

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. M. Friedrich

Direktor der Frauenklinik in Krefeld

Endometriumkarzinom

**Verzicht auf postoperative Radiatio bei nodal negativem, im Gesunden ent-
fernten Karzinom – eine therapeutische Alternative?**

Retrospektive 10-Jahres-Analyse bei 192 operierten Patientinnen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Axel Burggraf

geboren in Solingen

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Friedrich
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Rades
Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2010
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 22.09.2010

Meiner Familie

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	6
1.2	Ätiologie des Endometriumkarzinoms	6
1.3	Präkanzerosen und histologische Klassifizierung	7
1.4	Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms	9
1.5	Therapie des Endometriumkarzinoms	10
1.5.1	Operative Therapie des Endometriumkarzinoms	10
1.5.2	Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms	12
1.5.3	Systemische Therapie des Endometriumkarzinoms	14
1.5.3.1	Adjuvante Chemotherapie des Endometrium- karzinoms	14
1.5.3.2	Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms	14
1.6	Nachsorge	14
2	<i>Fragestellung</i>	15
3	<i>Patientinnen, Material und Methode</i>	17
4	<i>Ergebnisse</i>	25
4.1	Anamnestische Daten	25
4.1.1	Alter bei Diagnose	25
4.1.2	Parität	26
4.1.3	Alter bei Menarche	27
4.1.4	Alter bei Menopause	27
4.1.5	Östrogensubstitution	28
4.1.6	Stoffwechselstörung Diabetes	28

4.1.7	Adipositas	29
4.1.8	Hypertonie	30
4.1.9	Gynäkologische Voroperationen	31
4.2	FIGO-Stadium	31
4.3	Grading	32
4.4	Tumorhistologie	33
4.5	Symptomatik	34
4.6	Perioperative Komplikationen	35
4.7	Einflüsse auf die Mortalität	39
4.8	Rezidive	61
4.9	Rezidivhäufigkeit und Mortalität unter Berücksichtigung verschiedener Risikogruppen, Survival-Analyse (Kaplan-Meier)	76
5	<i>Diskussion</i>	84
6	<i>Zusammenfassung</i>	117
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	119
8	<i>Anhang</i>	128
9	<i>Danksagung</i>	131
10	<i>Lebenslauf</i>	132

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinomes

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalkarzinom der Frau in den industrialisierten Ländern. Weltweit nimmt es mit einer Inzidenz von 142.000 Neuerkrankungen die siebte Stelle unter allen Malignomerkrankungen ein. Die altersstandardisierte Inzidenz liegt in Nordamerika und den westeuropäischen Ländern mit 9,9 bis 15,0 pro 100.000 Frauen am höchsten (Amant, et al., 2005). In Deutschland gibt es jährlich etwa 11.300 Neuerkrankungen (hier viert häufigstes Malignom der Frau), die altersstandardisierte Inzidenz liegt bei etwa 20/100.000 Frauen. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist in Deutschland von 2,9/100.000 Frauen im Jahr 1980 auf 1,6/100.000 Frauen im Jahr 2003 gesunken. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 77% gehört das Endometriumkarzinom zu den prognostisch günstigeren Malignomen. Es rangiert mit einem Anteil von 2,7% nur als neunt häufigste Krebstodesursache in Deutschland (Robert-Koch-Institut). Jährlich sterben weltweit etwa 42.000 Frauen an diesem Karzinom (Amant, et al., 2005).

1.2 Ätiologie des Endometriumkarzinomes

Es werden 2 Typen des Endometriumkarzinomes unterschieden (Amant, et al., 2005) (Emons, et al., 2000) (Bokhman, 1983):

1. Das östrogenassoziierte Typ I-Karzinom, sowie
2. ein östrogenunabhängiger Typ II-Karzinom.

Das endometrioides Adenokarzinom ist ein östrogenabhängiger Tumor mit prinzipiell günstiger Prognose. Es macht etwa 85% aller Korpuskarzinome aus. Zu

diesem Typ gehören auch die endometrioiden Karzinome mit plattenepithelialer Differenzierung. Ist letztere maligne, wird vom adenosquamösen gesprochen, bei benigner Metaplasie vom Adenoakanthom. Weitere Formen sind das sekretorische und das villoglanduläre Karzinom.

Das Typ I-Karzinom betrifft die prä- und perimenopausalen Patientinnen, der Typ II vorwiegend die postmenopausale Patientin, wobei mit zunehmendem Alter wieder vermehrt östrogenabhängige Typ-I-Karzinome beobachtet werden (Baltzer, et al., 2005).

1.3 Präkanzerosen und histologische Klassifizierung

Die Mehrzahl der Endometriumkarzinome sind endometrioide Adenokarzinome, die überwiegend östrogenabhängig sind (Typ I). Prototypen des nicht-hormonabhängigen Typ II-Karzinoms sind das seröse und das klarzellige Karzinom. Weitere Tumortypen sind das muzinöse Adenokarzinom, das primäre Plattenepithelkarzinom sowie das undifferenzierte Karzinom. Die Präkanzerose der Typ-I-Karzinome ist die atypische Hyperplasie. Nach der WHO-Klassifikation wird zwischen der einfachen Hyperplasie mit einem Karzinomrisiko von <1%, der komplexen Hyperplasie (Karzinomrisiko zwischen 5% und 10%) und der atypischen Hyperplasie (Karzinomrisiko etwa 30%) unterschieden. Als Vorstufe der serösen Tumore gilt das endometriale intraepitheliale Karzinom (EIC).

WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri (2003)

1 Epitheliale Tumoren und verwandte

Läsionen

1.1 Endometriales Karzinom

1.1.1 Endometrioides Adenokarzinom

1.1.1.1 Variante mit Plattenepitheldifferenzierung

1.1.1.2 Villoglanduläre Variante

1.1.1.3 Sekretorische Variante

1.1.1.4 Flimmerepithelzell-Variante

1.1.2 Muzinös

1.1.3 Serös

1.1.4 Klarzellig

1.1.5 Gemischt

1.1.6 Plattenepithelial

1.1.7 Transitionalzellig

1.1.8 Kleinzellig

1.1.9 Undifferenziert

1.2 Endometriale Hyperplasie

1.2.1 Nicht-atypische Hyperplasie

1.2.1.1 Einfach

1.2.1.2 Komplex (adenomatös)

1.2.2 Atypische endometriale Hyperplasie

1.2.2.1 Einfach

1.2.2.2 Komplex

1.3 Endometrialer Polyp

1.4 Tamoxifen-assoziierte Läsionen

1.4 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

1988 führte die FIGO die chirurgische Stadieneinteilung ein, deren Basis die intraoperative und histopathologische Befundung ist. Bei der TNM-Klassifikation wird dann vor die jeweiligen Buchstaben ein „p“ (für pathologisch) gesetzt (pT pN pM). Um eine valide Aussage über den Lymphknotenstatus treffen zu können, wird üblicherweise eine histopathologische Untersuchung von mindestens zehn Lymphknoten gefordert. Die Ausdehnung des Tumors sowie das Grading werden histologisch verifiziert. Die ältere klinische Stadieneinteilung der FIGO von 1971 findet nur noch bei Patientinnen Anwendung, welche einer primären Strahlentherapie zugeführt werden. In diesem Fall findet ein „c“ (für clinical) Anwendung (cT cN cM).

Endometriumkarzinom

Table 1. Chirurgische (intraoperative) und pathologische Tumorklassifikation

TNM	FIGO	Definition
(p)T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
(p)T1b	IB	Tumor infiltriert innere Hälfte des Myometriums
(p)T1c	IC	Tumor infiltriert weiter als in die innere Hälfte des Myometriums
(p)T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
(p)T2a	IIA	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix
(p)T3 und/oder (p)N1	III	lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in (p)T3a,b, (p)N1 und oder (p)N1 FIGO IIIA; B; C beschrieben
(p)T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
(p)T3b	IIIB	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)N0		keine Lymphknoten nachweisbar
(p)N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
(p)T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor

		als T4 zu klassifizieren.
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in Leistenlymphknoten und/oder anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen)

Tabelle 2. Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation (nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Cavum uteri 8 cm oder weniger in der Länge
T1b	IB	Cavum uteri mehr als 8 cm in der Länge
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aus, verbleibt aber innerhalb des kleinen Beckens
T4	IVA	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet Die Grenzen des kleinen Beckens Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
M1	IVB	Fernmetastasen

1.5.1. Operative Therapie des Endometriumkarzinomes

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ergeben sich folgende Empfehlungen für die stadiengerechte operative Therapie des Endometriumkarzinomes:

Stadium pT1a, pT1b, G1, G2

- totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektirpation
- Zytologie
- fakultativ: pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT1a, pT1b G3 und Stadium pT1c G1-G3

- totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- Zytologie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT2a

- totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- Zytologie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT2b

- erweiterte radikale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- Zytologie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT3a

- totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- Omentektomie
- Debulking

Stadium pT3b (vaginaler Befall)

Bei gutem Allgemeinzustand und gegebener lokaler Operabilität:

- erweiterte radikale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- partielle/komplette Kolpektomie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

In den übrigen Fällen:

- Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits
- Tumordebulking in der Vagina
- gegebenenfalls Lymphonodektomie

Stadium pN1 (= FIGO IIIC)

- totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium pT4 (= FIGO IVA)

- bei isoliertem Befall von Blase und/oder Rektum gegebenenfalls vordere und/oder hintere Exenteration und beidseitige Adnexektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Stadium M1 (FIGO IVB)

- bei gegebener lokaler Operabilität Hysterektomie (Blutstillung) und intraabdominelles Debulking zur Verbesserung der Effizienz der systemischen und strahlentherapeutischen palliativen Maßnahmen

Besonderheiten bei serösen und klarzelligen Karzinomen

Stadiengerechte Operation (da definitionsgemäß "high grade", inklusive pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie) wie oben, zusätzlich:

- Omentektomie
- multiple peritoneale Biopsien
- wenn extrauterine Manifestationen: maximales Tumordebulking

Vorgehen bei fehlender oder unzureichender Lymphonodektomie bzw. fehlender Adnexexstirpation

pT-Stadium 1a, 1b G3, 1c, 2, pNx

- nach Möglichkeit Komplettierung des operativen Stagings, dann stadiengerechte adjuvante Therapie,
- sonst adjuvante Therapie (siehe Kapitel "Systemische Therapie")

1.5.2. Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

Ziel der adjuvanten radioonkologischen Therapie ist die Vernichtung eventuell vorhandener Mikrometastasen, welche im weiteren Verlauf nach der primären operativen Therapie zu einem Rezidiv der Erkrankung führen könnten. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiatio, sei es im Sinne eines Afterloadings, einer Teletherapie, oder einer Kombination, muss von dem Risiko des Auftretens solcher Mikrometastasen abhängig gemacht werden. Je nach Umfang der vorhergehenden Operation und dem Stadium der Erkrankung wird die ggf. nachfolgende Strahlentherapie gewählt.

Nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen ergeben sich folgende Therapieempfehlungen zur adjuvanten Radiatio:

Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie ohne systematische Lymphonodektomie

pT1a G1/2 und pT1b G1 Nx/cN0 keine adjuvante Therapie

pT1b G2 Nx/nN0 Brachytherapie der Vagina

Falls ein sekundäres komplettes operatives Staging nicht möglich ist:

pT1a G3, 1b G3 Nx/cN0 Brachytherapie der Vagina, eine zusätzliche Teletherapie kann erwogen werden

pT1c, pT2 Nx/cN0 Teletherapie ± Brachytherapie

pT3/4a Nx/cN0 sowie alle Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie
cN1

Seröse und klarzellige Karzinome Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie und systematischer Lymphonodektomie

Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie und mit systematischer Lymphonodektomie (15 pelvine und 10 paraaortale LK):

pT1a G1/2, pT1b G1; pN0 keine adjuvante Therapie

pT1a G3, pT1b G2/3, pT1c, pT2; pN0 Brachytherapie der Vagina

pT3, pT4; pN0 oder pN1 Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Seröse und klarzellige Karzinome Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

1.5.3. Systemische Therapie des Endometriumkarzinoms

1.5.3.1. Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms

Die AGO empfiehlt bei den Tumorstadien III und IV bzw. bei serösen und klarzelligem Karzinomen als Alternative zur alleinigen adjuvanten Strahlentherapie deren Kombination mit einer Chemotherapie oder die alleinige Chemotherapie.

1.5.3.2 Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms

Eine primäre adjuvante endokrine Therapie mit Gestagenen hat keinen gesicherten Nutzen (Emons, et al., 2006).

Eine Hormontherapie ist nach den Ergebnissen zahlreicher Studien nur in der Rezidiv- bzw. in der Palliativsituation indiziert.

1.6 Nachsorge

Aufgrund der Möglichkeit des guten kurativen Heilerfolges ist das möglichst frühzeitige Erkennen eines Lokalrezidivs (Vaginalrezidiv, Scheidenstumpfrezidiv) sehr wichtig. Die Nachsorgeuntersuchungen sind in den ersten drei Jahren vierteljährlich vorzunehmen, da 76 % der Rezidive in diesem Zeitraum auftreten (Aalders, et al., 1984).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Art der Nachuntersuchungen für tumor- und beschwerdefreie Patientinnen.

Tabelle 3. Nachsorgeempfehlungen

Untersuchung	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	> 5 Jahre
Zwischenanamnese	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Allgemeinstatus, Gynäkologische einschließlich rektale Untersuchung	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Zytologie, ggf. Kolposkopie	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Vaginalsonographie	großzügiger Einsatz empfehlenswert		
Nierenultraschall	großzügiger Einsatz empfehlenswert		

Sonstige apparative/bildgebende Verfahren nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen

2 Fragestellung

Das operative Management der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, sowie die Planung der adjuvanten Therapie wurden in den vergangenen Jahren kritisch untersucht und die Ergebnisse zahlreicher Studien sind in die aktuellen Therapieempfehlungen eingeflossen.

Insbesondere die Therapieempfehlungen bezüglich einer postoperativen Radiotherapie erfuhren in den letzten Jahren starke Änderungen.

In der Frauenklinik der Städtischen Kliniken Krefeld (Direktor Professor Dr. J. Baltzer) wurde in partieller Abweichung von seinerzeit üblichen Standards und auch im teilweisen Unterschied zu aktuellen Leitlinien auf eine generelle postoperative Nachbestrahlung sowohl lokal als auch perkutan verzichtet, wenn bei grundsätzlich systematisch durchgeführter Lymphonodektomie kein Lymphknotenbefall zu verzeichnen war und das Karzinom lokal im Gesunden entfernt wurde. Diese Handlungsweise basierte auf Erfahrungen, die der Direktor der Klinik als Leitender Oberarzt der 1. Universitätsfrauenklinik München und Leiter des histomorphologischen Labors der Frauenklinik gemacht hatte.

Bei Frauen mit nodal negativem, im gesunden entfernten Karzinom wurde sowohl auf eine lokale Brachytherapie im Sinne einer Afterloadingbehandlung als auch auf eine externe Radiatio verzichtet. Im Rahmen der sorgfältigen Tumornachsorge konnte bei den in dieser Weise behandelten Patientinnen keine erhöhte Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate festgestellt werden.

