahl der Todesfälle
Keine Lymphonodektomie	endometrioid, pT1c, G1-3	3
	endometrioid, pT2b	1
Mindestens 1 LKN entfernt	endometrioid, pT1c, G1-3	4
	endometrioid, pT2b	4
	serös, pT1b	1

Alle 14 Patientinnen, die eine komplette Lymphonodektomie erhielten, leben laut dem erhobenen Follow-up zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums, davon 13 tumorfrei.

In Abb. 17 ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für diese Patientinnen dargestellt. Die Signifikanzprüfung mittels Log-Rank-Test ergibt einen signifikanten Unterschied ($p=0,006$) zwischen den Patientinnen mit kompletter Lymphonodektomie und den Frauen ohne Lymphknotenentfernung.

Des Weiteren wird für die endometrioiden Karzinome im Stadium pT1a und pT1b, jeweils G1 und G2 (siehe 4.3.3), in denen eine Lymphonodektomie nicht vorgesehen ist, eine Kaplan-Meier-Schätzung in Abb. 18 dargestellt.

Das Gesamtüberleben unterscheidet sich zwischen der Gruppe mit einer Lymphonodektomie und der Gruppe ohne Lymphonodektomie nicht signifikant ($p=0,521$).

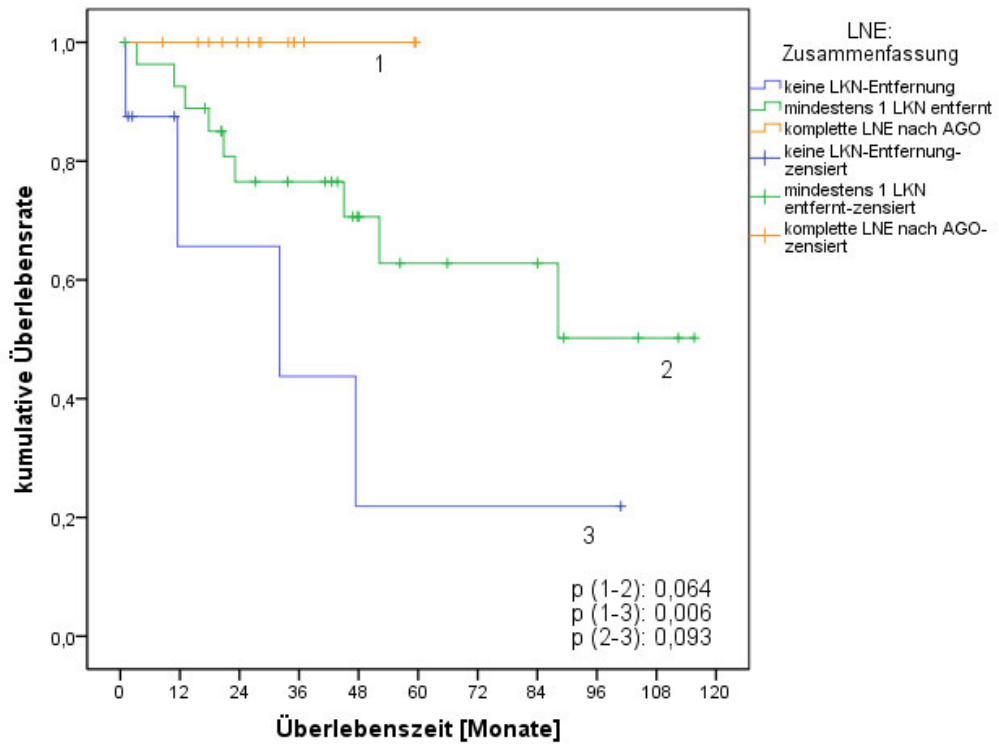


Abb. 17: Überleben der ausgewählten Patientinnen (Tab. 15) in Abhängigkeit der durchgeführten LNE (n=50)

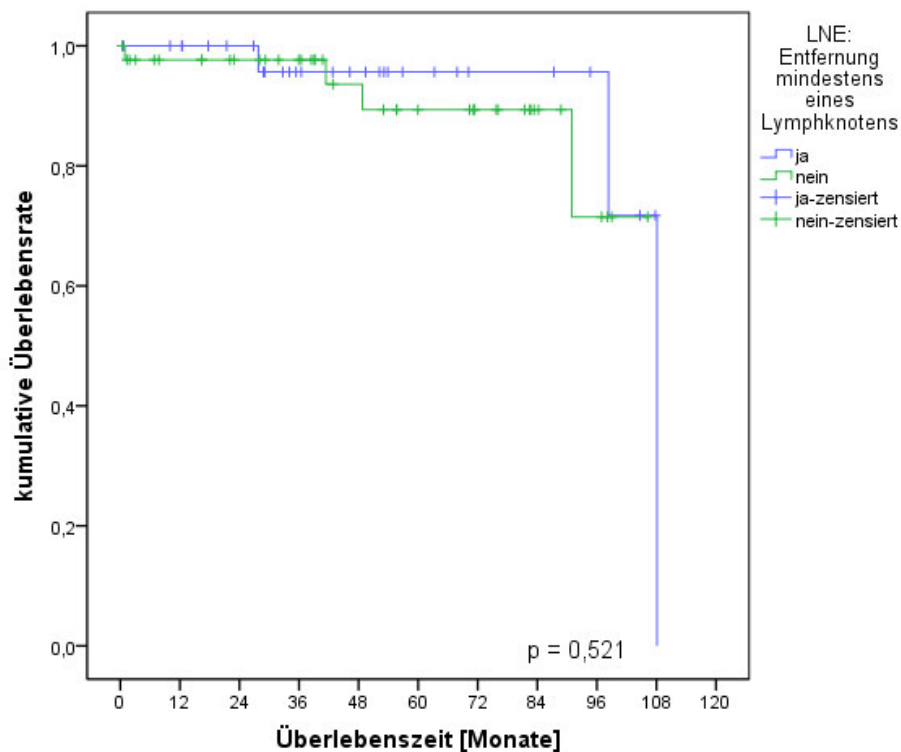


Abb. 18: Überleben der primär operierten endometrioiden Karzinome im Stadium pT1a und pT1b, G1 und G2 (n=74)

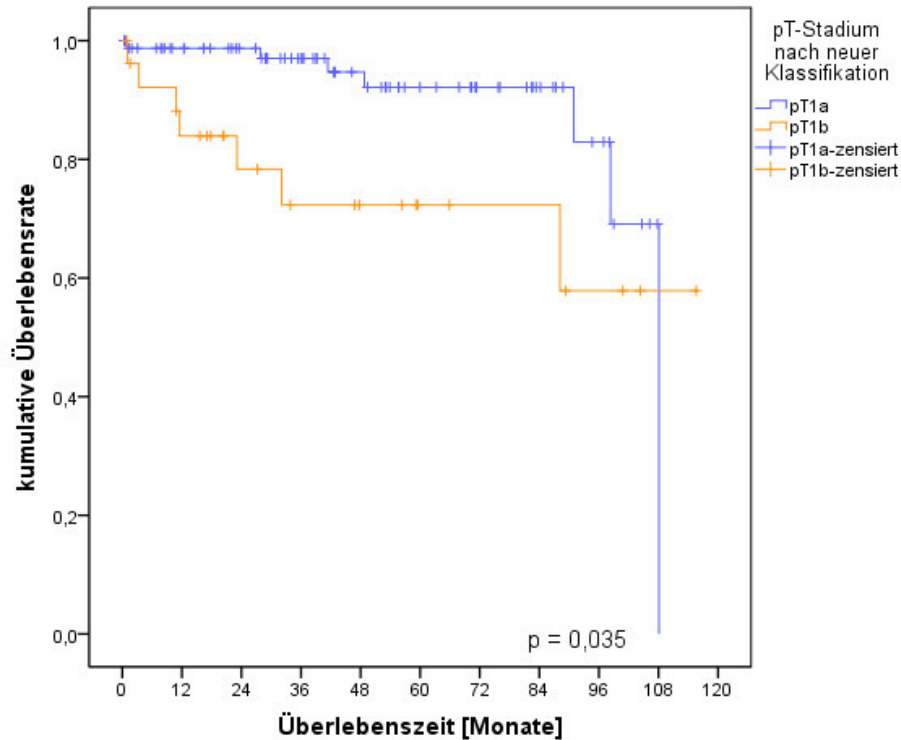


Abb. 20: Überleben der primär operierten endometrioiden pT1-Fälle nach neuer TNM-Klassifikation (n=107)

Die neuen Stadien unterscheiden sich im Log-Rank-Test signifikant mit $p = 0,035$.