Operativ wurde bei allen Patientinnen vor Beginn der Laparotomie ein alkoholgetränkter Streifen in den Uterus eingebracht und die Cervix Uteri durch Naht verschlossen, unter dem Aspekt, dass auf diese Weise eine Tumorzellverschleppung in den Scheidenstumpf verhindert werden könnte (Baltzer, 1991): „...Zur Vermeidung einer Tumorzellverschleppung aus dem Zervikalkanal in das Wundgebiet der Scheide verschließen wir präoperativ die Zervix mit einem alkoholgetränkten Gazestreifen. Hierbei wird nach Anheften der Portio mit Kugelzangen ein Gazestreifen in die Zervix eingelegt und die Zervix anschließend durch Naht verschlossen. Dieser Streifen blockiert wie ein Pfropf die Verschleppung von Tumormaterial während der Operation...“ (aus: Baltzer, J. Operative Behandlung des Endometriumkarzinoms in: Zander, J. Graeff, H. Gynäkologische Operationen, 3. Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg – New York, 1991).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob das geschilderte Vorgehen an der Frauenklinik im Klinikum Krefeld zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf Rezidivhäufigkeit, Metastasierungsfrequenz und Gesamtüberleben, verglichen mit den publizierten Ergebnissen in der Literatur führte.

3 Patientinnen, Material und Methode

Zielgruppe der Untersuchung waren alle Patientinnen, die im Zeitraum vom 1.1.1990 bis zum 31.12.2000 primär operativ an einem Endometriumkarzinom an der Frauenklinik im Klinikum Krefeld behandelt wurden.

Die Identifizierung der Patientinnen erfolgte einerseits durch elektronische Erfassung der verschlüsselten ICD-Diagnosen, in diesem Fall ICD C54.1, andererseits durch manuelles Nachschlagen in den Operationsbüchern, da die Jahrgänge 1990 – 1993 noch nicht elektronisch in der EDV verzeichnet waren. In dem zu beobachtenden Zeitraum waren 192 Patientinnen in den Unterlagen verzeichnet.

Die für die Untersuchung erforderlichen Daten wurden mit Hilfe eines Erfassungsbogens (siehe Anhang) aus den Krankengeschichten herausgesucht und dokumentiert. Patientinnen mit operiertem Genitalkarzinom wurden in einer kostenlosen Spezialprechstunde in der Frauenklinik untersucht. Zusätzlich wurden die behandelnden Kolleginnen und Kollegen kontaktiert, um Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf zu erhalten. Diese Informationen beinhalteten Angaben über eventuell aufgetretene Rezidive, deren Lokalisation und Überlebenszeiten.

Die so gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel, sowie des Statistikprogramms SPSS, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) statistisch ausgewertet.

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet, während bei nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren durchgeführt wurde.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Als Testverfahren zum Vergleich der Überlebensraten wurde Log Rank verwendet. In der multivariaten Analyse wurden die Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf die Mortalität durch die Coxregression überprüft. Dabei

wurden die wesentlichen Parameter in die Analyse aufgenommen, die in der Survivalanalyse als signifikant identifiziert wurden oder bei denen sich zumindest ein deutlicher Trend zeigte.

In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der kategorisierten Daten einfache und gruppierte Balkendiagrammen sowie ein Kreisdiagramm erstellt. Zur Veranschaulichung der Mittelwerte wurden Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Die Verteilung von stetigen Variablen wurde durch Histogramme veranschaulicht.

Sämtliche Patientinnen wurden präoperativ vom Direktor der Frauenklinik bzw. seinem Stellvertreter untersucht und die Indikation zur operativen Behandlung gestellt.

Prinzipiell wurde bei jeder Patientin, bei der ein Endometriumkarzinom diagnostiziert worden war, neben der Hysterektomie und Adnexektomie eine vollständige pelvine Lymphonodektomie durchgeführt, sofern das operative und internistische Risiko dies zuließ, und die Operation nicht durch extreme Adipositas undurchführbar war. Zudem wurden regelmäßig die beiden „obersten Lymphknoten“ beidseits der Art. Iliaca communis entfernt und einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung zugeführt. Bei metastatischem Befall der Lymphknoten wurde die Lymphonodektomie auf die gesamte paraaortale Region bis zum Nierenstiel beidseits ausgedehnt, das heißt, es wurde grundsätzlich ein vollständiges chirurgisches Staging angestrebt. Nach Erhalt des histopathologischen Befundes wurde die Therapie festgelegt, auf eine obligatorische adjuvante Nachbestrahlung wurde verzichtet, wenn ein vollständiges chirurgi-

sches Staging erfolgt war, das Karzinom lokal im Gesunden reseziert wurde und die Lymphknoten tumorfrei waren. Dieses Vorgehen erfolgte unabhängig vom histologischen Subtyp oder Grading. Therapieentscheidend war, dass das Karzinom lokal im Gesunden entfernt wurde und keine metastatische Absiedlung vorlag.

Die feingewebliche Untersuchung der Operationspräparate erfolgte nach einem einheitlichen Schema einer morphologischen Aufarbeitung am Institut für Pathologie (Prof. Dr. M. Gokel).

Bei sämtlichen Patientinnen wurde im Rahmen der Tumorkonferenz das weitere Vorgehen mit dem Direktor der Strahlenklinik, Professor Dr. U. Schulz, besprochen.

Die Nachsorge wurde sowohl im Rahmen einer speziellen Nachsorgesprechstunde als auch in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen durchgeführt. Dies Vorgehen stellte eine einheitliche Operationsindikation, eine systematische standardisierte Operationstechnik, eine einheitliche histopathologische Untersuchung sowie eine systematische Nachsorge der behandelten Patientinnen sicher.

Zur Vereinheitlichung des Therapievorgehens wurden also die folgenden Punkte gewährleistet:

- Einheitliche Indikationsstellung durch die präoperative Untersuchung durch den Direktor der Klinik bzw. seinen Stellvertreter
- Einheitliches systematisches operatives Vorgehen

- Einheitliche standardisierte histomorphologische Untersuchung der Operationspräparate durch das Institut für Pathologie des Klinikums Krefeld (Direktor: Prof. Dr. M. Gokel)
- Gemeinsame Tumorkonferenz zur Frage der adjuvanten Strahlentherapie mit dem Direktor der Strahlenklinik des Klinikums Krefeld, Prof. Dr. U. Schulz

Es war also eine standardisierte Auswertung gewährleistet, auch wenn es sich in diesem Fall um eine retrospektive Untersuchung handelt.

Von den 192 Patientinnen konnten Daten der Nachbeobachtung bei 156 Patientinnen erhoben werden. Dies ist die Gruppe, die zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden kann. Bei einem Großteil dieser Patientinnen wurde ein komplettes chirurgisches Staging durchgeführt. Die Fragestellung bezieht sich auf Patientinnen, welche nach pelviner Lymphonodektomie pN0 waren. Dies waren 79 Fälle. Das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko unterscheidet sich innerhalb dieser Gruppe zum Teil erheblich (unterschiedliche T-Stadien, histologische Differenzierung und Grading). Es wurden 3 Risikogruppen, in Anlehnung an die Empfehlungen der AGO, gebildet und der Therapieerfolg innerhalb dieser Gruppen beobachtet:

Niedriges Risiko:	pT1aG1/2,pT1bG1;pN0
Intermediäres Risiko:	pT1aG3,pT1bG2/3,pT1c,pT2;pN0
Hohes Risiko:	pT3,pT4;pN0 oder pN1

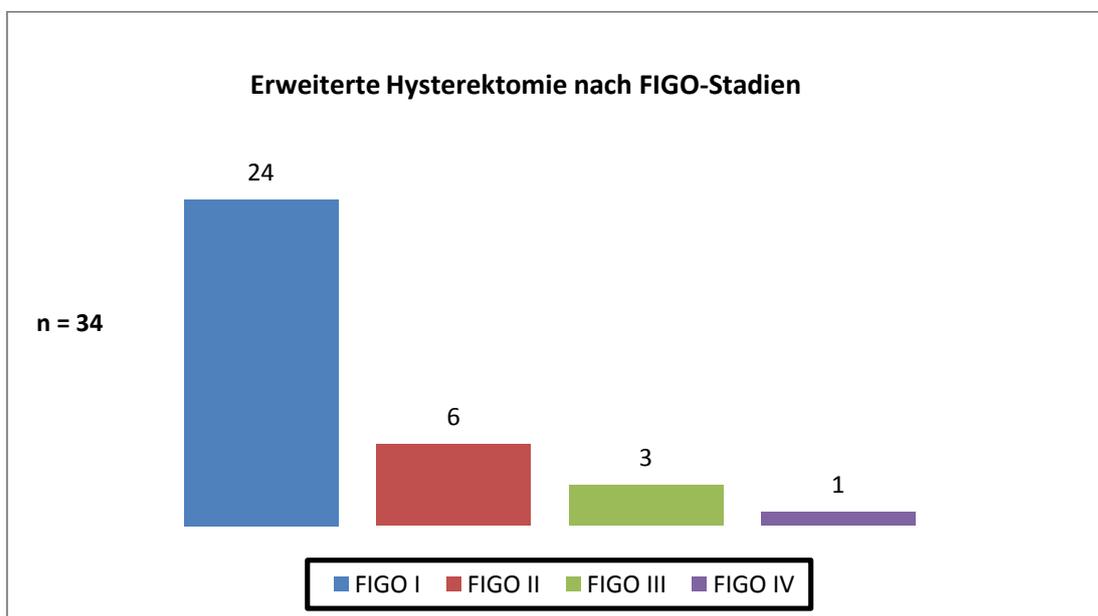
Zur Frage des Verzichtes auf eine Nachbestrahlung empfiehlt die AGO, in der Niedrig-Risiko-Gruppe keine Bestrahlung, in der Gruppe mit intermediärem Risiko eine Brachytherapie und in der Hochrisikogruppe eine Teletherapie +/- Brachytherapie und/oder Chemotherapie durchzuführen.

Das Vorgehen in Krefeld unterscheidet sich in der intermediären Risikogruppe, da bei allen N0-Patientinnen hier weder eine Brachy- noch eine Teletherapie durchgeführt wurden.

Therapiemodalitäten/ Therapiestrategien

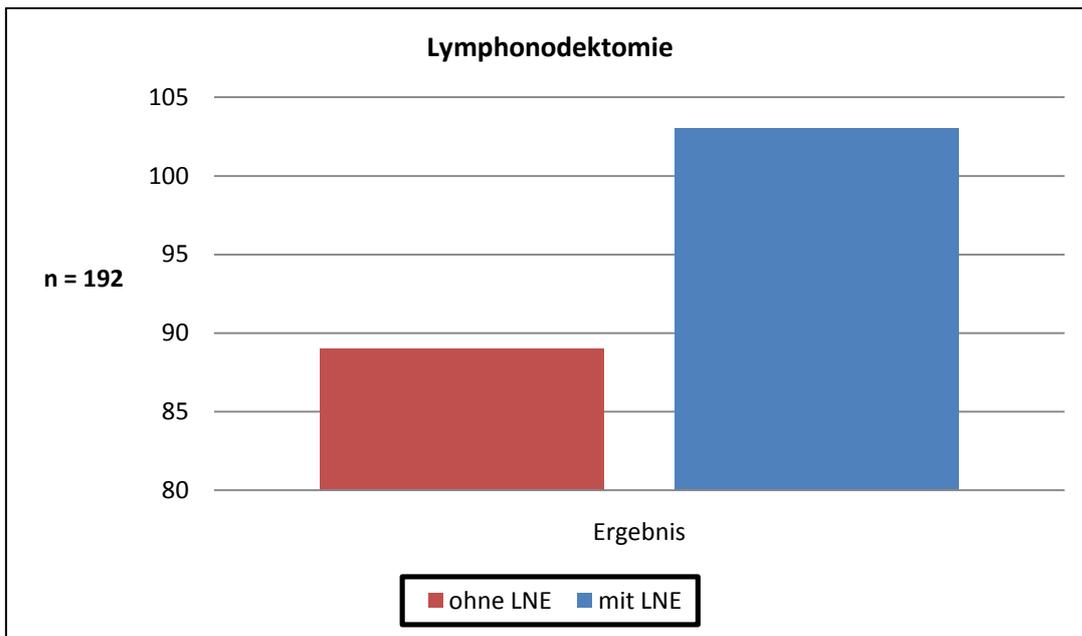
Bei den 192 operierten Patientinnen wurde in 34 Fällen eine erweiterte Hysterektomie durchgeführt.

Abbildung 1. Erweiterte Hysterektomie nach FIGO-Stadien



Von den insgesamt 192 operierten Patientinnen wurde bei 103 Patientinnen eine Lymphonodektomie, pelvin oder zusätzlich auch paraaortal, durchgeführt.

Abbildung 2. Anzahl der durchgeführten Lymphonodektomien

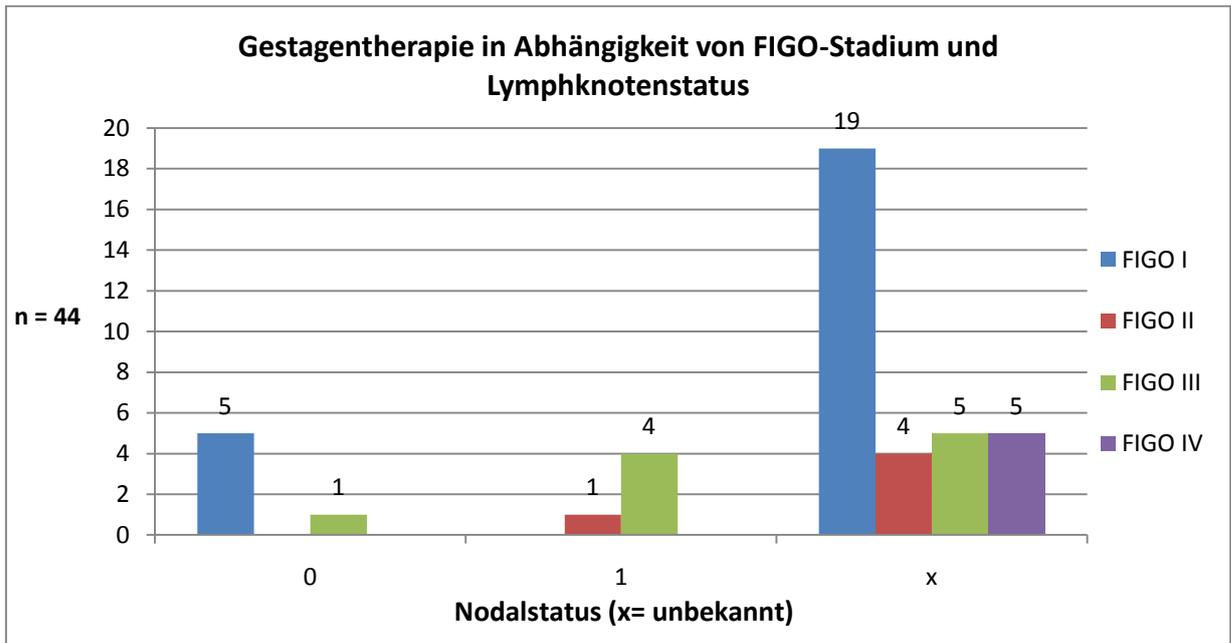


Für die Beantwortung der Fragestellung kommen nur die Patientinnen nach komplettem chirurgischem Staging in Frage, die N0 waren. Denn bei ihnen wurde, von wenigen Ausnahmen abgesehen, auf die Nachbestrahlung verzichtet.

Bei Patientinnen in der Palliativsituation wurde häufig eine unterstützende Hormontherapie mit Gestagenen (MPA 500) durchgeführt (44 Fälle). Im metastasierten Stadium kam in 4 Fällen eine Chemotherapie zum Einsatz.