4.5.2 Stadien FIGO IIIC1 und FIGO IIIC2

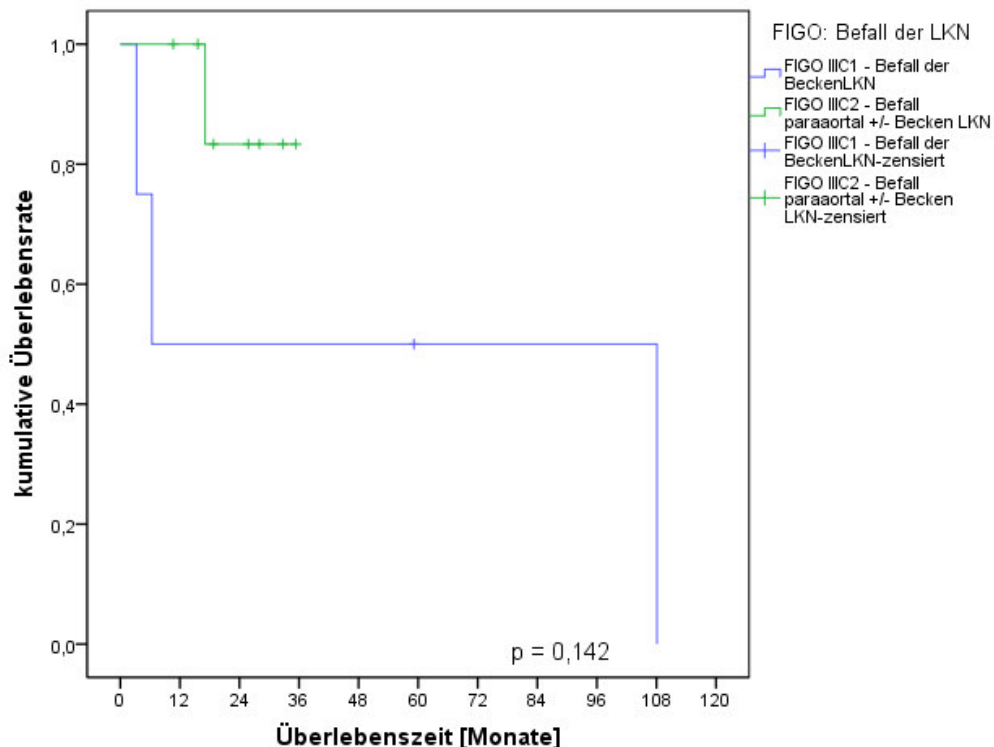
Unter den primär operierten Patientinnen (n=150) fanden sich 12 nodalpositive Fälle. Nach der neuen Klassifikation (Tab. 2) werden diese nun unterteilt in FIGO IIIC1 und FIGO IIIC2. FIGO IIIC1 kennzeichnet dabei den Befall ausschließlich der Beckenlymphknoten. Dabei können paraaortale Lymphknoten negativ oder nicht untersucht sein. FIGO IIIC2 beschreibt den Befall der paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der Beckenlymphknoten.

Tab. 17 zeigt die Einteilung der nodalpositiven Fälle im Patientinnenkollektiv nach den Kriterien der neuen FIGO-Klassifikation. Von 4 Patientinnen, die dem Stadium FIGO IIIC1 zuzuordnen sind, erhielten zwei eine paraaortale Lymphonodektomie, die keine paraaortale Lymphknotenbeteiligung nachweisen konnte, die anderen zwei Frauen wurden nicht paraaortal lymphonodektomiert. Unter 8 FIGO IIIC2- Fällen ist nur eine Frau, die bei kompletter Lymphonodektomie ausschließlich einen Befall der paraaortalen Lymphknoten hat.

Tab. 17: Einteilung der nodalpositiven Fälle nach der neuen FIGO-Klassifikation

FIGO-Einteilung	Jahr / Patienten-ID	Anzahl der entfernten pelvinen LKN (positive LKN)	Anzahl der entfernten paraaortalen LKN (positive LKN)	Überleben
FIGO IIIC1	2000 / 6	23 (1)	3 (0)	verstorben
	2004 / 64	26 (4)	17 (0)	lebt tumorfrei
	2005 / 77	8 (2)	----	verstorben
	2007 / 121	3 (1)	----	verstorben
FIGO IIIC2	2006 / 102	25 (20)	10 (10)	verstorben
	2007 / 116	28 (2)	13 (5)	lebt tumorfrei
	2007 / 118	29 (4)	16 (2)	lebt tumorfrei
	2007 / 119	40 (2)	21 (1)	lebt tumorfrei
	2007 / 126	62 (2)	19 (2)	lebt tumorfrei
	2008 / 130	15 (3)	15 (1)	lebt tumorfrei
	2009 / 149	24 (0)	18 (1)	lebt mit Tumorrest
	2009 / 154	35 (8)	16 (4)	lebt tumorfrei

In Abb. 21 ist das Überleben der 12 nodalpositiven Fälle in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Der durchgeführte Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,142. Die Überlebensprognose von FIGO IIIC1 und IIIC2 unterscheidet sich damit nicht signifikant.

**Abb. 21:** Überleben der nodalpositiven Fälle nach neuer FIGO-Klassifikation

4.6 Zweitkarzinome

27 Patientinnen (16,6% aller 163 Fälle) hatten eine Zweitmalignom-Anamnese, davon sind 14 Malignome metachron und 13 synchron aufgetreten. Bei 7 der 13 synchron diagnostizierten Malignome handelte es sich um Ovarialkarzinome.

In Tab. 18 sind die gynäkologischen Zweitkarzinome (n=19) aufgeführt. Von den übrigen Malignomen fand sich am häufigsten ein Kolonkarzinom (n=3), welches metachron, zeitlich vor dem Endometriumkarzinom liegend, aufgetreten ist.

Tab. 18: Auftreten von gynäkologischen Zweitkarzinomen

Zweitkarzinom	synchrones Auftreten	metachrones Auftreten
Ovarialkarzinom	7	-
Mammakarzinom	1	9
Cervixkarzinom	1	-
Vaginalkarzinom	-	1

6 Endometriumkarzinome wurden unter einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie aufgrund eines Mammakarzinoms diagnostiziert. Die Zeit vom Beginn der Tamoxifentherapie bis zur Diagnose des Endometriumkarzinoms war dabei sehr unterschiedlich, sie lag zwischen 5 und 108 Monaten.

Die 6 Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie entwickelten Endometriumkarzinome unterschiedlicher Histologie, darunter kein seröses Karzinom. Es traten 4 endometrioiden Karzinome sowie jeweils ein adenosquamöses und ein undifferenziertes Karzinom auf. Von den 4 Patientinnen mit einem endometrioiden Karzinom ist eine im Verlauf der Nachbeobachtungszeit verstorben, die anderen leben tumorfrei. Die Patientin mit dem undifferenzierten Karzinom ist an einer Metastasierung des Mammakarzinoms verstorben. Von der Patientin mit dem adenosquamösen Karzinom ist der Verlauf nicht bekannt.

4 dieser 6 Endometriumkarzinome wurden ausschließlich durch den transvaginalen Ultraschall ohne Symptome diagnostiziert.

4.7 Fernmetastasierung

Insgesamt fanden sich im untersuchten Kollektiv 13 von 163 Patientinnen mit einer Fernmetastasierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnose.

Unter den 132 endometrioiden Karzinomen fanden sich 7 primär metastasierte Fälle (5,3%). Von 16 serösen Karzinomen waren 4 (25%) bereits primär metastasiert. In Tab. 19 sind für diese Fälle die Lokalisation der Metastasen sowie die Gesamt-Therapie des Karzinoms dargestellt.

Tab. 19: Fernmetastasen – primäre M1-Situation

Histologie	Lokalisation der Fernmetastasen	Gesamt-Therapie des Karzinoms
Endometrioid	Ureter, intraabdominelle Metastasen	Chemotherapie
	Leber	Operation, postoperative Chemotherapie
	Omentum majus	Operation, postoperative Radiochemotherapie
	Musculus psoas, Weichgewebe	Operation, postoperative kombinierte Radiatio
	Lunge, Lymphknoten	Radiatio und MPA-Therapie
	Lunge, Leber	MPA-Therapie
	Hirn, Nebenniere, Peritoneum	Radiatio und MPA-Therapie
Serös	Aszites, Pleuraerguss	Operation, postoperative Chemotherapie
	Omentum majus, Peritoneum	Operation, postoperative Chemotherapie
	Omentum majus, Peritoneum	Operation, postoperative Chemotherapie
	Peritoneum	Operation, postoperative Chemotherapie
Andere	Lunge, Lymphknoten, Leber, Knochen, Peritoneum, Hirn	Radiochemotherapie
	Leber	Operation, postoperative Chemotherapie

Von den primären M0-Fällen (n=150) metastasierten 9 Patientinnen sekundär im Nachbeobachtungszeitraum. Auch in diesem Fall sind die serösen Karzinome prozentual häufiger metastasierend, von 16 serösen Karzinomen sind bei 4 (25%) im Verlauf Metastasen zu finden. Dagegen zeigten nur 4 der 132 endometrioiden Karzinome (3%) sekundär Metastasen. In Tab. 20 ist die Lokalisation und Therapie der im Intervall auftretenden Fernmetastasen aufgeführt.

Tab. 20: sekundäre Fernmetastasen

Histologie	Lokalisation der Fernmetastasen	Therapie
Endometrioid	Omentum majus, Appendix	Operation, Chemotherapie
	Lymphknoten	Operation, Radiatio
	Lymphknoten	Radiatio
	Lunge, Nebenniere	Chemotherapie
Serös	Peritoneum, Pleuraerguss, Aszites	Chemotherapie
	Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, Nebenniere	Operation, Chemotherapie
	Omentum majus, infiltrativ bis Beckenwand	Radiochemotherapie
	Leber	Chemotherapie
Andere	Leber	keine

Bei 8 der 9 Patientinnen traten die Fernmetastasen innerhalb der ersten 24 Monate nach Primärdiagnose des Endometriumkarzinoms auf. Bei einer Patientin betrug das Intervall bis zur Fernmetastasierung 62 Monate.

Von den insgesamt 13 primär fernmetastasierten Patientinnen verstarben 9 im Verlauf des Beobachtungszeitraums (4x endometrioid, 3x seröse, 2x andere Histologie). Das mediane Überleben der primär fernmetastasierten Fälle betrug 13,2 Monate, $CI_{95\%} = (0,7; 25,8)$. Von den übrigen 4 primär fernmetastasierten Patientinnen lebten zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit drei ohne und eine Patientin mit Tumorrest.

6 der 9 sekundär fernmetastasierten Fälle sind im Beobachtungsintervall verstorben (2x endometrioid, 3x seröse, 1x andere Histologie). Die mediane Überlebenszeit dieses Patientinnenkollektivs betrug 6,25 Monate nach Diagnose der Metastasierung, $CI_{95\%} = (0; 19,1)$. Von den 3 anderen sekundär fernmetastasierten Fällen leben 2 Patientinnen mit und eine ohne Tumorrest.

5 Diskussion

5.1 Beurteilung der präoperativen Diagnostik

Als Leitsymptom des Endometriumkarzinoms gilt die Postmenopausenblutung bzw. die Veränderung des regulären Blutungszyklus bei prämenopausalen Frauen.

Es gibt bisher keine evidenzbasierten Empfehlungen, wie die Diagnostik nach einer stattgehabten Postmenopausenblutung ablaufen soll. (Emons 2011)

Van Hanegem et al. haben in ihrem Review einen möglichen Ablauf der Diagnostik beschrieben. Die Autoren empfehlen zunächst eine transvaginale Sonographie mit einem cutoff-Level von 3-4mm. Im Anschluss oder bei Nicht-Verfügbarkeit sollte eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden. Bei weiterer Unsicherheit kommen eine TVS unter Kochsalzinfusion und die Hysteroskopie in Betracht. (van Hanegem et al. 2011) In den deutschen S2k-Leitlinien sind generell eine gynäkologische Untersuchung, eine TVS mit einem cutoff-Level von 5mm, sowie eine fraktionierte Abrasio und Hysteroskopie empfohlen. (AGO 2008)

In dem im Zuge dieser Arbeit analysierten Kollektiv wurde bei 150 primär operierten Patientinnen in 16 Fällen (10,6%) keine präoperative Diagnostik mittels fraktionierter Abrasio durchgeführt. Davon ergab sich bei 8 Patientinnen das Endometriumkarzinom als Zufallsbefund nach einer Hysterektomie aus anderer Indikation, bei den anderen 8 Patientinnen gab eine bereits länger bestehende Blutungsstörung den Anlass zur Hysterektomie (Vgl. Kapitel 4.2.1). Die restlichen 134 Patientinnen erhielten leitliniengerecht eine fraktionierte Abrasio bzw. hysteroskopische Biopsie und Transvaginalsonographie.

Huang et al. untersuchten 2007 die Endometriumbiopsie mit dem Pipelle-Verfahren bzw. die fraktionierte Abrasio als Methoden der präoperativen Diagnostik. Beide wurden als zuverlässig eingeschätzt, auch um insbesondere high-grade und nicht-endometrioides Karzinome zu erkennen. In dieser Studie wurde auch dargestellt inwiefern präoperative Histologie und Grading mit dem postoperativen Ergebnis übereinstimmen. Von 202 Patientinnen, welche präoperativ als G1 oder G2 („low grade“) -endometrioides Karzinom eingeschätzt wurden, waren 12 postoperativ doch als G3 („high grade“) -endometrioides Karzinom einzuordnen. (Huang et al. 2007)

Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv wurde dieser Vergleich für die primär operierten Frauen mit einem endometrioiden Karzinom ebenfalls durchgeführt. Von 95 Patientinnen, die präoperativ als „low grade“ (G1 oder G2) eingestuft wurden, ergab sich nur einmal ein Upgrading in ein „high grade“ (G3) -Karzinom.

In der eben erwähnten Studie von Huang et al. wurden von 79 serösen und klarzelligen Karzinomen 18 (22,8%) präoperativ mittels Abrasio fälschlicherweise als endometrioides Karzinome eingeschätzt. (Huang et al. 2007)

Unter den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten serösen (inklusive klarzelligen) Fällen gab es 13 primär operierte Patientinnen, die auch eine präoperative Endometriumhistologie hatten. Fünf von ihnen (38,5%) wurden präoperativ mittels fraktionierter Abrasio als endometrioides Karzinome eingeschätzt.

Seröse Karzinome entwickeln sich meist im atrophem Endometrium, sodass sie mittels TVS nicht erkennbar sind. (Thomssen und Strauß 2006; del Carmen et al. 2012) Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv ist die Blutungsstörung das häufigste Symptom für die serösen Karzinome.

Ob eine Lymphonodektomie notwendig ist, wird in der Regel anhand der präoperativen Histologie und des Gradings sowie anhand des intraoperativen Situs entschieden. Die Leitlinien-Empfehlungen für die Lymphonodektomie basieren aber auf dem Ergebnis der Hysterektomie. Leitao et al. haben in ihrer retrospektiven Studie untersucht, wie hoch die Übereinstimmung zwischen präoperativ als FIGO I eingeschätzten Karzinomen mit der endgültigen Diagnose des Hysterektomiepräparates ist. 14,7% des untersuchten Kollektivs haben postoperativ ein Upstaging in ein höheres FIGO-Stadium und 1,2% eine Veränderung in eine seröse/ klarzellige Histologie erfahren. Die Autoren empfehlen für alle Patientinnen, für die es medizinisch und technisch möglich

ist, ein umfassendes operatives Staging anzubieten, da die präoperative Diagnostik zu ungenau ist. (Leitao et al. 2008)

Besonders wichtig für die Entscheidung, ob eine Lymphonodektomie durchgeführt werden sollte, ist vor allem die Abgrenzung des Stadiums pT1c mit einer Myometriuminvasion über 50% von den Stadien pT1a und pT1b. Eine myometrane Infiltration über 50% macht laut Leitlinien eine Lymphonodektomie obligat. (Emons und Mallmann 2014)

Savelli et al. verglichen die Vorhersagekraft des intraoperativen Gefrierschnitts mit der TVS bezüglich der myometranen Invasion, wobei der intraoperative Gefrierschnitt die höhere Sensitivität (92%, gegenüber 75% bei TVS) erreichte. (Savelli et al. 2012)

Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv sind 26 pT1c- Fälle präoperativ vaginalsonographisch bezüglich der myometranen Infiltrationstiefe untersucht wurden. Nur bei 50% der Patientinnen erfolgte eine korrekte präoperative Einschätzung. Von 13 Patientinnen, die präoperativ nicht korrekt eingeschätzt wurden, hatten 12 keine oder eine unvollständige Lymphknotenentfernung. Um ein adäquates operatives Staging zu gewährleisten, mussten diese einer Nachoperation mit systematischer pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie zugeführt werden.

Die präoperative Diagnostik des Stadiums T2b (neu T2) ist relevant, da ein komplettes chirurgisches Staging mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie erfolgen muss. (Emons und Mallmann 2014) Dazu mussten nach alter Klassifikation der Befall endozervikaler Drüsen oder des zervikalen Stromas nachgewiesen werden (Tab. 1). In der neuen Klassifikation führt nur eine Beteiligung des zervikalen Stromas zum Stadium T2 (Tab. 2).

Die Empfehlungen in der Literatur bezüglich der Diagnostik einer Zervixstromainfiltration sind sehr unterschiedlich. Bijen et al. untersuchten bei Patientinnen die endozervikale Kürettage als präoperative Diagnostik der zervikalen Beteiligung und beurteilen diese als zuverlässige Methode. (Bijen et al. 2009) Wichtig ist dabei, dass der Befall von endozervikalen Drüsen bzw. des Stromas eindeutig beschrieben wird. (Emons 2009b) Gerade die Infiltration des zervikalen Stromas (pT2b) wird in der Histologie einer endozervikalen Kürettage aber nur selten beschrieben. Weiterhin schreiben die Autoren, dass die zervikale Zytologie, die CT und die TVS eine zervikale Beteiligung nicht zuverlässig diagnostizieren können. Die Untersuchung

mittels MRT erbrachte bessere Ergebnisse, ist aber zu teuer und zeitaufwendig. (Bijen et al. 2009) In einer weiteren Studie von Cicinelli et al. wird die Hysteroskopie als zuverlässige Methode zum Erkennen einer oberflächlichen zervikalen Beteiligung und die MRT zur Beurteilung der Zervixinfiltration beschrieben. (Cicinelli et al. 2008) Akbayir et al. halten die TVS für eine mögliche und kostengünstige Variante, eine zervikale Infiltration zu erkennen. (Akbayir et al. 2011) Nagar et al. schätzen die MRT als verlässliche Methode ein, um eine zervikale Infiltration vorauszusagen. (Nagar et al. 2006). In den aktuellen Statements der AGO werden MRT und hysteroskopisch entnommener Zervixbiopsie die höchste Vorhersagekraft zugeschrieben. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2013)

Die dänischen Autoren um Antonsen et al. präsentieren 2013 in ihrer prospektiven Studie eine Beurteilung von MRT, PET/CT sowie der TVS in der präoperativen Diagnostik bezüglich der Fragestellung nach der Infiltration von Myometrium und Zervixstroma. Alle drei Methoden werden als geeignet eingeschätzt, um eine Zervixstromainfiltration auszuschließen, die Vorhersagequalität ist mit Sensitivitätswerten zwischen 29 und 43% dagegen eher niedrig. (Antonsen et al. 2013)

Eine Zervixstromainfiltration ist präoperativ im hier untersuchten Kollektiv nur mit unbefriedigenden Ergebnissen zu diagnostizieren. Es wurden nur 7 von 16 (43,8%) präoperativ untersuchten Frauen, die dem Stadium pT2b zugeordnet wurden, auch als T2b erkannt. Jede dieser 7 Frauen erhielt im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine transvaginale Sonographie, teilweise kombiniert mit einer Hysteroskopie oder Abdominalsonographie.

Jacobs et al. führten eine Fall-Kontroll-Studie durch, in welcher die Möglichkeit eines Screenings mittels TVS überprüft werden sollte. Die Sensitivität ein Karzinom bei asymptomatischen Patientinnen zu entdecken, liegt zwischen 80 und 90%. Innerhalb der Hochrisiko-Gruppe waren falsch-positive Ergebnisse am geringsten. Eine TVS wird als Screening nicht empfohlen, ein Überlebensvorteil kann in dieser Studie aufgrund fehlender Überlebensdaten nicht bewiesen werden. Des Weiteren ist nicht sicher, ob durch die Diagnose bei asymptomatischen Patientinnen überhaupt ein Überlebensvorteil erzielt werden kann. Das Leitsymptom Blutungsstörung tritt in der Regel frühzeitig auf und führt zu einer schnellen Diagnose. (Jacobs et al. 2011, Vergote et al. 2011)

Auch im untersuchten Patientinnenkollektiv ist eine Blutungsstörung bei 132 von 163 Patientinnen das häufigste Symptom. Bei 15 asymptomatischen Frauen wurde das Endometriumkarzinom nur mittels transvaginaler Sonographie entdeckt.