Nachfolgend die Aufstellung über die mit Gestagenen behandelten Patienten.

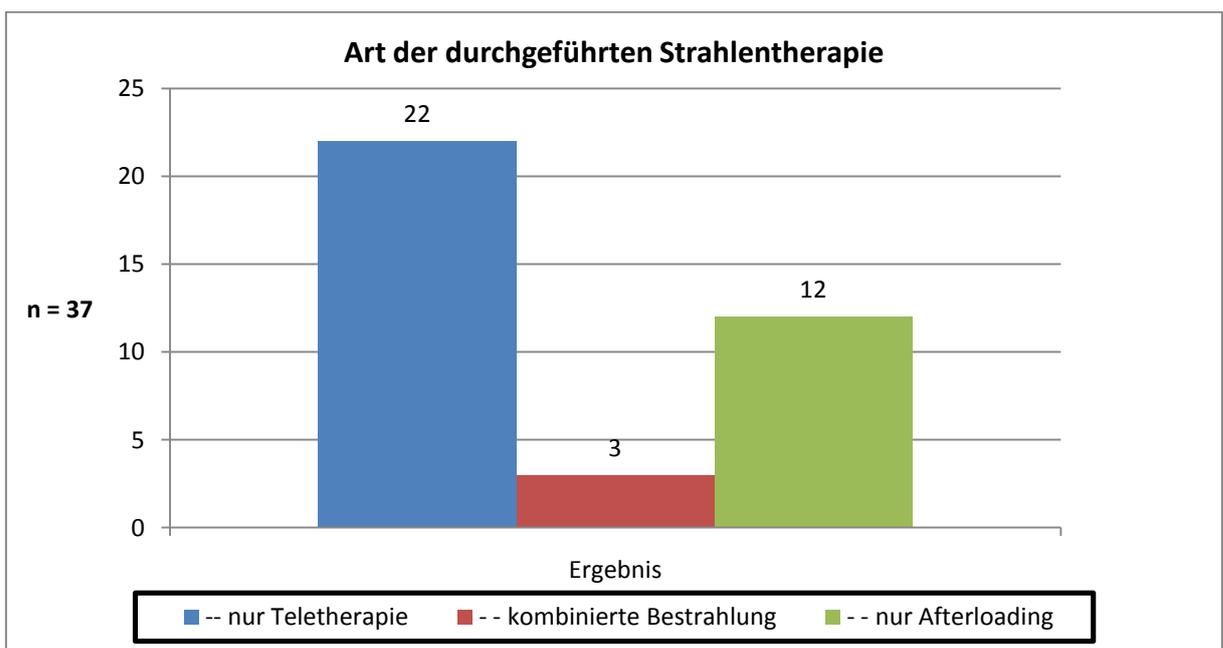
Abbildung 3. Gestagentherapie in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Lymphknotenstatus



Es zeigt sich, dass vor allem bei unbekanntem Nodalstatus eine adjuvante Therapie mit Gestagenen durchgeführt wurde.

Bei insgesamt 37 Patientinnen wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, davon erhielten 22 eine alleinige Teletherapie, 12 ein Afterloading und 3 Patientinnen wurden kombiniert bestrahlt.

Abbildung 4. Art der durchgeführten Strahlentherapie



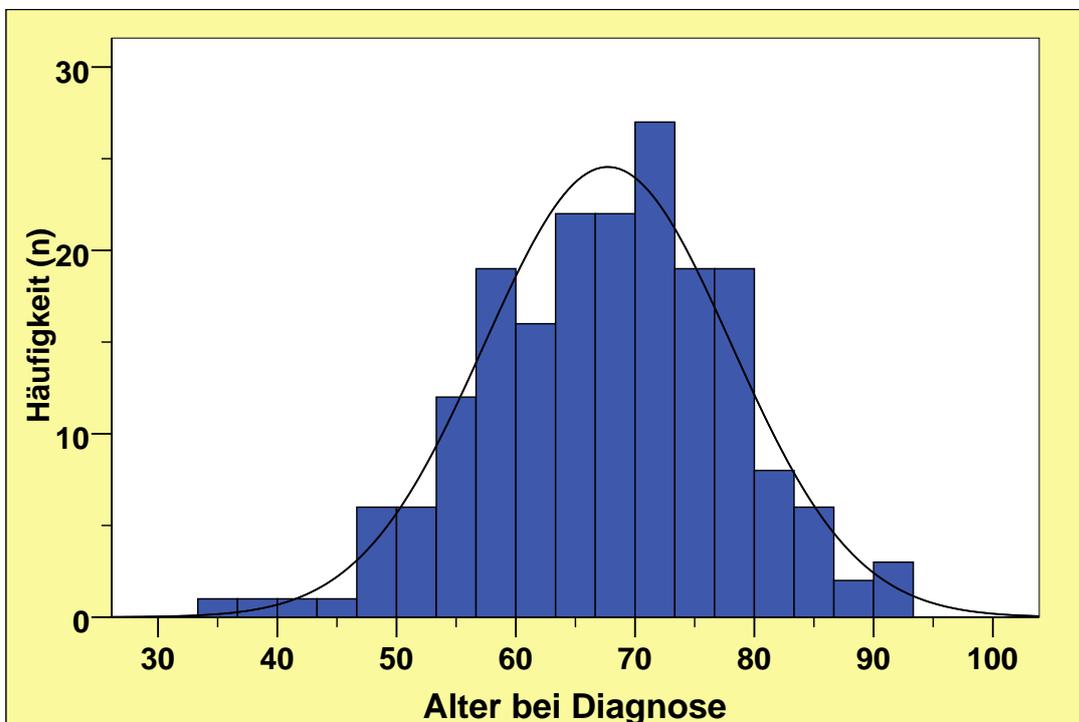
4 Ergebnisse

4.1 Anamnestische Daten

4.1.1 Alter bei Diagnose

Das mittlere Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung betrug 69 Jahre (Median=69). Die jüngste Patientin war 36 Jahre, die älteste 92 Jahre alt. Die Altersverteilung der Patientinnen ist dem folgenden Diagramm zu entnehmen:

Abbildung 5. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung



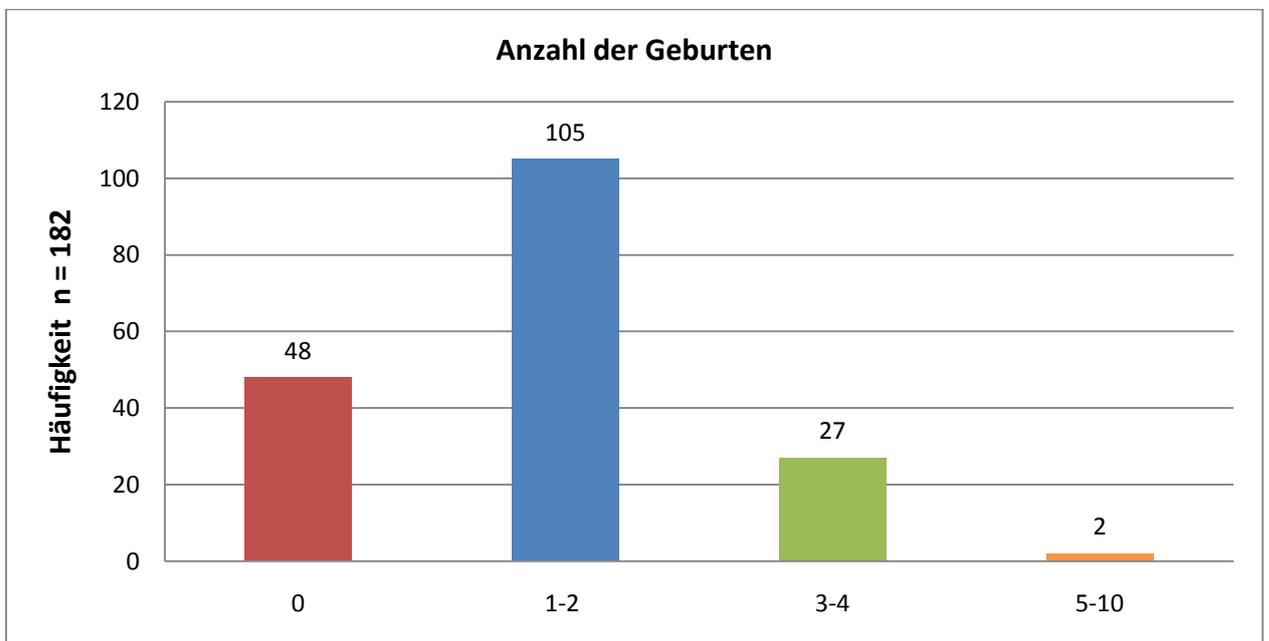
N	Gültig	191
	Fehlend	0
Mittelwert		67,72
Median		69,00
Standardabweichung		10,345
Minimum		36
Maximum		92
Perzentile	25	61,00
	50	69,00
	75	74,00

Das Karzinom zeigt sich als Erkrankung der Frau im höheren Lebensalter, vergleichbar mit den in der Literatur zu findenden Angaben.

4.1.2 Parität

Bei 182 der Patientinnen wurden Angaben zur Anzahl der Geburten gemacht. 26% der Patientinnen hatten keine Geburten, 58% hatten 1-2 Kinder, 15% 3-4 Kinder und 1% 5-10 Kinder geboren.

Abbildung 6. Häufigkeitsverteilung der Parität



Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ungefähr $\frac{3}{4}$ der Patientinnen Kinder geboren hatten. Ein Trend in Richtung Risikoerhöhung durch Nulliparität lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht erkennen.

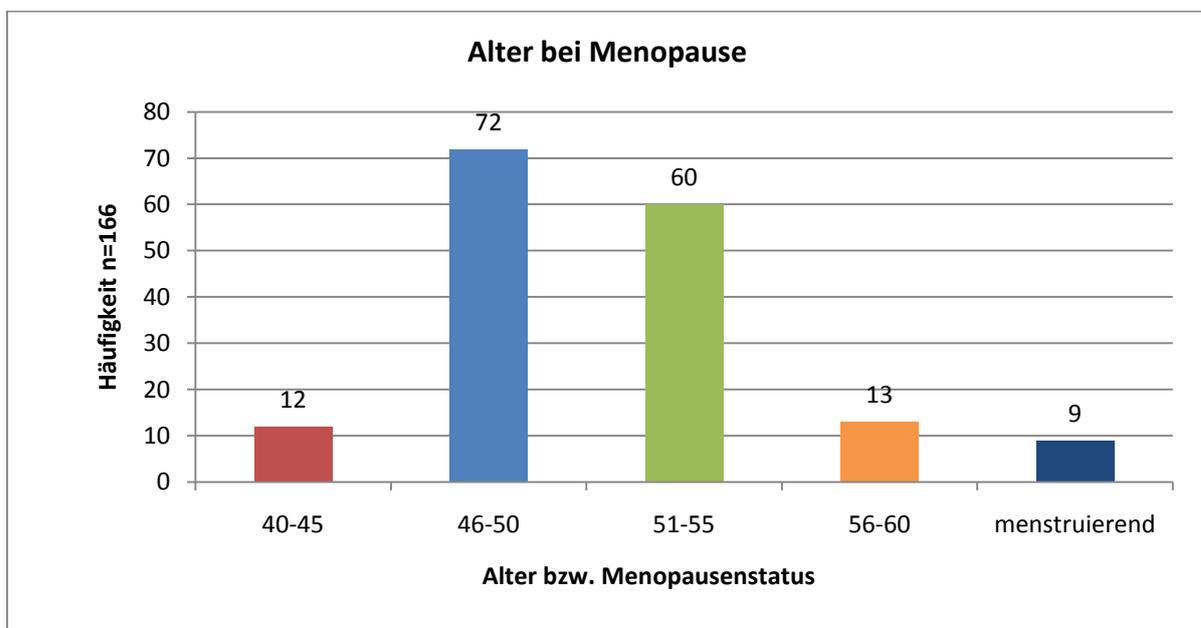
4.1.3 Alter bei Menarche

Von 138 Patientinnen liegen Angaben über das Menarchealter vor. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt des Eintritts der ersten Regelblutung 10 Jahre, die älteste 20 Jahre alt. Der Median lag bei 14,5 Jahren.

4.1.4 Alter bei Menopause

Bei 166 auswertbaren Angaben über das Menopausenalter ergab sich, dass 9% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch menstruierten. Bei 12% lag das Alter bei Eintritt der Menopause zwischen 40 und 45 Jahren, bei 72% zwischen 46 und 50 Jahren, 36% waren 51 bis 55 Jahre und 8% zwischen 56 und 60 Jahre alt. Der Median lag bei 50 Jahren.

Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Eintritt der Menopause



Es zeigt sich hier keine signifikante Tendenz zur späten Menopause, verglichen mit der weiblichen Durchschnittsbevölkerung.

4.1.5 Östrogensubstitution

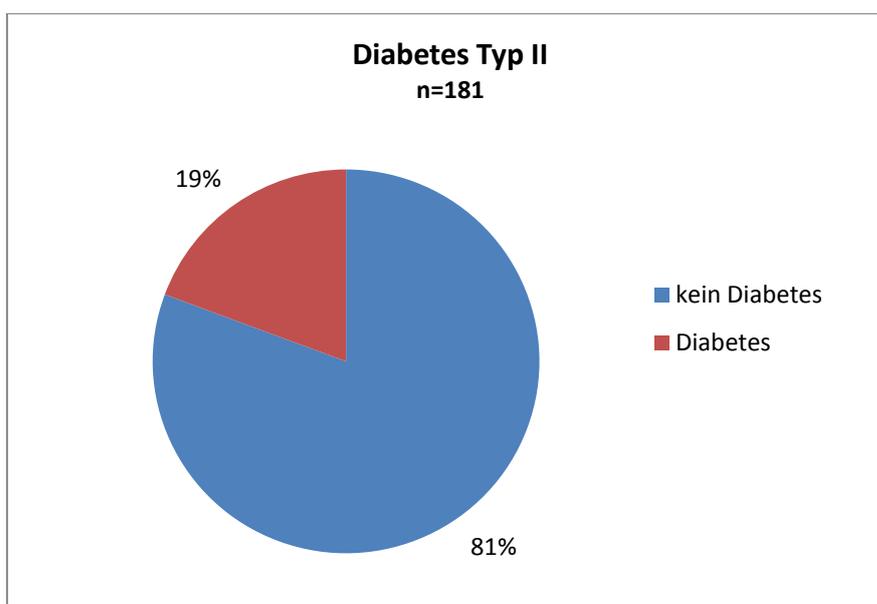
Die unopponierte langjährige Östrogensubstitution stellt einen Risikofaktor für die Entstehung des Endometriumkarzinoms dar. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 12 Frauen über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre) mit Östrogenen ohne zusätzliche Gestagengabe behandelt. 11 dieser Frauen entwickelten ein endometrioides, eine ein klarzelliges Endometriumkarzinom.

4.1.6 Stoffwechselstörung Diabetes

Von 181 Patientinnen, die Angaben über Stoffwechselstörungen gemacht hatten, gaben 35 (19%) an, an einen Diabetes Typ II zu leiden.

Das häufige Vorliegen eines Diabetes ist eine typische Konstellation und Ausdruck des metabolischen Risikoprofils der typischen Typ-I-Karzinom-Patientin.

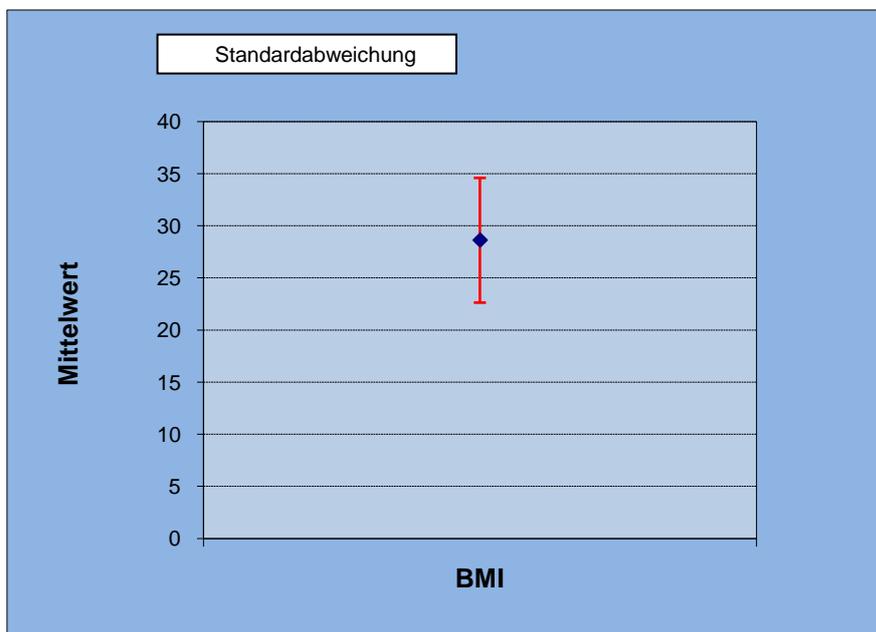
Abbildung 8. Häufigkeitsverteilung des Vorliegens eines Typ II-Diabetes



4.1.7 Adipositas

Bei 115 Patientinnen waren Angaben über das Körpergewicht und die Körpergröße vorhanden. Der Median lag bei einem BMI von 27,3, der Mittelwert bei 28,6, der höchste Wert bei einem BMI von 49,6, der geringste Wert bei 18,4 BMI. Somit handelt es sich, wie bekannt, um ein deutlich adipöses Patientenkollektiv.

Abbildung 9. Mittelwert des BMI (Body-Mass-Index)



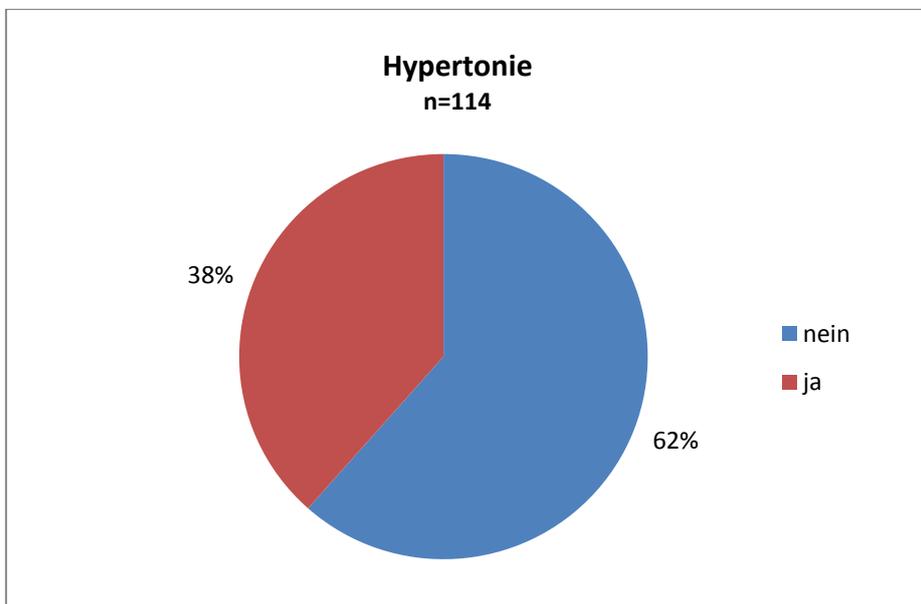
	N	Mittelwert	Vertrauen (±)	Std.Fehler	Std.Abw.
BMI	115	28,61845071	1,104717393	0,557642757	5,980052346

4.1.8 Hypertonie

182 Patientinnen machten Angaben zu der Frage, ob ein therapiebedürftiger Hypertonus bestehe, bei 70 Patientinnen (38%) war dies der Fall.

Zugrundegelegt wurde die zu diesem Zeitpunkt übliche WHO-Definition mit den Grenzwerten: Systolische Werte über 160 mm Hg und diastolische Werte über 95 mm Hg.

Abbildung 10. Häufigkeitsverteilung des Vorliegens eines Hypertonus



Die „klassische Symptomtrias“ Diabetes, Hypertonie und Adipositas konnte in unserem Patientengut zahlenmäßig belegt werden.

4.1.9 Gynäkologische Voroperationen

Bei 65 Patientinnen bestanden gynäkologische Voroperationen, davon waren bei 26 Patientinnen (13,5%) fraktionierte Abrasionen in der Vorgeschichte zu verzeichnen, häufig mehrfach, in einem Falle bis zu 18-mal.

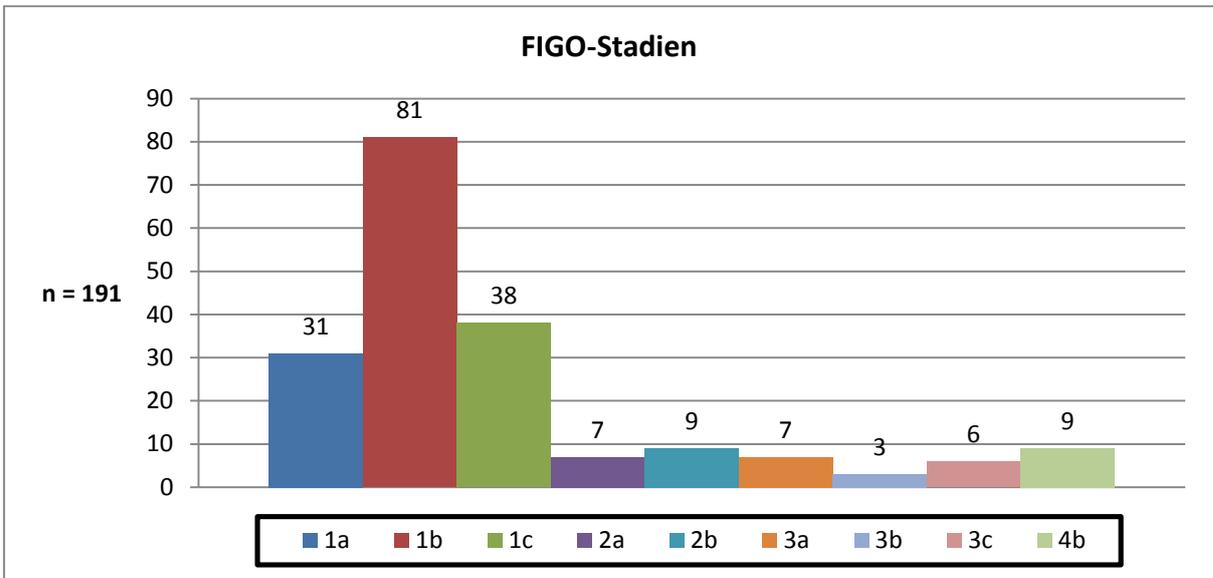
4.2 FIGO- Stadium

Bei der Häufigkeitsverteilung zeigte sich erwartungsgemäß, dass sich der überwiegende Teil der Patientinnen (n=150) im Stadium I der Erkrankung befand. Gründe hierfür sind das relativ langsame Fortschreiten der Erkrankung sowie die recht frühzeitig und als durch die Patientin selbst als deutlich pathologisch eingestufte, auftretende Symptomatik (Postmenopausenblutung).

Die prozentuale Verteilung ergab für das FIGO-Stadium I: 79%, FIGO II: 8%, FIGO III: 8% und FIGO IV: 5%.

Folgendes Diagramm stellt die Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien in den Unterkategorien in absoluten Zahlen dar:

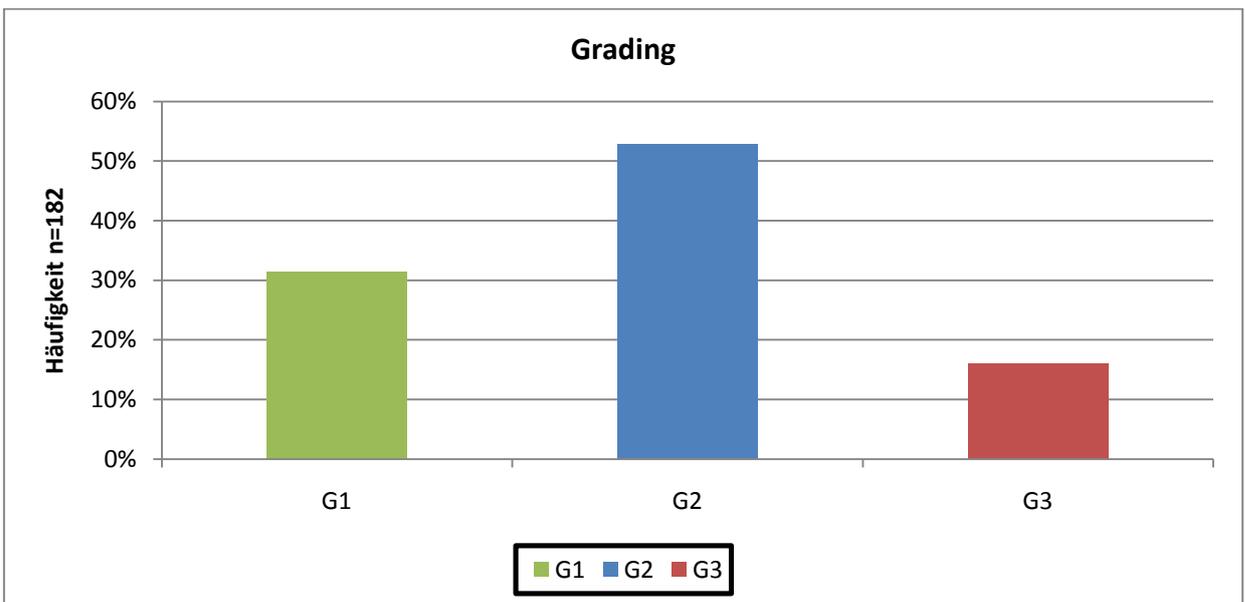
Abbildung 11. Häufigkeitsverteilung der FIGO-Stadien in absoluten Zahlen



4.3 Grading

Nach erfolgter histologischer Aufarbeitung wurden bei 182 Patientinnen Angaben zum Grading gemacht. Bei 57 Patientinnen (31%) lag ein G1, bei 96 Patientinnen (53%) ein G2 und bei 29 Patientinnen (16%) ein G3-Tumor vor.

Abbildung 12. Häufigkeitsverteilung des Grading



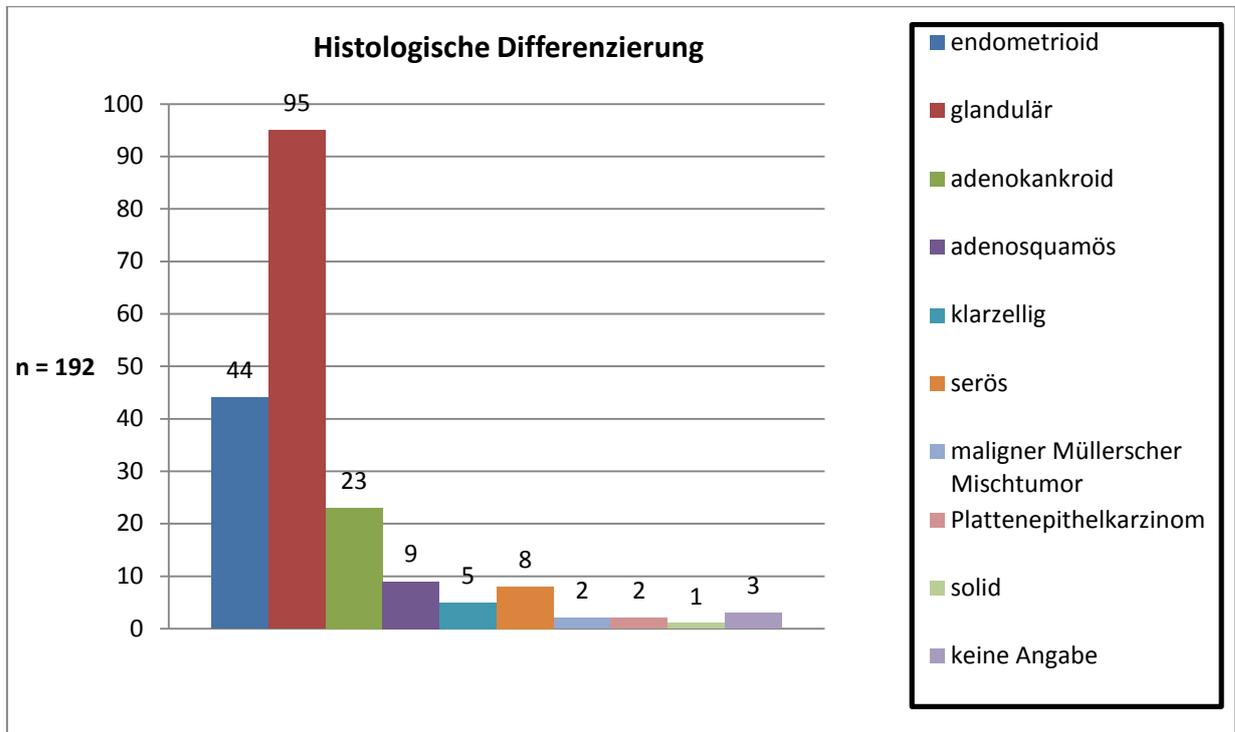
4.4 Tumorhistologie

Der ganz überwiegende Anteil der Tumore zeigte, wie zu erwarten und auch in der Literatur beschrieben, eine endometriale Differenzierung. Häufig wurde jedoch vom Pathologen keine genaue Unterscheidung vorgenommen und der Oberbegriff „endometrioid“ verwendet. Darunter fallen auch die Tumorentitäten „adenokankroid“ und „adenosquamös“, so dass man hier in Wirklichkeit höhere anteilige Prozentsätze zu erwarten hätte. Auch die Tumordifferenzierung „glandulär-papillär“ ist unter die endometrioiden Tumoren einzuordnen. Die Nomenklatur entspricht den Empfehlungen der WHO von 1994. Die neue Nomenklatur wurde im Einleitungsteil dargestellt.

Fasst man die endometrioiden Karzinome zusammen, so bilden sie mit einer Häufigkeit von 89% den größten Anteil. Bei 3% der Patientinnen fand sich ein klarzelliges, bei 4% ein seröses Karzinom. Der maligne Müllersche Misch tumor, auch Karzinosarkom genannt, war, genau wie die plattenepithelialen und soliden Tumoren, mit jeweils 1% vertreten.