Die in Abb. 13 dargestellte Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt einen nicht signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,078$) für die symptomatische Patientengruppe. Die mediane Überlebenszeit der symptomfreien Patientinnen ist geringer als die der symptomatischen Frauen.

Insgesamt erhielten in dem für diese Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv 134 der 150 primär operierten Patientinnen eine präoperative Diagnostik unterschiedlichen Ausmaßes. 23 Patientinnen erhielten postoperativ durch eine Veränderung des Tumorstadiums ein Upstaging (Tab. 22 bis Tab. 24). Bei fünf Frauen kam es zu einem Upgrading durch eine Veränderung der Histologie (Tab. 21). Eine Frau hatte eine alleinige und therapieentscheidende Änderung des Gradings (Tab. 25). Damit ist bei 21,6% (29 von 134) der zu beurteilenden Patientinnen die Einschätzung mittels präoperativer Diagnostik nicht korrekt gewesen. Daraus resultierte bei 21 Patientinnen eine Untertherapie aufgrund eines präoperativ falsch eingeschätzten Therapieumfangs.

Die zur Verfügung stehenden Methoden der präoperativen Diagnostik sind damit als nicht ausreichend zu beurteilen, um eine zuverlässige Einschätzung der Tumorcharakteristika zu erzielen und die entsprechenden therapeutischen Empfehlungen zu ermöglichen. In den neuen Empfehlungen sieht die AGO das operative Staging als unumgänglich an, da dies durch keine bildgebende Maßnahme adäquat ersetzt werden kann. (Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) 2013, Emons und Mallmann 2014)

5.2 Indikation und Umfang der Lymphonodektomie

Die aktuelle Leitlinie beurteilt eine Lymphonodektomie im Stadium pT1a, G1 und G2 (neue Klassifikation, Tab. 2) bei intraoperativ unauffällig wirkenden Lymphknoten als nicht indiziert. (Emons und Mallmann 2014)

Die randomisierte Studie der ASTEC Study Group unterstützt diese Empfehlung. Eine pelvine Lymphonodektomie erbrachte unter 1408 Frauen mit einem präoperativ als T1 eingeschätzten Endometriumkarzinom keine Verbesserung im Gesamt- und im

rezidivfreien Überleben. (The writing committee on behalf of the ASTEC study group 2009) Bereits 2008 kamen auch Benedetti Panici et al. in ihrer randomisierten klinischen Studie zu diesem Ergebnis. (Benedetti Panici et al. 2008)

Unter den im Zuge dieser Arbeit analysierten Patientinnen sind 74 den Stadien pT1a und pT1b, jeweils G1 und G2 (alte Klassifikation) zuzuordnen. 30 von ihnen erhielten eine Lymphonodektomie mit der Entfernung mindestens eines Lymphknotens. Zwei Patientinnen waren dabei nodalpositiv. Im Gesamtüberleben ist kein signifikanter Unterschied ($p=0,521$) zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphknotenentfernung festzustellen (Abb. 18). Das bestätigt die oben genannten Publikationen.

Ein pelviner Lymphknotenbefall bei gut differenzierten, oberflächlichen T1-Karzinomen kommt laut ASTEC Study Group in 3-5% vor. (The writing committee on behalf of the ASTEC study group 2009) 2 nodalpositive Frauen unter insgesamt 74 (2,7%) bestätigen diese Beobachtung. Dabei ist jedoch zu beachten, dass eine der nodalpositiven Patientin sowohl einen paraaortalen als auch einen pelvinen Lymphknotenbefall hatte. Bemerkenswert ist, dass diese zwei nodalpositiven Fälle jeweils dem Stadium pT1b G2 zuzuordnen sind und damit 25% aller lymphonodektomierten pT1b G2- Fälle ausmachen.

Eine obligate Lymphonodektomie in den Stadien pT1a und pT1b jeweils G1 und G2 kann auch nach der vorliegenden Analyse nicht als empfehlenswert eingeschätzt werden. Patientinnen mit diesem low-risk-Endometriumkarzinom haben nur sehr selten eine Lymphknotenbeteiligung und erhalten durch eine Lymphonodektomie keinen weiteren Vorteil im Überleben. (Emons 2012)

Bei allen Tumoren in einem Stadium \geq pT1b (neue Klassifikation), allen gering differenzierten sowie allen Typ-II-Karzinomen wird eine vollständige Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel empfohlen. (Emons und Mallmann 2014) Es ist bisher jedoch nicht belegt, dass die Lymphonodektomie in diesen Fällen einen Überlebensvorteil erbringt. (Emons 2012)

Die Auswertung der Patientinnen im dargestellten Kollektiv, die obligat eine Lymphonodektomie erhalten sollten (Tab. 15, Abb. 17), erbringt einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,006$) für Patientinnen mit einer vollständigen Lymphonodektomie im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphonodektomie. Der Überlebensvorteil für Patientinnen, denen mindestens ein Lymphknoten entfernt wurde,

ist nicht statistisch signifikant im Vergleich zu den Patientinnen ohne Lymphonodektomie ($p=0,093$). Jedoch kann vermutet werden, dass eine komplette Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien das Gesamtüberleben der „high-risk“-Patientinnen verbessern kann. Es sollte eine prospektiv-randomisierte Studie initiiert werden, die zeigt, dass eine Lymphonodektomie in den „high risk“-Stadien prognoseverbessernd ist.

Insgesamt ist im untersuchten Patientinnenkollektiv die Detektion nodalpositiver Fälle höher unter den Patientinnen, die eine vollständige (pelvine und paraaortale) Lymphknotenentfernung erhielten. Auch Fotopoulou et al. empfehlen, die Lymphonodektomie, wenn sie indiziert ist, bis zum Nierenstiel durchzuführen, da dann auch hochparaaortal gelegene LKN entdeckt werden und dieses in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv häufig war. (Fotopoulou et al. 2010) Die SEPAL Study kommt zu einem ähnlichen Ergebnis und spricht sich für eine kombinierte pelvine und paraaortale Lymphadenektomie unter „intermediate-“ und „high risk“-Fällen aus. (Todo et al. 2010)

5.3 Beurteilung der serösen Karzinome

Die serösen Karzinome sind aufgrund ihres geringeren Vorkommens bisher nur selten separat in prospektiven Studien betrachtet wurden. Dabei erscheint das bei diesem als „high risk“ beurteilten Karzinom besonders wichtig, um die Therapieoptionen für die betroffenen Frauen verbessern zu können. Trotz des selteneren Vorkommens sterben prozentual mehr Frauen an diesem Typ des Endometriumkarzinoms. (Boruta et al. 2009)

Diese Aussage wird auch im untersuchten Patientinnenkollektiv bestätigt. Insgesamt ist das seröse Karzinom mit 16 von 163 Patientinnen (9,8%) weniger häufig als das endometrioides (132 von 163, 81%), verursacht aber relativ mehr Todesfälle. 6 der 16 Patientinnen (37,5%) sind zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit verstorben. Dem stehen 21,2% (28 von 132) unter den endometrioiden Karzinomen gegenüber.

Im Gesamtüberleben der primär operierten Patientinnen (Abb. 14) hat das seröse Karzinom mit 69% eine nicht signifikant ($p=0,218$), aber dennoch deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zum endometrioiden Karzinom (81%). Dies korrespondiert ebenfalls mit den Daten, die Boruta et al. in ihrem Review

zusammengefasst haben. (Boruta et al. 2009)

Generell gelten ältere Frauen als Risikokollektiv für den serösen Typ. (Lachance et al. 2006) Bei den im Zuge der Arbeit analysierten Patientinnen betrug das mediane Alter 68 Jahre. Alle 16 Patientinnen befanden sich in der Postmenopause.

In Abschnitt F des Anhangs sind tabellarisch für alle 16 Frauen mit serösem bzw. klarzelligem Karzinom der jeweilige Therapieumfang, das Auftreten von Metastasierung und Rezidiv sowie das Überleben dargestellt (Tab. 26).

Seröse Karzinome sollten als „high risk“-Karzinome im histopathologischen Grading generell als G3 eingestuft werden. (Emons 2009a; The writing committee on behalf of the ASTEC study group 2009) In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv wurden drei Patientinnen als G2 (2x fokal serös, 1x rein seröses Karzinom) und eine Patientin als G1 (fokal seröses Karzinom) eingeschätzt.

Grundlage der Therapie für dieses „high risk“ Karzinom ist die ausgedehnte Staging-Operation, deren Umfang in Kapitel 1.8.1 erläutert ist. Als adjuvante Therapie scheint eine sequentielle Radiochemotherapie mit Beckenbestrahlung gefolgt von einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie effizient zu sein. (Boruta et al. 2009; Obermair et al. 2011; Suh et al. 2013)

Im untersuchten Patientinnenkollektiv erhielten insgesamt 7 Frauen (43,8%) eine Operation mit Hysterektomie und bilateraler Adnexektomie plus einer kompletten Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien sowie eine adjuvante Therapie. Drei der Frauen wurden dabei einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, die anderen vier einer Brachytherapie zugeführt. 2 der 7 Patientinnen (28,6%) sind im Nachbeobachtungszeitraum verstorben. Betrachtet man diese kleinen Fallzahlen vergleichend, haben diese Patientinnen das bessere Outcome im Vergleich zu den 9 anderen Patientinnen mit einem reduzierten Therapieumfang. Von diesen sind 4 (44,4%) verstorben.