Die histologischen Subtypen verteilten sich im Kollektiv wie folgt:

Abbildung 13. Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen



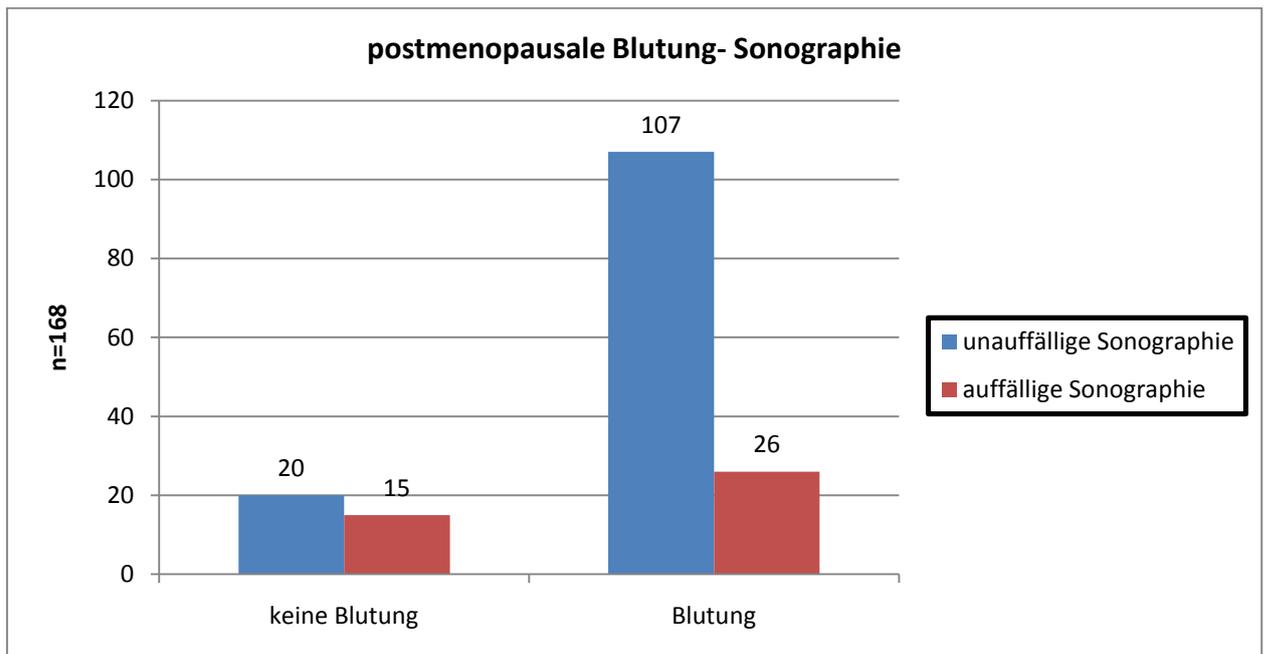
4.5 Symptomatik

168 Patientinnen machten Angaben über die ggf. vorhandene Symptomatik, die zur Diagnosestellung führte. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen (133; 79%) zeigte sich eine postmenopausale Blutung.

Die Patientinnen wurden im Rahmen der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung in der Regel sowohl klinisch als auch vaginalsonographisch untersucht.

Bei den angegebenen 168 Patientinnen lag in 41 Fällen (24%) ein unauffälliger Untersuchungsbefund vor. Bei der Mehrzahl der durch Blutung auffälligen Patientinnen ergab sich ein vaginalsonographisch unauffälliger Untersuchungsbefund.

Abbildung 14. Sonographiebefund in Abhängigkeit einer Postmenopausenblutung



4.6 Perioperative Komplikationen

Durch das hohe Körpergewicht gestalten sich die operativen Eingriffe oft schwierig, die Lymphonodektomie ist gelegentlich trotz Verwendung langer Instrumente nicht möglich. Zudem bestehen nicht selten anästhesiologische Risiken, die eine Ausdehnung der OP als für die Patientin zu risikoreich erscheinen lassen.

Bei 156 Patientinnen waren Angaben zum Auftreten intraoperativer Komplikationen verfügbar, nur in 4 Fällen traten intraoperative Komplikationen auf (1x intraoperativ starke Blutung, Blutverlust 3 Erythrozytenkonzentrate, 1x iatrogene Blasenläsion, 2x iatrogene Dünndarmläsion, davon 1x Dünndarmteilresektion erforderlich).

Anders verhält es sich mit den postoperativen Komplikationen, welche bei dem adipösen und durch internistische Begleiterkrankungen belasteten Patientengut insgesamt häufiger auftraten. Von 191 erfassten Patientinnen waren bei 38 Patientinnen postoperative Komplikationen zu verzeichnen. Insbesondere handelte es sich um durch die Adipositas begünstigte Wundheilungsstörungen (14 Fälle).

Tabelle 4. Peri- und Postoperative Komplikationen

	Häufigkeit	Prozent
keine	153	80,1
ausgeprägte Wundheilungsstörung bei Diabetes, Sekundärheilung, Sekundärnaht am 4.10.1994	1	,5
Dünndarmteilresektion	1	,5
Hämatom infolge einer Thrombozytopenie (Leberzirrhose durch Alkoholabusus))	1	,5
Harnleiterstenose, DJ-Anlage	1	,5
Harnstauung links, keine weitere Therapie erforderlich	1	,5
Harnstauung re. DJ Kathether	1	,5
iatrogene Blasenverletzung	1	,5
infizierte Lymphocele, Re-Laparotomie mit Anus praeter	1	,5
inkompletter Dünndarmileus	1	,5
intraoperativ starke Blutung, Blutverlust, 3 Ery-Konzentrate	1	,5
intraoperativ: Dünndarmläsion, 20cm Segmentresektion postoperativ am 27. Tag Fieber, Antibiose	1	,5
kardiale Verschlechterung	1	,5
Nachblutung, Bauchdeckenhämatom, Revision	1	,5
paralytischer Ileus, konservative Therapie	1	,5
Peroneuslähmung vorübergehend nach Lagerung	1	,5
Platzbauch/Nachblutung Wundrevision 21.08.1991	1	,5
Pneumonie	1	,5
postop. Dünndarmsubileus	1	,5
postop. Peritonitis 7. postop. Tag mit Relap, Sepsis, EK, Ulcus duodeni-Blutung, Harnstauung re. Niere und DJ-Anlage rechts	1	,5
postoperativ Thrombose und Lungenembolie	1	,5
Thrombose V.femoralis, Ileus	1	,5
tiefe US-Venenthrombose rechts	1	,5
tumorassoziierte Darmläsion	1	,5
US-Venenthrombose und Lungenembolie	1	,5
Wundheilungsstörung, Sekundärnaht	1	,5
Wundheilungsstörung, Sekundärnaht	2	1,0
Wundheilungsstörung	2	1,0
Wundheilungsstörung (Sekundärnaht nach Antibiose)	1	,5
Wundheilungsstörung konservativ	1	,5
Wundheilungsstörung Sekundärnaht	1	,5
Wundheilungsstörung, Sekundärnaht	4	2,1
Wundheilungsstörung, Sekundärnaht	1	,5
zweimaliger Insult, fulminante Lungenembolie, Exitus letalis	1	,5
Gesamt	191	100,0

Das Vorhandensein schwerer postoperativer Komplikationen (Lungenembolie u.a.) hatte, wie zu erwarten, einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität.

Abbildung 15. Mortalität in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen

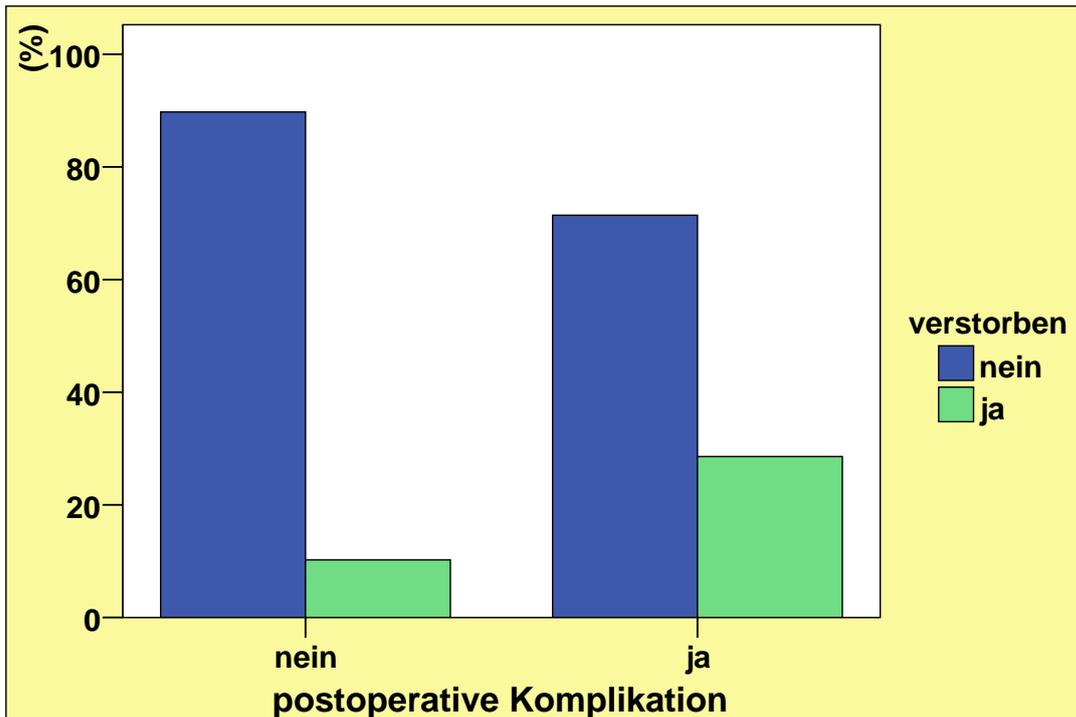


Tabelle 5. Mortalität in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
postoperativ Komplika- tion	nein	Anzahl	114	13	127
		% von postoperativ Komplika- tion	89,8%	10,2%	100,0%
		% von verstorben	85,1%	61,9%	81,9%
	ja	Anzahl	20	8	28
		% von postoperativ Komplika- tion	71,4%	28,6%	100,0%
		% von verstorben	14,9%	38,1%	18,1%
Gesamt		Anzahl	134	21	155
		% von postoperativ Komplika- tion	86,5%	13,5%	100,0%
		% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,585	1	,010		
Exakter Test nach Fisher				,027	,016
Anzahl der gültigen Fälle	155				

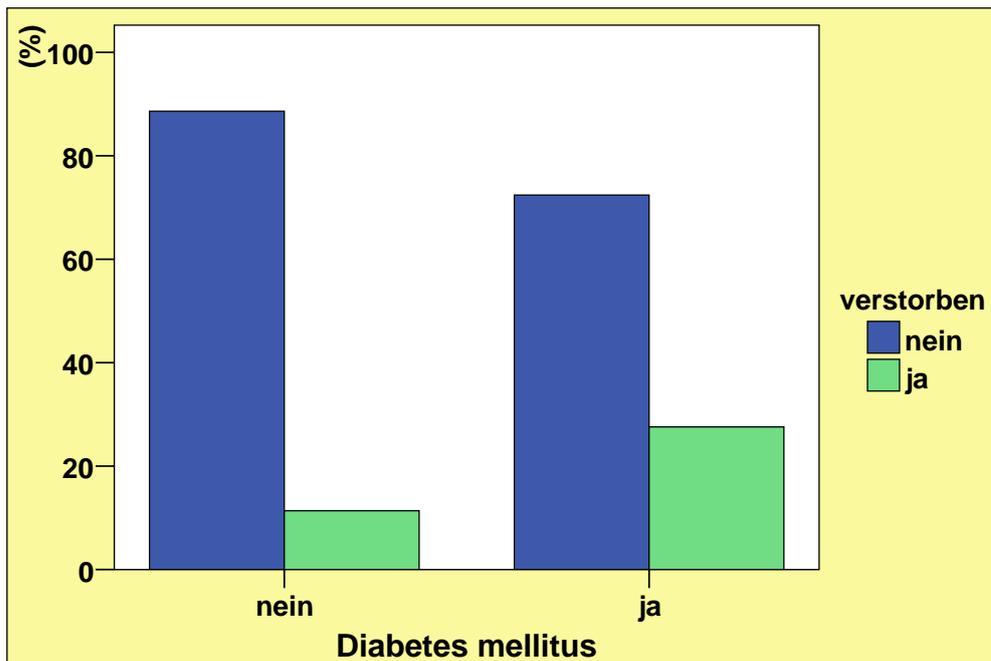
1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,79.

4.7 Einflüsse auf die Mortalität

Diabetes

Wie bereits erwähnt, erhöht das Vorliegen eines Diabetes das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen. Es zeigt sich, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus besteht. Insgesamt waren bei den Diabetikerinnen 8 Todesfälle zu verzeichnen. 4 Patientinnen verstarben infolge eines Rezidivs, eine postoperativ aufgrund einer Linksherzinsuffizienz, eine weitere aufgrund septischer Komplikationen nach schweren Wundheilungsstörungen. Die beiden weiteren Patientinnen verstarben im Beobachtungszeitraum eines natürlichen Todes.

Abbildung 16. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Diabetes



Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,978	1	,026		
Exakter Test nach Fisher				,038	,032
Anzahl der gültigen Fälle	152				

1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,20.

Patientinnen mit Diabetes mellitus hatten eine mehr als dreifach höhere Mortalität als Patientinnen ohne Diabetes ($p=0,038$).

Auffälliger Tastbefund

Alle Patientinnen wurden präoperativ vom Direktor der Klinik bzw. von seinem Stellvertreter untersucht und der Befund im Krankenblatt dokumentiert. Hierzu zählt auch der auffällige Tastbefund, sei es der vergrößerte Uterus, der Adnexbereich u.a.

Abbildung 17. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines auffälligen Tastbefundes

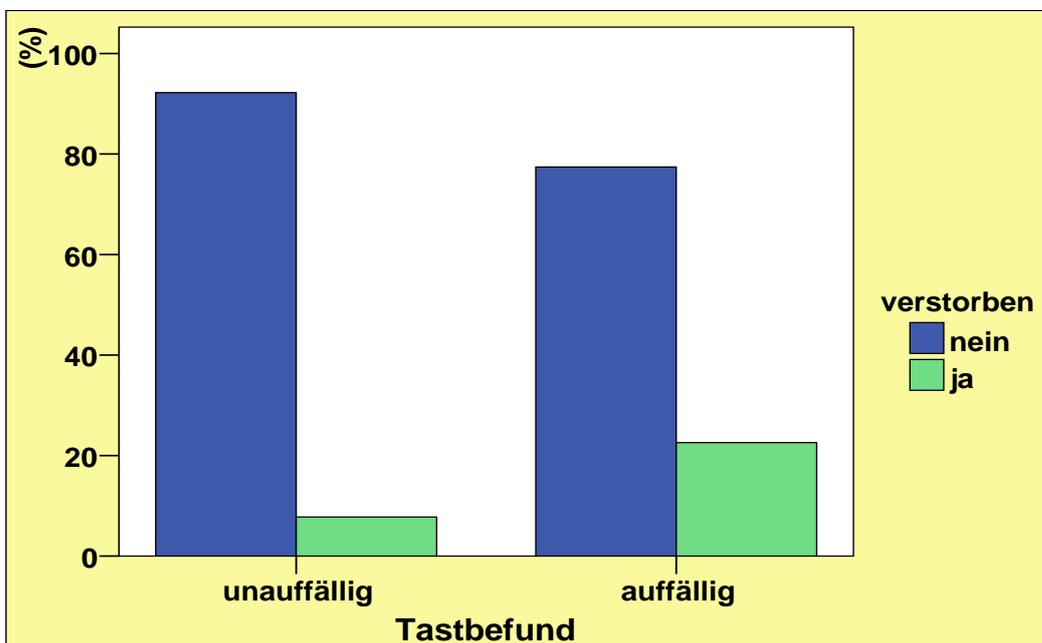


Tabelle 6. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines auffälligen Tastbefundes

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Tastbefund	unauffällig	Anzahl	83	7	90
		% von Tastbefund	92,2%	7,8%	100,0%
		% von verstorben	63,4%	33,3%	59,2%
	auffällig	Anzahl	48	14	62
		% von Tastbefund	77,4%	22,6%	100,0%
		% von verstorben	36,6%	66,7%	40,8%
Gesamt	Anzahl	131	21	152	
	% von Tastbefund	86,2%	13,8%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,756	1	,009		
Exakter Test nach Fisher				,015	,010
Anzahl der gültigen Fälle	152				

0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,57.