Cirisano et al. stellen fest, dass eine Lymphknotenbeteiligung bei serösen Karzinomen bei gleicher Rate an Lymphonodektomien wie beim endometrioiden Typ häufiger vorkommt. (Cirisano et al. 2000)

Von den 12 makroskopisch tumorfrei primär operierten serösen Karzinomen erhielten alle eine Lymphonodektomie unterschiedlichen Ausmaßes. Es konnte einmal (8,3%) eine Lymphknotenbeteiligung bei einer kompletten Lymphonodektomie nachgewiesen werden. Die Rate der Lymphonodektomie war mit 54,5% unter den makroskopisch tumorfrei primär operierten endometrioiden Patientinnen (n=121) deutlich geringer. Bei diesen wurden 7 nodalpositive Fälle (5,8%) festgestellt.

Beim serösen Typ ist das Auftreten von Rezidiven und Metastasen häufiger als bei endometrioiden Karzinomen. (Cirisano et al. 2000) Del Carmen et. al. geben die Rezidivhäufigkeit von auf den Uterus begrenzten serösen Karzinomen in ihrem Review mit 31-80% an. Seröse Karzinome präsentieren sich häufiger primär metastasiert. (del Carmen et al. 2012) Das seröse Karzinom neigt sowohl zu Rezidiven, wenn Risikofaktoren fehlen als auch unabhängig vom vorliegenden Tumorstadium und metastasiert häufiger in extrapelvine Lokalisationen. Auch nur fokale Anteile eines serösen Karzinoms erhöhen das Rezidivrisiko und verschlechtern die Überlebensrate der betroffenen Patientinnen und sollten damit entsprechend eines rein serösen Karzinoms therapiert werden. (Boruta et al. 2009; Fader et al. 2009)

Auch im hier untersuchten Patientinnenkollektiv ist das seröse Karzinom sowohl bei der Primärmetastasierung als auch bei sekundär auftretenden Fernmetastasen prozentual häufiger vertreten. Mit 2 Rezidiven unter 12 makroskopisch tumorfrei primär operierten Patientinnen ist die Rezidivhäufigkeit im Vergleich zum endometrioiden Karzinom (4 von 121) ebenfalls erhöht.

5.4 Neue Klassifikation

Zum 01. Januar 2010 wurde eine neue FIGO/TNM-Klassifikation eingeführt (FIGO 2009, Tab. 2). Im Vergleich zur vorhergehenden Klassifikation (FIGO 1988, Tab. 1) erfolgten einige Änderungen, welche im Kapitel 1.6 beschrieben sind und im Folgenden diskutiert werden sollen.

Die norwegische Autorengruppe um Werner et al. hält die neu eingeführte Klassifikation insgesamt für einfacher strukturiert und besser geeignet, um die Prognose der Patientinnen vorauszusagen. Patientinnen im Stadium IA und IB nach FIGO 1988 hatten eine ähnliche Überlebensprognose und es scheint demzufolge sinnvoll zu sein, diese in einem Stadium zusammenzufassen. (Werner et al. 2012)

Der Vergleich erfolgte in dieser Arbeit für die Patientinnen mit einem primär operierten endometrioiden Karzinom. Die Überlebenskurven der Stadien IA und IB (FIGO 1988) unterscheiden sich dabei mit $p=0,753$ nicht signifikant (Abb. 19). Wenn man die Patientinnen nach FIGO 2009 klassifiziert, unterscheiden sich die neuen Stadien IA und IB mit einem p-Wert von 0,035 signifikant (Abb. 20).

Die Infiltration der endozervikalen Drüsen (IIA/FIGO 1988) hat laut Werner et al. keine zusätzliche prognostische Aussagekraft, die Überlebensprognose ist der im Stadium IA/FIGO 2009 ähnlich. (Werner et al. 2012) In dieser Arbeit kann keine Aussage zu dieser Veränderung getroffen werden, da nur 2 Patientinnen im analysierten Kollektiv dem Stadium IIA zuzuordnen waren.

Patientinnen mit einer Infiltration des Zervixstromas (II/FIGO 2009) zeigten dagegen ein signifikant schlechteres Überleben als das Stadium I/FIGO 2009 und sollten als eigene Gruppe betrachtet werden. (Werner et al. 2012)

Eine alleinige Zuordnung zu IIIA/FIGO 1988 nur aufgrund einer positiven Peritonealzytologie wird nicht als sinnvoll angesehen. Die Überlebensprognose der Patientinnen ist vergleichbar mit derer im Stadium I/FIGO 1988. (Werner et al. 2012)

Im untersuchten Patientinnenkollektiv wurde nur eine Patientin aufgrund einer positiven Peritonealzytologie als IIIA klassifiziert. Diese Patientin lebt zum Ende der Nachbeobachtungszeit tumorfrei.

Eine weitere entscheidende Neuerung ist die Unterteilung von FIGO IIIC in IIIC1 für den Befall ausschließlich der pelvinen Lymphknoten und IIIC2 für den Befall der paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne pelviner Beteiligung.

Cooke et al. ermittelten in ihrer Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen im Stadium FIGO IIIC1 im Vergleich zu IIIC2. Ausschließlich befallene pelvine Lymphknoten scheinen demzufolge prognostisch besser zu sein, als der Befall der paraaortal gelegenen Lymphknotenregionen. (Cooke et al. 2010) In einer weiteren Studie dieser Autorengruppe mit einem erweiterten Patientinnenkollektiv wird diese Feststellung bestätigt. (Page et al. 2011)

Todo et al. stellen fest, dass die Prognose der Patientinnen sowohl vom Umfang der durchgeführten Therapie als auch von der Ausbreitung des Tumors bestimmt wird. In ihrer Studie haben Patientinnen mit vollständiger systematischer Lymphonodektomie und ausschließlich pelvinem Befall die bessere Prognose als nach vollständiger

systematischer LNE mit paraaortaler Lymphknotenbeteiligung. Eine alleinige pelvine Lymphonodektomie mit positiven pelvinen Lymphknoten hat in ihrer Analyse aber die schlechteste Überlebensprognose. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass in diesen Fällen die Durchführung der paraaortalen Lymphonodektomie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensprognose der Patientinnen hat. Ein Befall der paraaortalen Lymphknoten verschlechtert die Prognose. (Todo et al. 2011)

Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv gab es insgesamt nur 12 nodalpositive Fälle. Nach FIGO 2009 sind das 4 Frauen im Stadium IIIC1 und 8 IIIC2-Fälle. In der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigen die Frauen im Stadium IIIC2 die bessere Prognose, wobei der Unterschied mit $p=0,142$ nicht signifikant ist (Abb. 21). Zu beachten ist, dass von den 4 Frauen im Stadium IIIC1 2 keine paraaortale Lymphonodektomie erhielten und damit laut der Studie von Todo et al. dem Kollektiv mit der schlechtesten Überlebensprognose angehören.

Die Prognose der Frauen im Stadium IIIC wird vom Ausmaß der extrauterinen Ausdehnung des Tumors bestimmt. Diese führt zu einer schlechteren Prognose als jeder Lymphknotenbefall, sodass die Lokalisation der betroffenen Lymphknoten in diesen Fällen zweitrangig zu sein scheint. (Garg et al. 2011)

Diese Aussage kann im hier vorliegenden Patientinnenkollektiv nicht bestätigt werden. Vier Patientinnen haben eine extrauterine Ausbreitung des Endometriumkarzinoms, davon ist eine dem Stadium IIIC1 und die restlichen drei dem Stadium IIIC2 zuzurechnen. Jeweils zwei Patientinnen sind zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit verstorben (1x IIIC1, 1x IIIC2) und zwei leben tumorfrei (2x IIIC2).

5.5 Mammakarzinom als Zweitkarzinom

Boruta et al. fassen in ihrem Review zusammen, dass ein Zusammenhang zwischen serösen Karzinomen und Mammakarzinomen zu bestehen scheint. Frauen mit einem Mammakarzinom in der Eigenanamnese entwickeln fast dreimal häufiger ein seröses als ein endometrioides Endometriumkarzinom. Es wird vermutet, dass das Verwenden von Tamoxifen zusätzlich zur Risikoerhöhung beiträgt. (Boruta et al. 2009) Je länger Tamoxifen dabei gegeben wird, desto höher scheint auch das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms zu sein. (Davies et al. 2013)

Unter den hier untersuchten Patientinnen war das Mammakarzinom mit 10 Fällen das häufigste Zweitkarzinom. Davon wurden 6 Frauen adjuvant für einen unterschiedlich langen Zeitraum mit Tamoxifen behandelt. Keine der Frauen entwickelte dabei jedoch ein seröses Karzinom. Unter den 4 Frauen, deren Mammakarzinom ohne adjuvantes Tamoxifen therapiert wurde, kam es bei einer Frau zur Entwicklung eines serösen Karzinoms.

Damit kann hier ein gehäuftes Auftreten von serösen Karzinomen nach einem Mammakarzinom, auch aufgrund eines nur geringen Patientinnenkollektivs, nicht bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Im Zeitraum von 2000 bis 2009 sind in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) 163 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom primär behandelt wurden.

Insgesamt ist das Endometriumkarzinom ein Karzinom mit relativ hoher Überlebenswahrscheinlichkeit für die betroffene Patientin. 41 aller 163 untersuchten Patientinnen sind bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums (Juni 2010) verstorben. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 70%. Bei 74% der Patientinnen handelt es sich um einen Tumor, dessen Ausbreitung auf das Corpus uteri begrenzt ist (pT1). Die Verteilung der histologischen Typen im untersuchten Patientinnenkollektiv entspricht den publizierten Daten: In 82% der operierten 150 Fälle lag ein endometrioides Karzinom, in 9.3% ein seröses Karzinom vor. Die Primärtherapie der Wahl ist die stadienadaptierte Operation. 12 der 13 Patientinnen, die nicht primär operiert wurden, sind im Nachbeobachtungszeitraum verstorben. Bei 12 Patientinnen kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einem Rezidiv und/oder Fernmetastasen. 75% der Ereignisse traten in den ersten 24 Monaten auf.

Ein besonderer Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Analyse der präoperativen Diagnostik. Diese kann insgesamt mit einer Abweichung von 21,6% nicht als ausreichend angesehen werden. Die serösen Karzinome, welcher einer Maximaltherapie bedürfen, wurden nur in 61,5% der Fälle bereits in der präoperativen Diagnostik als solche erkannt. Eine Myometriuminvasion über 50% macht laut Leitlinien eine Lymphonodektomie obligat. Diese wurde im untersuchten Kollektiv nur zu 50% korrekt vorhergesagt. Insgesamt ist bei 29 von 134 zu beurteilenden Patientinnen die präoperative Diagnostik nicht korrekt gewesen, 21 von ihnen erhielten dadurch eine Untertherapie. Die Signifikanz dieses Ergebnisses wurde beispielhaft für die Stadien pT1 und pT2 in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, wonach die

Patientinnen die keine stadiengerechte Therapie hatten und auch keiner Nachoperation zugeführt wurden ein signifikant schlechteres Überleben hatten. Gegenwärtig werden von der AGO eine Histologie sowie ein operatives Staging empfohlen. (Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) 2013, Emons und Mallmann 2014)

Korrespondierend zu den aktuellen Empfehlungen kann auf eine Lymphonodektomie in den Stadien pT1a und pT1b jeweils G1 und G2 (FIGO 1988) im Falle eines endometrioiden Karzinoms verzichtet werden. Für die Patientinnen mit einem endometrioiden Karzinom in den Stadien pT1c, pT1 G3, pT2 sowie seröse Karzinome in den Stadien pT1 und pT2 (nach FIGO 1988) konnte dagegen ein signifikanter Überlebensvorteil mit Durchführung einer kompletten Lymphonodektomie gesehen werden. Insgesamt ist im untersuchten Kollektiv die Detektion nodalpositiver Fälle mit einer kompletten (pelvinen und paraaortalen) Lymphonodektomie höher. Aktuell wird in den Empfehlungen der AGO übereinstimmend dazu eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie für „high risk“ Stadien empfohlen.

Für das seröse Karzinom konnte in der kleinen Fallzahl (n=16) eine schlechtere Überlebensprognose sowie das häufigere Auftreten von Rezidiv und Metastasen dargestellt werden. Eine Maximaltherapie mit umfassenden operativen Staging und adjuvanter Therapie ist erforderlich.

Die Veränderung der TNM-Klassifikation hinsichtlich der Vereinfachung des pT1-Stadiums in die alleinige Unterscheidung in pT1a und pT1b konnte im untersuchten Kollektiv bestätigt werden. Zur Unterscheidung je nach Lymphknotenbefall in FIGO IIIC1 und IIIC2 können hier aufgrund zu geringer Fallzahl keine Aussagen gemacht werden.

Die vorliegende Arbeit unterstützt insgesamt die aktuellen Empfehlungen der AGO (Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) 2013, Emons und Mallmann 2014) sowie die Revision des T1- Stadiums. Eine weitere Vereinfachung könnte in der alleinigen Unterscheidung zwischen „low grade“ und „high grade“ liegen, da G1 und G2 sich im Überleben nicht signifikant unterscheiden.

7 Literaturverzeichnis

Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C et al. (2011) Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 122: 600-603.

Antonsen SL, Jensen LN, Loft A et al. (2013) MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - A multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 128: 300-308.

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. in der deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (2008): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. *abgekürzt als: AGO 2008*

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2013): AGO State of the Art. Online verfügbar unter: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Donnerstag/02_Strauss_Fr%C3%BCherkennung_und_Diagnostik_-_Endometriumkarzinom_2013_Vortrag_State_of_the_art.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2013.

Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. (2008) Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 1707-1716.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H (2002) Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncol* 3 (9), S. 565-574.

Bijen CBM, Bock GH, Hoor KA et al. (2009) Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 112: 521-525.

Blake P, Swart AM, Orton J et al. (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373: 137-146.

Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN et al. (2009) Management of women with uterine papillary serous cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 115: 142-153.

Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M et al. (2006) Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 101: 158-167.

Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B et al. (2008) Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: A comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 111: 55-61.

- Ciriano FD, Robboy SJ, Dodge RK et al. (2000) The Outcome of Stage I–II Clinically and Surgically Staged Papillary Serous and Clear Cell Endometrial Cancers When Compared with Endometrioid Carcinoma. *Gynecol Oncol* 77: 55-65.
- Cooke EW, Pappas L, Gaffney DK (2010) Does the Revised FIGO Staging for Endometrial Cancer Lead to Increased Discrimination in Patient Outcomes? *Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 52nd Annual Meeting* 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology 78: 144.
- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P (2006) Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 (Suppl. 1): 105-143.
- Davies C, Pan H, Godwin J et al. (2013) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381: 805-816.
- del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO (2012) Uterine papillary serous cancer: A review of the literature. *Gynecol Oncol* 127: 651-661.
- Dossus L, Allen N, Kaaks R et al. (2010) Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 127: 442-451.
- Emons G (2009): Endometriumkarzinom. *Gynäkologe* 42: 799-811.
- Emons G (2009): Kapitel 7 - Endometriumkarzinom. Med Update GmbH (Hg.): *Gyn-Onko Update 2009 - Handbuch Gynäkologische Onkologie 2009*: Springer-Verlag.
- Emons G (2011): Kapitel 5 - Endometriumkarzinom. Med Update GmbH (Hg.): *Gyn-Onko Update 2011 - Handbuch Gynäkologische Onkologie 2011*: Springer-Verlag.
- Emons G (2012): Kapitel 6 - Endometriumkarzinom. Med Update GmbH (Hg.): *Gyn-Onko-Update 2012 - Handbuch Gynäkologische Onkologie 2012*: Springer-Verlag.
- Emons G, Bock N, Hellriegel M (2012) Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe* 45: 608-612.
- Emons G, Hawighorst T, Hellriegel M (2011) Endometriumkarzinom. *Gynäkologe* 44: 701-707.
- Emons G, Hellriegel M, Hawighorst T (2009) Moderne Konzepte in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. *Der Pathologe* 30: 268-273.
- Emons G, Mallmann P, acting for the Uterus Commission of AGO (2014) Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer, Update 2013. *GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben*: 244-247.
- Fader AN, Starks D, Gehrig PA et al. (2009) An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 115: 244-248.
- Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB et al. (2010) Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 21: 2303-2308.
- Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R et al. (2010) Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149: 199-203.
- Garg G, Morris RT, Solomon L et al. (2011) Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 123: 208-213.

- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. (2010) Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer - Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46: 2422-2431.
- Horn LC, Schierle K, Schmidt D et al. (2009) Neues TNM/FIGO-Staging-System für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller'sche Mischtumoren (MMMT) des Uterus. *Geburtsh Frauenheilk* 69: 1078-1081.
- Huang GS, Gebb JS, Einstein MH et al. (2007) Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 96: 243.e1-243.e5
- Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M et al. (2011) Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *The Lancet Oncol* 12: 38-48.
- Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) (2011) Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Online verfügbar (zuletzt geprüft am 10.03.2013) unter: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/uterus/>.
- Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg.) (2013) Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Online verfügbar (zuletzt geprüft am 14.04.2015) unter: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/uterus/>.
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC et al. (2012) Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104: 1625-1634.
- Lachance JA, Everett EN, Greer B et al. (2006) The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 101: 470-475.
- Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR et al. (2008) Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 111: 244-248.
- Nagar H, Dobbs S, McClelland HR et al. (2006) The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 103: 431-434.
- Obermair A, Mileschkin L, Bolz K et al. (2011) Prospective, non-randomized phase 2 clinical trial of carboplatin plus paclitaxel with sequential radical pelvic radiotherapy for uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 120: 179-184.
- Page BR, Cooke EW, Pappas L et al. (2011) Is the 2009 endometrial cancer staging system more accurate based on survival, stage, grade, and histology? *Gynecol Oncol* 123: 448.
- Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. (2006) Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24: 36-44.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 9. Ausgabe: 80-83.
- Savelli L, Testa AC, Mabrouk M et al. (2012) A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Survivorship & CAM Special Section* 124: 549-552.

- 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.
- Suh DH, Kim JW, Kim K et al (2013) Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. *Gynecol Oncol* 24: 66-82.
- The writing committee on behalf of the ASTEC study group (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373: 125-136.
- Thomssen C, Strauß HG (2006) Endometriumkarzinom. In: Wolfram Domschke (Hg.): *Therapie-Handbuch*. 5. Aufl., Stand: August 2006. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer, S. Kapitel L 17-10 bis 17-12.
- Timmerman D, van den Bosch T (2005) Diagnostic strategies in endometrial cancer. *Gynaecology, Obstetrics, and Reproductive Medicine in Daily Practice Proceedings of the 15th Congress of Gynaecology, Obstetrics and Reproductive Medicine* 1279: 141-148.
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375: 1165-1172.
- Todo Y, Kato H, Minobe S et al. (2011) A validation study of the new revised FIGO staging system to estimate prognosis for patients with stage IIIC endometrial cancer. *New Biomarkers and Risk Predictors for Prevention and Early Detection of Gynecologic Cancers* 121: 126-130.
- Vale CL, Tierney J, Bull SJ et al. (2012) Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 8.
- van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS et al. (2011) Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas* 68: 155-164.
- Vergote I, Amant F, Timmerman D (2011) Should we screen for endometrial cancer? *The Lancet Oncol* 12: 4-5.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al. (2009) Laparoscopy compared with Laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 27: 5331-5336.
- Weissman SM, Bellcross C, Bittner CC et al. (2011) Genetic counseling considerations in the evaluation of families for Lynch syndrome- a review. *J Genet Couns* 20: 5-19.
- Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J et al. (2012) Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol* 125: 103-108.
- Wittekind C, Meyer HJ (Hg.) (2010) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaa.