Ein auffälliger Tastbefund war mit einer ca. 3-fach erhöhten Sterblichkeit assoziiert ($p=0,015$).

Dies lässt sich durch das bei auffälligem Tastbefund häufiger fortgeschrittene Tumorstadium erklären.

Tabelle 7. Erhobene Tastbefunde

Untersuchungsbefunde	Häufigkeit	Prozent
keine	127	66,5
(V.a. die Vaginalwand infiltrierenden TU mit Übergang auf Urethra und Blase)	1	,5
Adnex-Tu rechts	1	,5
Adnexe li. Narbig, Uterus nach links verzogen	1	,5
Adnexe links knotig	1	,5
Adnexe links narbig	1	,5
Adnexe links straff	1	,5
Adnexe narbig, re>li.	1	,5
Adnexe rechts narbig	1	,5
Adnextumor bds	1	,5
Blutung, polypöses Gewebe aus der Cervix	1	,5
Cyst. Resistenz Adnexe rechts	1	,5
cyst. TU	1	,5
großer Adnex-TU (Ovarialfibrom)	1	,5
hinter dem Uterus narbige Struktur	1	,5
Induration vordere Vaginalwand im mittl. Bereich, V.a. vaginale Metastasierung)	1	,5
klinisch V.a. Übergang des Ca auf die rechte Tube	1	,5
li. Adnexe narbig	1	,5
linker Adnexebereich cyst. Tu	1	,5
Narbenstrang vord. MM-Lippe/hi. Vaginalwand	1	,5
Portio makroskop. Auffällig, Uterus vergrößert, auffallend weich, Uterus nach rechts fixiert	1	,5
Unterbauch-Tu, Uterus vergrößert	1	,5
uteriner Fluor, Uterus auffallend weich	1	,5
Uterus auffallend weich, dolent	1	,5
Uterus auffallend weich, plump	1	,5
Uterus auffallend weich	5	2,6
Uterus auffallend weich, CK narbig	1	,5
Uterus auffallend weich, nach rechts verlagert	1	,5
Uterus auffallend weich, plump	1	,5
Uterus auffallend weich, vergrößert	1	,5
Uterus deutlich vergrößert, Cervix auffällig	1	,5
Uterus myohyperplastisch	7	3,7
Uterus myohyperplastisch, Adnexe links dolent	1	,5
Uterus myohyperplastisch, Adnexe re. Narbig	1	,5
Uterus myohyperplastisch, auffällig	1	,5
Uterus myohyperplastisch, li. Adnexe straff verzogen	1	,5
Uterus myomatös	1	,5
Uterus myomatös vergrößert	1	,5
Uterus n. rechts verzogen, klobig	1	,5
Uterus nach links fixiert, plump	1	,5
Uterus nach rechts verzogen, Adnexe mit Cystenbildung 15 cm)	1	,5
Uterus nach rechts verzogen, Adnexe rechts narbig	1	,5
Uterus plump, nach rechts fixiert	1	,5
Uterus plump, nach rechts verzogen	1	,5
Uterus plump. Nach links verzogen	1	,5

Uterus sehr groß	1	,5
Uterus stark vergrößert	1	,5
Uterus vergrößert	1	,5
Uterus vergrößert, Adnexe auffällig	1	,5
Uterus vergrößert, im Douglas fixiert	1	,5
Uterus vergrößert, nach rechts verzogen	1	,5
Uterus vergrößert. Parametrien verdickt	1	,5
V.a. Adenextumor	1	,5
V.a. lokale Metastasierung Vagina/suburethral	1	,5
vergrößerter, nach rechts ausladender Uterus	1	,5
Gesamt	191	100,0

Statistisch betrachtet war insbesondere einem auffällig weichen Uterus ein fortgeschrittenes Stadium zuzuordnen.

Lymphonodektomie

Der therapeutische Effekt einer Lymphonodektomie ist in der Literatur belegt. Er findet sich auch im untersuchten Patientenkollektiv, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 18. Mortalität in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen LNE

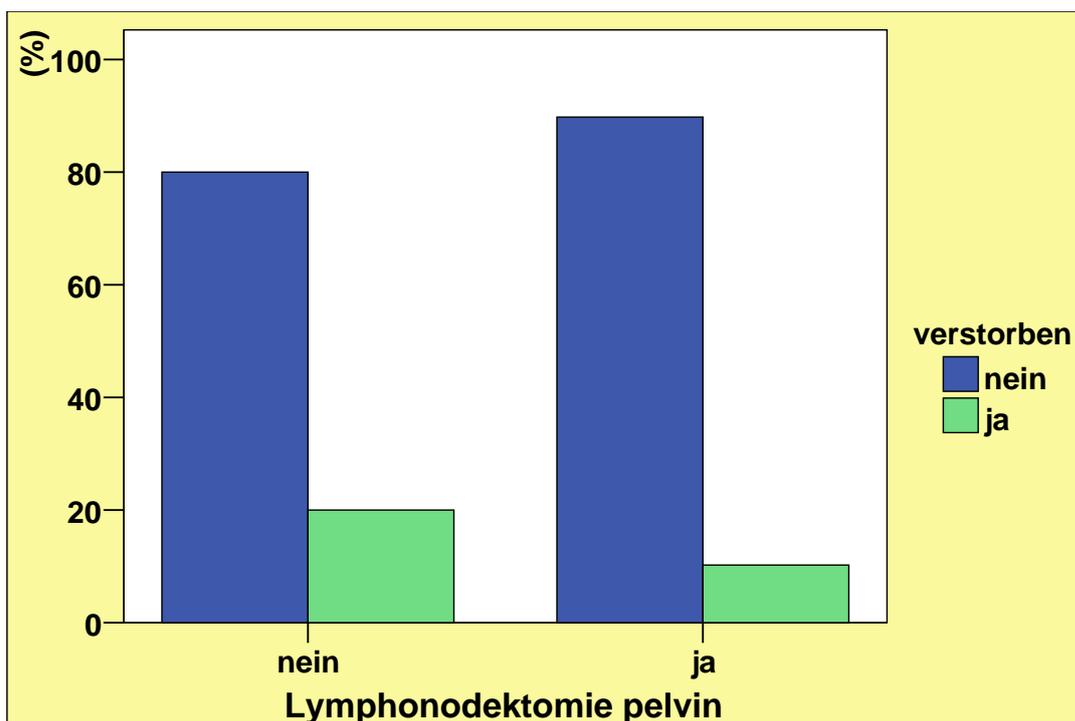


Tabelle 8. Mortalität in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen LNE

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Lymphonodektomie pelvin	nein	Anzahl	56	14	70
		% von Lymphonodektomie pelvin	80,0%	20,0%	100,0%
	ja	% von verstorben	41,5%	60,9%	44,3%
		Anzahl	79	9	88
		% von Lymphonodektomie pelvin	89,8%	10,2%	100,0%
		% von verstorben	58,5%	39,1%	55,7%
Gesamt	Anzahl	135	23	158	
	% von Lymphonodektomie pelvin	85,4%	14,6%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

Bei 158 betrachteten Patientinnen betrug der Anteil der Verstorbenen 10,2% in der Gruppe der Lymphonodektomierten und 20% in der Gruppe der nicht Lymphonodektomierten. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,112$).

Karzinomübergang auf die Zervix

Abbildung 19. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Zervix

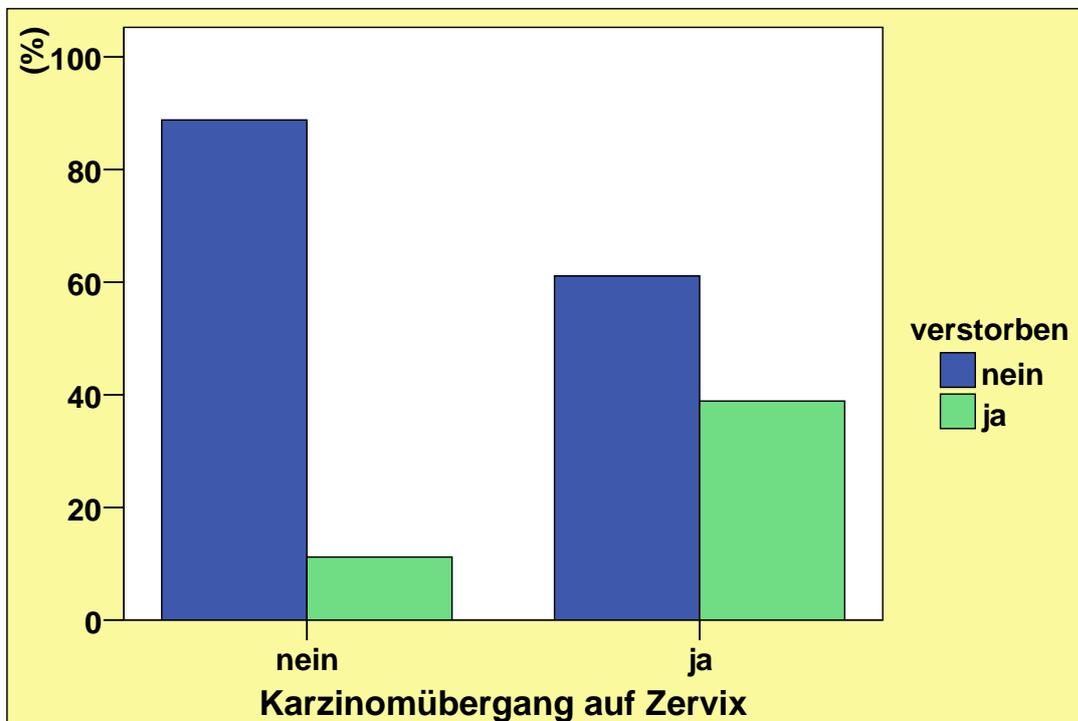


Tabelle 9. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Zervix

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Karzinomübergang auf Zervix	nein	Anzahl	119	15	134
		% von Karzinomübergang auf Zervix	88,8%	11,2%	100,0%
		% von verstorben	91,5%	68,2%	88,2%
	ja	Anzahl	11	7	18
		% von Karzinomübergang auf Zervix	61,1%	38,9%	100,0%
		% von verstorben	8,5%	31,8%	11,8%
Gesamt	Anzahl	130	22	152	
	% von Karzinomübergang auf Zervix	85,5%	14,5%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,832	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,006	,006
Anzahl der gültigen Fälle	152				

1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,61.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Karzinomübergang auf die Beckenserosa

Abbildung 20. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Beckenserosa

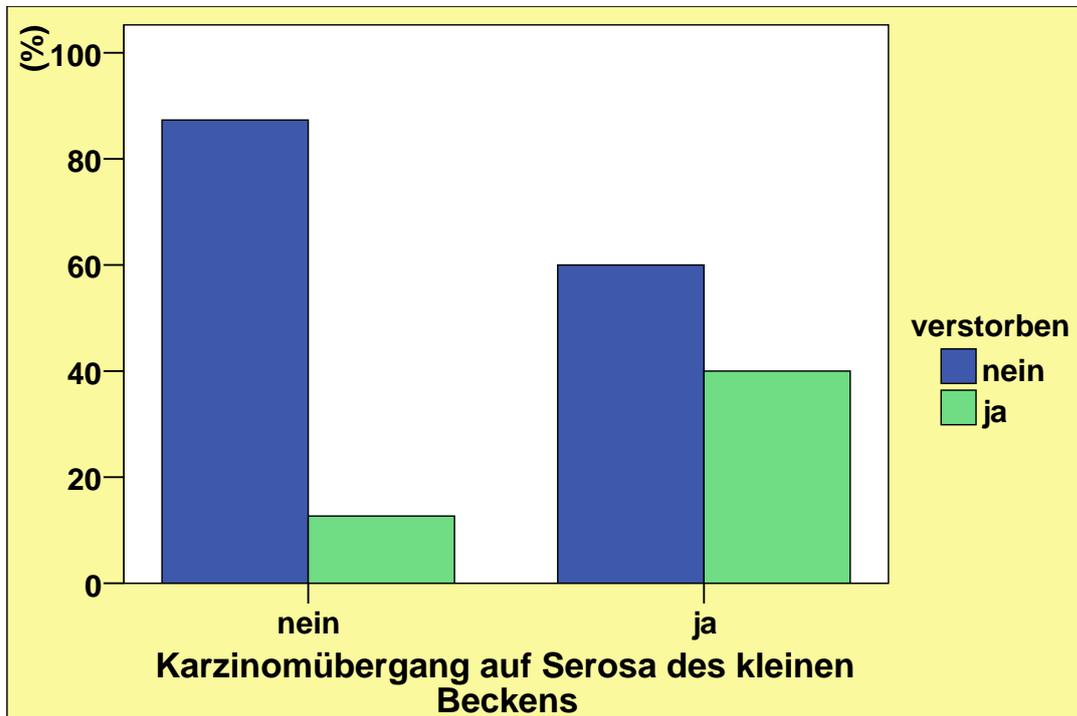


Tabelle 10. Mortalität mit vs. ohne Karzinomübergang auf die Serosa des kleinen Beckens

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Karzinomübergang auf Serosa des kleinen Beckens	nein	Anzahl	124	18	142
		% von Karzinomübergang auf Serosa des kleinen Beckens	87,3%	12,7%	100,0%
	% von verstorben	95,4%	81,8%	93,4%	
ja	Anzahl	6	4	10	
		% von Karzinomübergang auf Serosa des kleinen Beckens	60,0%	40,0%	100,0%
	% von verstorben	4,6%	18,2%	6,6%	
Gesamt	Anzahl	130	22	152	
		% von Karzinomübergang auf Serosa des kleinen Beckens	85,5%	14,5%	100,0%
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	
	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,634	1	,018		
Exakter Test nach Fisher				,039	,039
Anzahl der gültigen Fälle	152				

1 Zelle (25,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,45.

Karzinomeinbruch in Lymphgefäße

Abbildung 21. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße

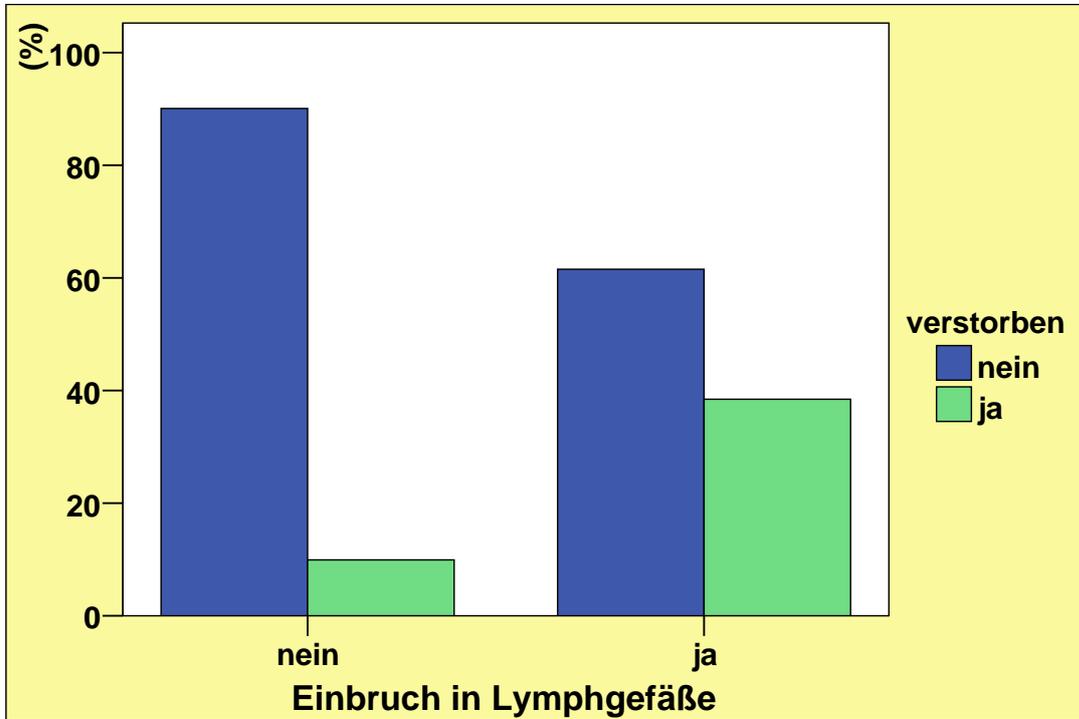


Tabelle 11. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Einbruch in Lymphgefäße	nein	Anzahl	118	13	131
		% von Einbruch in Lymphgefäße	90,1%	9,9%	100,0%
		% von verstorben	88,1%	56,5%	83,4%
	ja	Anzahl	16	10	26
		% von Einbruch in Lymphgefäße	61,5%	38,5%	100,0%
		% von verstorben	11,9%	43,5%	16,6%
Gesamt		Anzahl	134	23	157
		% von Einbruch in Lymphgefäße	85,4%	14,6%	100,0%
		% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,130	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	157				

1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,81.

Der Karzinomübergang auf die Zervix und auf die Beckenserosa zeigte eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Mortalität. Nicht statistisch signifikant waren der Vaginalbefall, der Blasen-, der Adnex-, der Darmbefall und der Befall der Parametrien (zu geringe Fallzahlen).

Ebenso statistisch signifikant nachweisbar war das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa als mortalitätsbeeinflussender Faktor im Gegensatz zum Vorhandensein einer tumorösen Blutgefäßinvasion.

Mortalität in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Abbildung 22. Mortalität in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

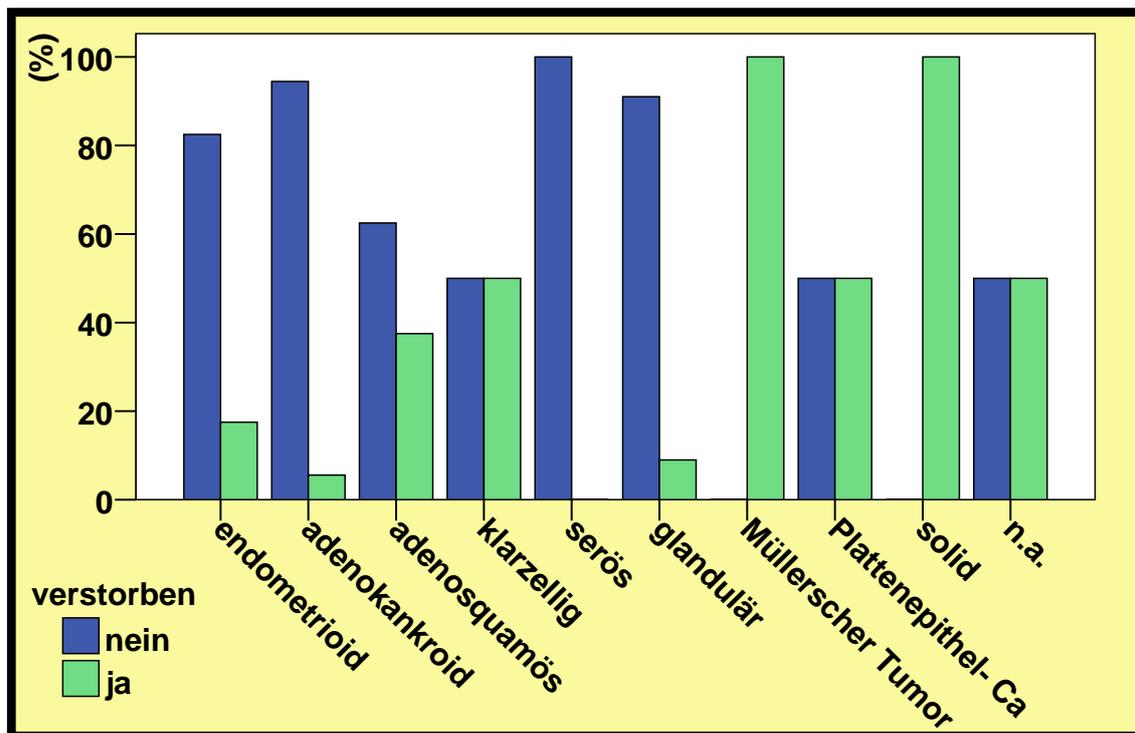


Tabelle 12. Mortalität in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
histologischer Typ	endometrioid	Anzahl	33	7	40
		% von histologischer Typ	82,5%	17,5%	100,0%
	adenokankroid	% von verstorben	24,3%	29,2%	25,0%
		Anzahl	17	1	18
		% von histologischer Typ	94,4%	5,6%	100,0%
	adenosquamös	% von verstorben	12,5%	4,2%	11,3%
		Anzahl	5	3	8
		% von histologischer Typ	62,5%	37,5%	100,0%
	klarzellig	% von verstorben	3,7%	12,5%	5,0%
		Anzahl	2	2	4
		% von histologischer Typ	50,0%	50,0%	100,0%
	serös	% von verstorben	1,5%	8,3%	2,5%
		Anzahl	6	0	6
		% von histologischer Typ	100,0%	,0%	100,0%
	glandulär	% von verstorben	4,4%	,0%	3,8%
		Anzahl	71	7	78
		% von histologischer Typ	91,0%	9,0%	100,0%
	maligner Müllerscher Mischtumor	% von verstorben	52,2%	29,2%	48,8%
		Anzahl	0	1	1
		% von histologischer Typ	,0%	100,0%	100,0%
	Plattenepithel- Ca	% von verstorben	,0%	4,2%	,6%
		Anzahl	1	1	2
		% von histologischer Typ	50,0%	50,0%	100,0%
	solid	% von verstorben	,7%	4,2%	1,3%
		Anzahl	0	1	1
		% von histologischer Typ	,0%	100,0%	100,0%
	keine Angabe	% von verstorben	,0%	4,2%	,6%
		Anzahl	1	1	2
		% von histologischer Typ	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		% von verstorben	,7%	4,2%	1,3%
		Anzahl	136	24	160
		% von histologischer Typ	85,0%	15,0%	100,0%
		% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,931	9	,001
Anzahl der gültigen Fälle	160		

13 Zellen (65,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete

Häufigkeit ist ,15.

Unter den endometrioiden Tumoren zeigte das Auftreten des adenosquamösen Karzinoms den größten negativen Einfluss auf die Mortalität, ebenso wie das klarzellige Karzinom, der maligne Müllersche Misch tumor, das Plattenepithelkarzinom und die soliden Tumore. Bei den serösen Karzinomen war erfreulicherweise kein Todesfall zu verzeichnen.

T-Stadium

Abbildung 23. Mortalität in Abhängigkeit vom T-Stadium

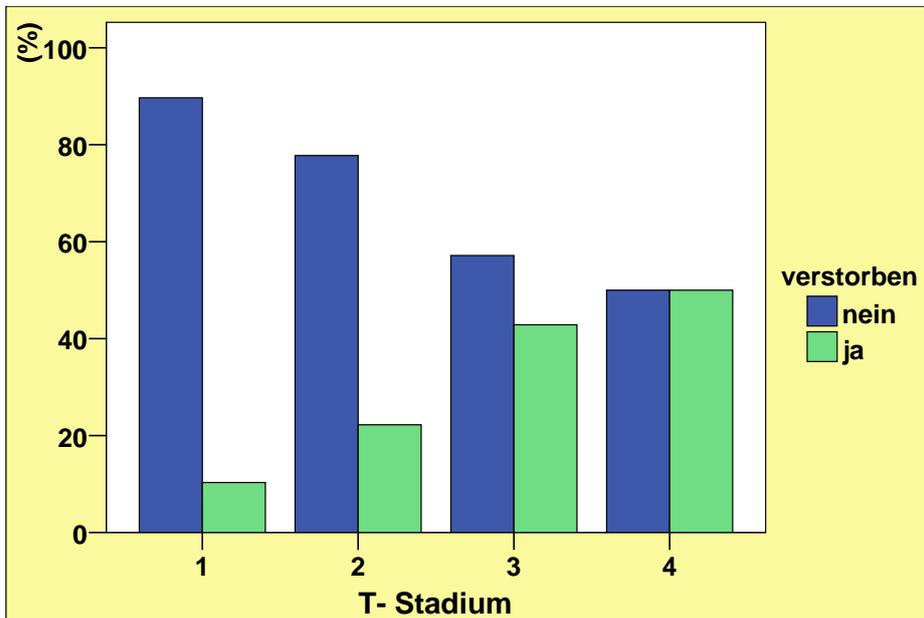


Tabelle 13. Mortalität in Abhängigkeit vom T-Stadium

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
T- Stadium	1	Anzahl	113	13	126
		% von T- Stadium	89,7%	10,3%	100,0%
2	2	Anzahl	14	4	18
		% von T- Stadium	77,8%	22,2%	100,0%
		% von verstorben	10,3%	16,7%	11,3%
3	3	Anzahl	8	6	14
		% von T- Stadium	57,1%	42,9%	100,0%
		% von verstorben	5,9%	25,0%	8,8%
4	4	Anzahl	1	1	2
		% von T- Stadium	50,0%	50,0%	100,0%
		% von verstorben	,7%	4,2%	1,3%
Gesamt		Anzahl	136	24	160
		% von T- Stadium	85,0%	15,0%	100,0%
		% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,346	3	,004
Anzahl der gültigen Fälle	160		

4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,30.

Der Anteil der verstorbenen Patientinnen nimmt, statistisch signifikant, mit höherem T-Stadium zu.

Mortalität in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

Abbildung 24. Mortalität in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

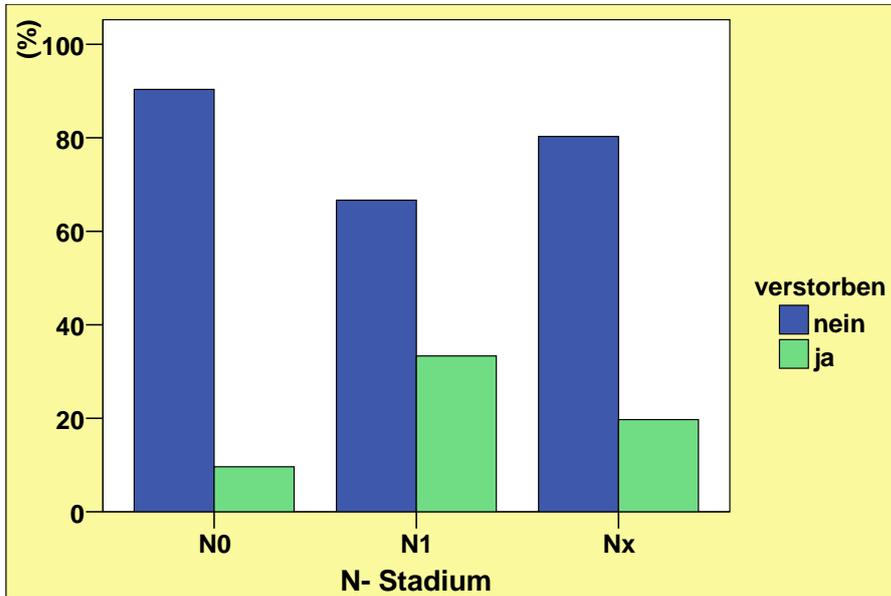


Tabelle 14. Mortalität in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
pN	N0	Anzahl	75	8	83
		% von N	90,4%	9,6%	100,0%
		% von verstorben	55,1%	33,3%	51,9%
	N1	Anzahl	4	2	6
		% von N	66,7%	33,3%	100,0%
		% von verstorben	2,9%	8,3%	3,8%
	Nx	Anzahl	57	14	71
		% von N	80,3%	19,7%	100,0%
		% von verstorben	41,9%	58,3%	44,4%
Gesamt	Anzahl	136	24	160	
	% von N	85,0%	15,0%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	
		Wert	df	Asympto-tische Signi-fikanz (2-seitig)	
Chi-Quadrat nach Pearson		4,693	2	,096	
Anzahl der gültigen Fälle		160			

1 Zelle (16,7%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,90.

Das Ergebnis ist grenzwertig signifikant.

Die Mortalität bei pNx liegt im Niveau zwischen pN0 und pN1.

Mortalität in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Abbildung 25. Mortalität in Abhängigkeit von Fernmetastasen

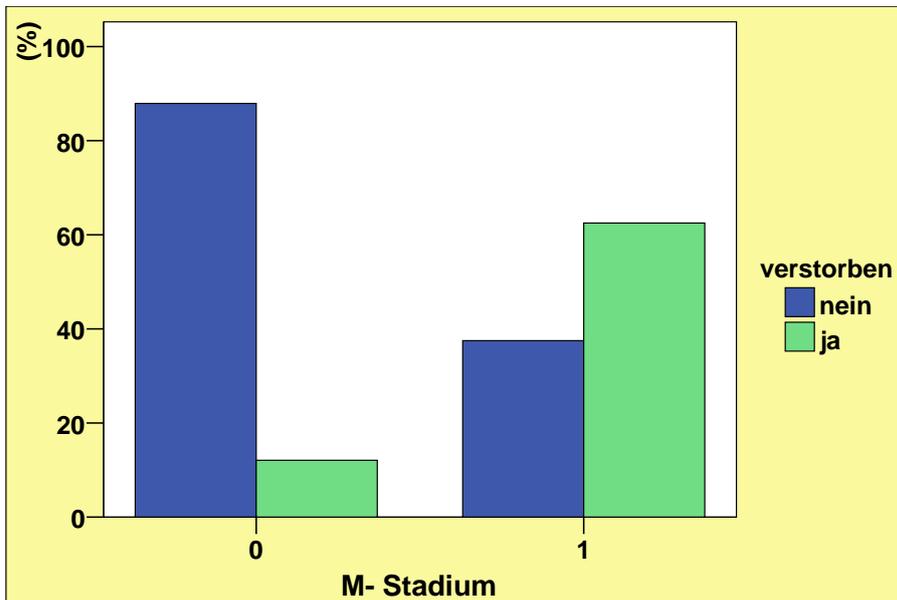


Tabelle 15. Mortalität in Abhängigkeit von Fernmetastasen

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
M	0	Anzahl	131	18	149
		% von M	87,9%	12,1%	100,0%
		% von verstorben	97,8%	78,3%	94,9%
	1	Anzahl	3	5	8
		% von M	37,5%	62,5%	100,0%
		% von verstorben	2,2%	21,7%	5,1%
Gesamt	Anzahl	134	23	157	
	% von M	85,4%	14,6%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	
	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (2-seitig)	Exakte Signifi-kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,436	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,002	,002
Anzahl der gültigen Fälle	157				

1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,17.