8 Thesen


1. Die gegenwärtig übliche präoperative Diagnostik inklusive Vaginalsonographie kann aufgrund einer Abweichung von 21.6% durch die Histologie der Operation nicht als ausreichend für die Behandlungsplanung angesehen werden. Bei insgesamt 29 von 134 zu beurteilenden Patientinnen, kam es zu einer therapierlevanten Änderung von Grading, Tumorstadium oder Histologie.
2. Die Patientinnen in den Stadien pT1 und pT2, die keine stadiengerechte Therapie hatten und keiner komplettierenden Nachoperation zugeführt wurden, haben ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0.022$).
3. In den Stadien pT1a und pT1b jeweils G1 und G2 (FIGO 1988) kann eine Lymphonodektomie für endometrioiden Karzinomen nicht empfohlen werden. Das Überleben der Patientinnen, welche eine Lymphonodektomie erhielten, ist nicht verbessert.
4. Für die übrigen Patientinnen (endometrioid pT1c, pT1 G3, pT2 sowie serös pT1 und pT2 nach FIGO 1988), für welche eine Lymphonodektomie empfohlen ist, wurde das Überleben mit der Durchführung einer kompletten Lymphonodektomie signifikant ($p=0.006$) verbessert. In den „high risk“- Stadien verbessert eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie offenbar das Überleben.
5. Seröse Karzinome haben die schlechtere Überlebensprognose und neigen eher zu Metastasen und dem Auftreten von Rezidiven trotz optimalen operativen Stagings.

6. Die Stadien pT1a und pT1b (alte Klassifikation) unterscheiden sich in der univariaten Analyse nicht signifikant im 5-Jahres-Überleben. Das Stadium pT1c hat ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0.035$).
7. Die Unterteilung der Lymphknotenmetastasen in FIGO IIIC1 und IIIC2 kann in dieser Arbeit aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht ausreichend beurteilt werden, erscheint aber aufgrund der in Studien dargestellten schlechteren Prognose der paraaortalen Lymphknoten sinnvoll.
8. Bei 12 Patientinnen kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einem Rezidiv und/oder Fernmetastasen. 75% der Ereignisse traten in den ersten 24 Monaten auf.
9. Die Ergebnisse unterstützen die aktuellen Empfehlungen der AGO zur stadiengerechten operativen Therapie des Endometriumkarzinoms sowie die Revision des pT1-Stadiums in der TNM-Klassifikation vom 01.01.2010.
10. Die Arbeit legt nahe, dass ein zweistufiges Grading (low grade – high grade) bei den endometrioiden Karzinomen das derzeitige Grading in Zukunft ablösen könnte, da G1 und G2- Karzinome die gleiche Prognose haben.

9 Anhang

A	Follow-up- Anschreiben an betreuenden Frauen- /Hausarzt	70
B	Follow-up- Anschreiben an Patientin	70
C	Tabellen zu Upstaging und Upgrading	71
D	Therapie der serösen Karzinome	76

A Follow-up- Anschreiben an betreuenden Frauen- /Hausarzt



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

Ihre Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Datum

str

Sehr geehrte Frau Kollegin / Herr Kollege,

im Jahr _____ wurde Ihre Patientin _____ geb. am _____ in unserer Einrichtung wegen eines Endometriumkarzinoms behandelt. Wir würden Sie als nachbetreuende/n Ärztin/Arzt bitten, uns folgende kurze Fragen für eine wissenschaftliche Erhebung der Daten zu diesem Tumor zu beantworten und im beiliegenden Kuvert zurückzuschicken:


- 1) Wann haben Sie die Patientin das letzte Mal gesehen (Datum)?
- 2) Ist ein Rezidiv, eine Metastasierung oder ein Zweitkarzinom aufgetreten?
ja / nein
wenn ja, wo?
- 3) Welches Krankenhaus hat die erneute Operation oder Therapie (welche?) durchgeführt?
- 4) Ist die Patientin derzeit tumorfrei?
ja / nein
- 5) Ist die Patientin verstorben?
ja / nein
Wenn ja, Ihnen bekanntes Todesdatum: _____

Vielen herzlichen Dank im Voraus, dass Sie uns diese Informationen überlassen.
Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Hans-Georg Strauß
Oberarzt
Gynäkologische Onkologie
DMP-Programm – KH-Kr.-Nr.: 261500702
Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS)
Ausbildungszentrum des European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG)

Abb. 22: Anschreiben an den betreuenden Haus- / Frauenarzt

B Follow-up- Anschreiben an Patientin



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

Ihre Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Datum

str

Sehr geehrte Frau _____,

am _____ wurden Sie in unserer Einrichtung an einem gynäkologischen Tumorleiden operiert. Wir sind daran interessiert zu erfahren, ob es Ihnen gut geht und würden Sie bitten, uns folgende Fragen zu beantworten und im beiliegenden Kuvert zurückzuschicken:

- 1) Ist wieder Tumorwachstum aufgetreten?
(Zutreffendes bitte unterstreichen)
ja / nein
- 2) Suchen Sie nach der Erkrankung regelmäßig einen Frauenarzt auf?
(Zutreffendes bitte unterstreichen)
ja / nein
- 3) Wann haben Sie das letzte Mal Ihren Frauenarzt aufgesucht (Datum)?
- 4) Adresse Ihres Frauenarztes
.....
.....
.....

Ihre Antwort ist uns sehr wichtig, um zu wissen, ob die bei uns durchgeführte Tumorthherapie Ihnen geholfen hat. Daher wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns die kurzen Fragen beantworten und im beiliegenden frankierten Umschlag zurücksenden könnten.
Vielen herzlichen Dank im Voraus, dass Sie uns diese Informationen überlassen.
Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Hans-Georg Strauß
Oberarzt
Gynäkologische Onkologie
DMP-Programm – KH-Kr.-Nr.: 261500702
Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS)
Ausbildungszentrum des European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG)

Abb. 23: Anschreiben an die Patientin

C Tabellen zu Upstaging und Upgrading

Tab. 21: seröse Karzinome – postoperatives Upgrading

Jahr	Patienten-ID	fraktionierte Abrasio: - Histologie - Grading	Operationspräparat: - Histologie - Grading	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert?	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2002	41	endometrioid G2	Mischtyp (teils serös) G2	ja keine paraaortale Lymphonodektomie	nein	Fernmetastasierung (Peritoneum, Ascites, Pleuraerguss) nach 14,5 Monaten	verstorben
2002	46	endometrioid G2	Mischtyp (teils serös) G1	ja keine paraaortale Lymphonodektomie und Netzresektion	nein	multiple Metastasierung beginnend nach 62,2 Monaten 2 Rezidive beginnend nach 64 Monaten	lebt mit Resttumor
2005	88	endometrioid G3	serös G3	ja keine paraaortale Lymphonodektomie und Netzresektion	nein	nein	lebt tumorfrei
2007	109	endometrioid G3	Mischtyp (teils serös) G3	ja keine Netzresektion	nein	nein	lebt tumorfrei
2008	130	endometrioid G1	Mischtyp (teils serös) G3	ja keine paraaortale Lymphonodektomie und Netzresektion	ja	primär metastasiert in Omentum majus und Peritoneum	lebt tumorfrei

Tab. 22: endometrioide Karzinome im Stadium pT1c – postoperatives Upstaging

Jahr	Patienten-ID	fraktionierte Abrasio: - Grading	Transvaginale Sonographie: - Myometrium-infiltration über 50% erkannt	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert?	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2001	12	G2	nein	ja keine Lymphonodektomie	nein	nein	kein follow up
2001	13	G1	nein	ja keine Lymphonodektomie	nein	nein	verstorben
2001	20	Endometrium-hyperplasie mit Atypien	nein	ja keine Lymphonodektomie	nein, Abdomen-CT zum Staging	nein	lebt tumorfrei
2002	35	G1/2	nein	ja keine vollständige Lymphonodektomie	nein	Rezidiv nach 52 Monaten	lebt tumorfrei
2004	60	G2	nein	ja keine paraaortale Lymphonodektomie	nein	nein	kein follow up
2004	65	G1	nein	nein	----	nein	lebt tumorfrei
2004	66	G1	nein	ja keine Lymphonodektomie	nein	nein	verstorben

Jahr	Patienten-ID	fraktionierte Abrasio: - Grading	Transvaginale Sonographie: - Myometrium-infiltration über 50% erkannt	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert?	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2004	72	G1	nein	ja keine paraaortale Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei
2005	80	G2	nein	ja keine vollständige Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei
2008	137	G2	nein	ja keine paraaortale Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei
2008	139	G2	nein	ja keine vollständige Lymphonodektomie	nein	nein	verstorben
2008	141	G2	nein	ja keine vollständige Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei
2008	147	Endometrium-hyperplasie mit Atypien	nein	ja keine Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei

Tab. 22: (Fortsetzung) endometrioides Karzinome im Stadium pT1c – postoperatives Upstaging

Jahr	Patienten-ID	präoperatives Stadium	postoperatives Stadium und Histologie	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert? ¹	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2002	43	T1c	pT2b endometrioid	nein	----	nein	verstorben
2002	45	T1b	pT2b endometrioid	ja keine vollständige Lymphnodektomie	nein	nein	verstorben
2004	73	T1c	pT2b endometrioid	nein	----	nein	verstorben
2005	91	T1b	pT2b endometrioid	ja keine vollständige Lymphnodektomie	nein	nein	verstorben
2006	105	T1c	pT2b serös	nein	----	nein	lebt tumorfrei
2007	121	T1c	pT2b undifferenziert	nein	----	Fernmetastasen nach 2,9 Monaten	verstorben
2008	128	T2a	pT2b endometrioid	nein	----	nein	lebt tumorfrei
2008	131	T2a	pT2b endometrioid	nein	----	nein	lebt tumorfrei

¹ radikale Hysterektomie nicht empfohlen (Emons und Mallmann 2014), wird hier nicht berücksichtigt

Tab. 23: postoperatives Upstaging in das Stadium pT2b

Jahr	Patienten-ID	präoperatives Stadium und Grading	postoperatives Stadium, Histologie und Grading	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert?	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2003	55	T1a G1	pT3a (positive Peritonealzytologie) endometrioid G1	ja keine Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei
2009	154	T1b G3	pT3a (negative Peritonealzytologie) endometrioid G3 N1	nein	----	nein	lebt tumorfrei

Tab. 24: postoperatives Upstaging in das Stadium pT3

Jahr	Patienten-ID	präoperatives Stadium und Grading	postoperatives Stadium, Histologie und Grading	Ist Patientin aufgrund präoperativer Diagnostik untertherapiert?	Fand eine Nachoperation zur Komplettierung statt?	Sind im Verlauf ein Rezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten?	Ergebnis des follow up
2006	107	T1b G2	pT1b endometrioid G3	ja keine vollständige Lymphonodektomie	nein	nein	lebt tumorfrei

Tab. 25: postoperatives Upgrading

D Therapie der serösen Karzinome

Tab. 26: Therapie der serösen Karzinome

Jahr Patienten-ID	Histologie Grading	durchgeführte Operation	Lymphonodektomie	adjuvante Therapie	Rezidiv	Metastasierung	Überleben
2000 5	serös G2	radikale HE R0	30 pelvin, 5 paraaortal negativ	kombinierte Bestrahlung	ja	nein	ja
2002 41	Mischtyp G2	HE R0	16 pelvin, 0 paraaortal negativ	nein	nein	ja, im Intervall	nein
2002 46	Mischtyp G1	radikale HE R0	32 pelvin, 0 paraaortal negativ	nein	ja	ja, im Intervall	ja, mit Resttumor
2002 48	serös G3 (Abrasio)	keine; palliative Chemotherapie	keine	nein	nein	ja, im Intervall	nein
2005 88	serös G3	HE R0	34 pelvin, 0 paraaortal negativ	Radiochemotherapie (Carboplatin/Taxol)	nein	nein	ja
2006 95	Mischtyp G2	radikale HE R0	35 pelvin, 3 paraaortal negativ	nein	nein	nein	ja
2006 102	serös G3	Exenteration R2	25 pelvin, 10 paraaortal positiv	Chemotherapie (Carboplatin/Taxol)	nein	ja, primär metastasiert	nein
2006 104	klarzellig G3	HE R0	25 pelvin, 7 paraaortal negativ	Radiochemotherapie (Carboplatin/Taxol)	nein	nein	ja

Tab. 26: (Fortsetzung) Therapie der serösen Karzinome

Jahr Patienten- ID	Histologie Grading	durchgeführte Operation	Lymphonodektomie	adjuvante Therapie	Rezidiv	Metastasierung	Überleben
2006 105	klarzellig G3	radikale HE R0	30 pelvin, 18 paraaortal negativ	Brachytherapie	nein	nein	ja
2007 109	Mischttyp G3	HE R0	24 pelvin, 13 paraaortal negativ	Brachytherapie	nein	nein	ja
2007 115	klarzellig G3	radikale HE R0	43 pelvin, 14 paraaortal negativ	Brachytherapie	nein	nein	ja
2007 120	serös G3	Exenteration R1	52 pelvin, 25 paraaortal negativ	Chemotherapie (Carboplatin/Taxol)	nein	ja, primär metastasiert	nein
2008 130	serös G3	HE R0	15 pelvin, 15 paraaortal positiv	Chemotherapie (Carboplatin/Taxol)	nein	ja, primär metastasiert	ja
2008 133	serös G3	sekundäre radikale HE, R1 neoadjuvant Carboplatin/Taxol	23 pelvin, 8 paraaortal positiv	perkutane Radiotherapie	nein	ja, im Intervall	nein
2009 155	serös G3	radikale HE R2	14 pelvin, 5 paraaortal negativ	keine	nein	ja, primär metastasiert	nein
2009 159	Mischttyp G3	radikale HE R0	23 pelvin, 16 paraaortal negativ	Brachytherapie	nein	nein	ja

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (gültig bis 31.12.2009) (AGO 2008)	4
Tab. 2: Neue Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (gültig ab 01.01.2010)	5
Tab. 3: Stadien der Lymphknoten-Metastasierung (Horn et al. 2009)	6
Tab. 4: Stadien der Metastasierung (Horn et al. 2009)	6
Tab. 5: Patientinnencharakteristika	17
Tab. 6: Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten Therapieform	21
Tab. 7: Tumorcharakteristika	22
Tab. 8: Präoperative histologische Diagnostik der primär operierten Fälle (n=150)	26
Tab. 9: Histologie des Operationspräparates bei primär operierten Fällen (n=150)	27
Tab. 10: Grading bei den primär operierten endometrioiden Fällen (n=123)	28
Tab. 11: Lymphonodektomie bei mit makroskopischem Tumorrest operierten Patientinnen (n=5)	31
Tab. 12: Lymphonodektomie bei makroskopisch tumorfrei primär operierten Patientinnen (n=145)	32
Tab. 13: Lymphonodektomie bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen, nach Histologie / Grading / Stadium (n=145)	32
Tab. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von tumorbedingten Symptomen, getrennt nach Histologie (n=150)	38
Tab. 15: Patientinnen pT1 und pT2 mit Notwendigkeit einer LNE nach den aktuellen Statements der AGO 2013 (n=50)	41
Tab. 16: Todesfälle im Patientinnenkollektiv von Tab. 15	41
Tab. 17: Einteilung der nodalpositiven Fälle nach der neuen FIGO-Klassifikation	45
Tab. 18: Auftreten von gynäkologischen Zweitkarzinomen	46
Tab. 19: Fernmetastasen – primäre M1-Situation	47
Tab. 20: sekundäre Fernmetastasen	48
Tab. 21: seröse Karzinome – postoperatives Upgrading	71
Tab. 22: endometrioide Karzinome im Stadium pT1c – postoperatives Upstaging	72
Tab. 23: postoperatives Upstaging in das Stadium pT2b	74
Tab. 24: postoperatives Upstaging in das Stadium pT3	75
Tab. 25: postoperatives Upgrading	75
Tab. 26: Therapie der serösen Karzinome	76

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Art der durchgeführten Primär-Operation (n=150)	18
Abb. 2: Tumorhistologie im Gesamtkollektiv (n=163)	19
Abb. 3: pT-Stadien im Gesamtkollektiv (n=163)	20
Abb. 4: Gesamtüberleben (n=163)	24
Abb. 5: Gesamtüberleben / overall survival (n=163)	25
Abb. 6: Überleben in Abhängigkeit von der primären Therapie (n=163)	25
Abb. 7: Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien bei endometrioiden Karzinomen (n=121)	33
Abb. 8: Lymphonodektomie nach AGO-Leitlinien bei serösen Karzinomen (n=12)	33
Abb. 9: Lymphonodektomie der endometrioiden Karzinome in den Stadien pT1a/b, G1/2 (n=74)	34
Abb. 10: Lymphonodektomie der endometrioiden Karzinome pT1c, G1-3 (n=27)	34
Abb. 11: rezidiv- und metastasenfreies Überleben / disease free survival (n=150)	35
Abb. 12: ereignisfreies Überleben / event free survival (n=150)	36
Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Symptomen (n=150)	37
Abb. 14: Überleben - dargestellt nach Histologie (n=150)	38
Abb. 15: Überleben der primär operierten endometrioiden Karzinome, dargestellt nach Grading (n=123)	39
Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer stadiengerechten Therapie, pT1 und pT2 – Fälle (n=140)	40
Abb. 17: Überleben der ausgewählten Patientinnen (Tab. 15) in Abhängigkeit der durchgeführten LNE (n=50)	42
Abb. 18: Überleben der primär operierten endometrioiden Karzinome im Stadium pT1a und pT1b, G1 und G2 (n=74)	42
Abb. 19: Überleben der primär operierten endometrioiden pT1-Fälle (n=107)	43
Abb. 20: Überleben der primär operierten endometrioiden pT1-Fälle nach neuer TNM-Klassifikation (n=107)	44
Abb. 21: Überleben der nodalpositiven Fälle nach neuer FIGO-Klassifikation	45
Abb. 22: Anschreiben an den betreuenden Haus- / Frauenarzt	70
Abb. 23: Anschreiben an die Patientin	70

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Annegret Winkler
Anschrift: Cossebauder Straße 12, 01665 Klipphausen
Geburtsdatum: 13.11.1987
Geburtsort: Meißen

Ausbildung:

Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Greifswald
seit 04/2015 Abteilung für Hämatologie und Kinderonkologie
10/2014 – 03/2015 Kreiskrankenhaus Demmin, Pädiatrie (Austausch)
04/2013 – 09/2014 Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

12/2012 Abschluss mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2006 – 12/2012 Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Praktisches Jahr

03/2012 – 07/2012 3. Terial

Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle/Saale; Chirurgie

12/2011 – 03/2012 2. Terial

Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt; Innere Medizin

08/2011 – 12/2011 1. Terial

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; Pädiatrie

06/2006 Abitur, Franziskaner-Gymnasium Meißen

Wissenschaftliche Arbeit:

04/2015 Fertigstellung der vorliegenden Dissertation
10/2009 Beginn als Doktorandin in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle/Saale

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Klipphausen, 13/01/2016

Annegret Winkler

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass die vorliegende Arbeit mein erster Promotionsversuch ist und in der Vergangenheit kein anderes Promotionsverfahren eröffnet wurde.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Klipphausen, 13/01/2016

Annegret Winkler

Danksagung

Dank an Herrn Prof. Dr. med. Thomssen für die Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn OA Dr. med. Hans-Georg Strauß, der immer mit vollem Einsatz dabei war und Zeit für Treffen und reichlich e-Mail-Korrespondenz hatte.

Außerdem meiner Familie, die mich immer unterstützt und vor allem auch ermahnt hat. Ein besonderes Dankeschön auch an meine Freundin Lisa Biller, die mir mit ihren PC-Kenntnissen vieles einfacher gemacht hat.