Die Mortalität ist durch das Vorliegen von Metastasen auf das doppelte erhöht.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Mortalität in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 26. Mortalität in Abhängigkeit vom Grading

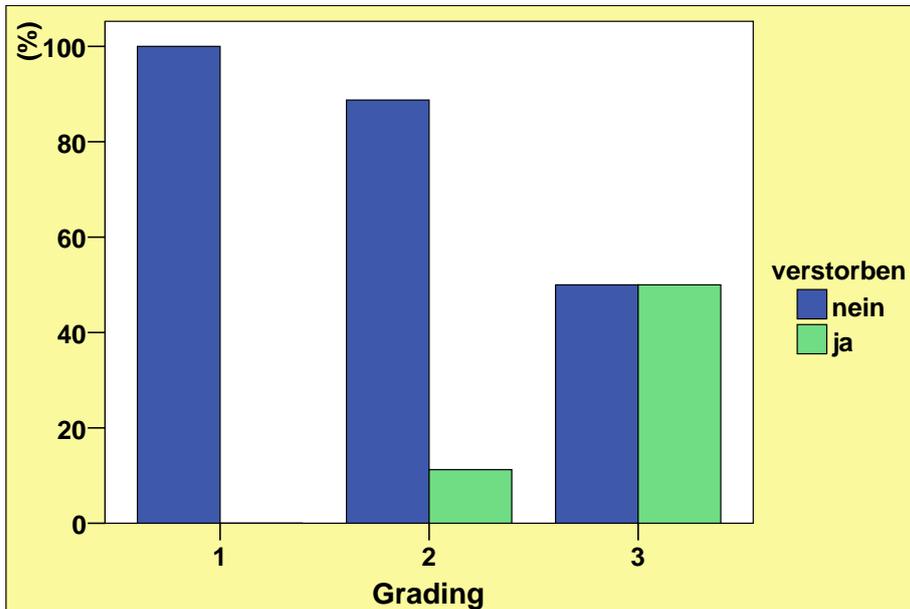


Tabelle 16. Mortalität in Abhängigkeit vom Grading

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Grading 1	Anzahl	47	0	47	
	% von Grading	100,0%	,0%	100,0%	
	% von verstorben	35,6%	,0%	30,3%	
2	Anzahl	71	9	80	
	% von Grading	88,8%	11,3%	100,0%	
	% von verstorben	53,8%	39,1%	51,6%	
3	Anzahl	14	14	28	
	% von Grading	50,0%	50,0%	100,0%	
	% von verstorben	10,6%	60,9%	18,1%	
Gesamt	Anzahl	132	23	155	
	% von Grading	85,2%	14,8%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	
			Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson			36,398	2	,000
Anzahl der gültigen Fälle			155		

1 Zelle (16,7%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,15.

Es zeigt sich ein ausgesprochen starker Einfluss des Gradings auf die Mortalitätsrate. Die Mortalitätsrate war bei G3 im Vergleich zu G2 um das Fünffache erhöht.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Abbildung 27. Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

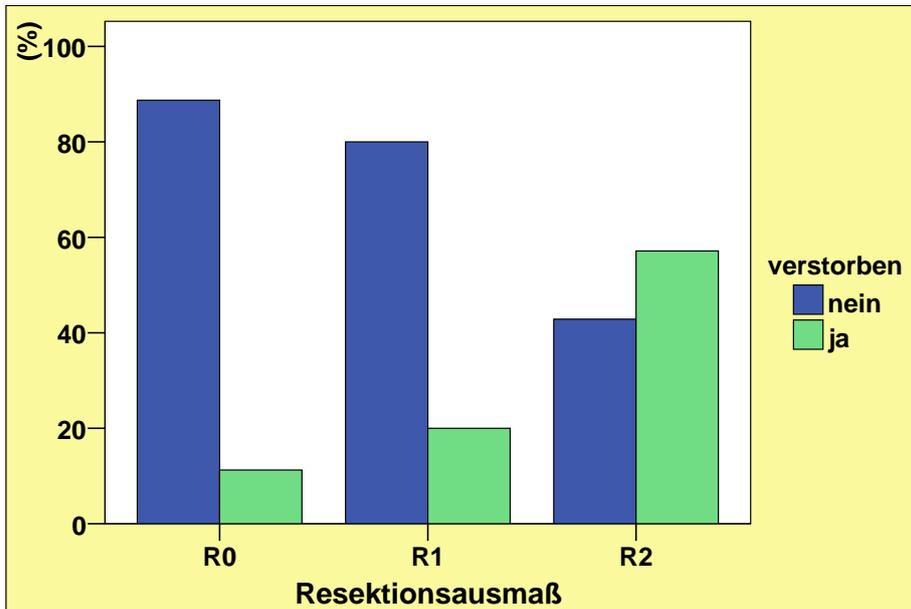


Tabelle 17. Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Resektionsausmaß	R0	Anzahl	126	16	142
		% von Resektionsausmaß	88,7%	11,3%	100,0%
		% von verstorben	94,7%	76,2%	92,2%
	R1	Anzahl	4	1	5
		% von Resektionsausmaß	80,0%	20,0%	100,0%
		% von verstorben	3,0%	4,8%	3,2%
	R2	Anzahl	3	4	7
		% von Resektionsausmaß	42,9%	57,1%	100,0%
		% von verstorben	2,3%	19,0%	4,5%
Gesamt	Anzahl	133	21	154	
	% von Resektionsausmaß	86,4%	13,6%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	
		Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)	
Chi-Quadrat nach Pearson		12,099	2	,002	
Anzahl der gültigen Fälle		154			

3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,68.

Auch das Resektionsausmaß stellt einen statistisch hochsignifikanten Einflussfaktor auf die Mortalität dar. Die Mortalitätsrate war von R0 zu R1 um das doppelte und von R1 auf R2 um nochmals etwas mehr als das doppelte erhöht. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Die Häufigkeit einer R1- bzw. R2-Resektion steht in direktem Zusammenhang mit dem Stadium der Erkrankung. Bei fortgeschrittenen Karzinomen mit parametranem Befall war beispielsweise trotz Ausdehnung der Operation nicht immer eine in sano-R0-Resektion möglich.

Mortalität in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Abbildung 28. Mortalität in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

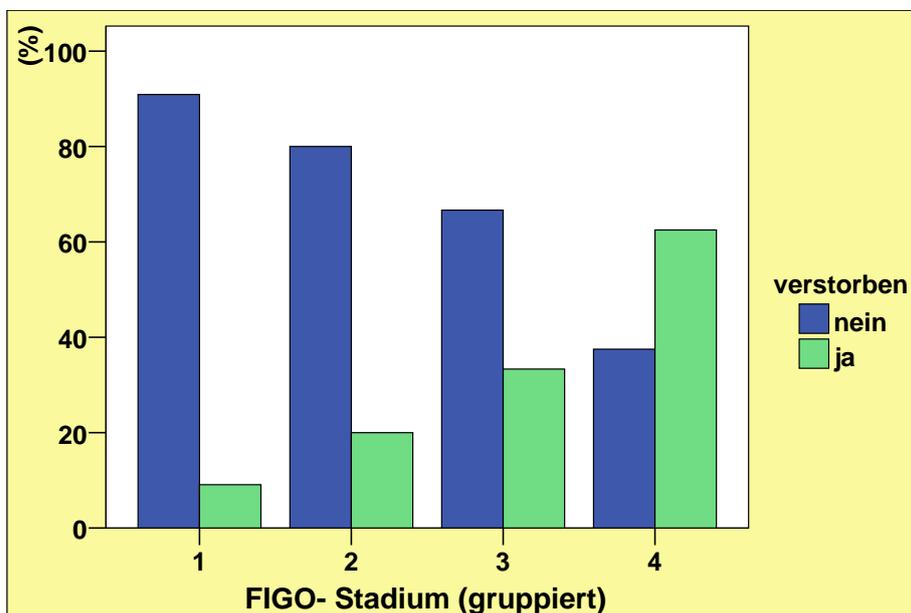


Tabelle 18. Mortalität bei unterschiedlichem FIGO-Stadium (gruppiert)

			verstorben		Gesamt
			nein	ja	
FIGO- Stadium (gruppiert)	1	Anzahl	110	11	121
		% von FIGO- Stadium (gruppiert)	90,9%	9,1%	100,0%
		% von verstorben	82,7%	47,8%	77,6%
	2	Anzahl	12	3	15
		% von FIGO- Stadium (gruppiert)	80,0%	20,0%	100,0%
		% von verstorben	9,0%	13,0%	9,6%
	3	Anzahl	8	4	12
		% von FIGO- Stadium (gruppiert)	66,7%	33,3%	100,0%
		% von verstorben	6,0%	17,4%	7,7%
Gesamt	4	Anzahl	3	5	8
		% von FIGO- Stadium (gruppiert)	37,5%	62,5%	100,0%
		% von verstorben	2,3%	21,7%	5,1%
	Anzahl	133	23	156	
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)	85,3%	14,7%	100,0%	
	% von verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	21,220	3	,000
Anzahl der gültigen Fälle	156		

3 Zellen (37,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,18.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Der Einfluss des FIGO-Stadiums auf das Gesamtüberleben wurde in zahlreichen Studien belegt und ist auch in unserem Patientenkollektiv nachweisbar.

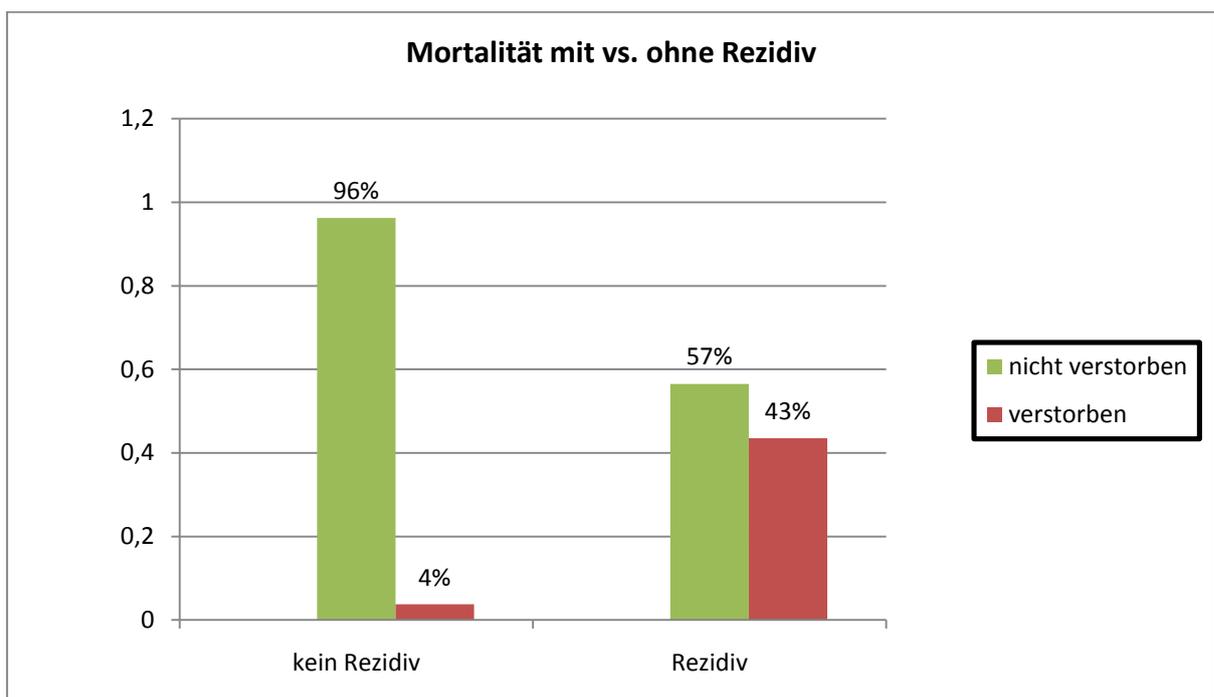
4.8 Rezidive

Von 156 Patientinnen liegen Ergebnisse der Nachbeobachtung vor. Insgesamt kam es bei 23 Patientinnen zum Rezidiv (14,7%). Davon verstarben 10 Patientinnen (43%).

Tabelle 19. Rezidivhäufigkeiten

	kein Rezidiv	kein Rezidiv Prozent	Rezidiv	Rezidiv Prozent	Gesamtergebnis
nicht verstorben	128	96%	13	57%	141
verstorben	5	4%	10	43%	15
Gesamtergebnis	133	100%	23	100%	156

Abbildung 29. Mortalität mit vs. ohne Rezidiv



Die Rezidive verteilten sich wie folgt:

- 5 reine Vaginalrezidive
- 1 Vagina und Rektum
- 2 Vagina und kleines Becken
- 1 Vagina, paravaginales Gewebe und Leber

- 7 Beckenrezidive
- 3 reine Lebermetastasierungen
- 1 Leber- und Lungenmetastasierung
- 1 Lebermetastasierung mit Beckenrezidiv
- 1 Beckenrezidiv mit LK-Metastasierung und Fernmetastasierung
- 1 diffuse Peritonealmetastasierung

Zusammenfassend: 6 Lokalrezidive, 10 Beckenrezidive, 7 Fernmetastasierungen. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über den Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs. Der Mittelwert betrug 5,3 Jahre.

Tabelle 20. Beobachtungszeitraum

N	Gültig	158
	Fehlend	33
Mittelwert		5,2738
Median		4,6178
Standardabweichung		3,85110
Minimum		,01
Maximum		15,39
Perzentile	25	1,9226
	50	4,6178
	75	8,0164

Tabelle 21. Zeitdauer bis Rezidiveintritt

N	Gültig	158
	Fehlend	33
Mittelwert		5,1972
Median		4,4603
Standardabweichung		3,89071
Minimum		,01
Maximum		15,39
Perzentile	25	1,7925
	50	4,4603
	75	8,0164

Die Zeitdauer bis zum Eintritt eines Rezidivs betrug im Mittel 5,2 Jahre.

Das Ergebnis belegt, dass die durchschnittliche Beobachtungsdauer lang genug war, um das Auftreten eines Rezidivs noch zu erfassen.

Vergleicht man die Zeitdauer bis zum Eintritt eines Rezidivs zwischen Verstorbenen und Nicht-Verstorbenen, so erkennt man, dass bei Verstorbenen das Rezidiv im Mittel nach 2,5 Jahren, bei den Nicht-Verstorbenen nach 5,7 Jahren auftrat.

Tabelle 22. Zeit bis Rezidiv bei Überlebenden vs. Verstorbenen

verstorben	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwer- tes	Median	N
nein	5,6637	3,83733	,33027	5,1370	135
ja	2,4969	3,09295	,65942	1,0671	22
Insgesamt	5,2200	3,89261	,31066	4,4822	157

t- test; $p < 0,001$

Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant.

Je später das Rezidiv auftritt, umso geringer ist, statistisch betrachtet, sein Einfluss auf die Mortalitätsrate. Ein Ergebnis, welches auch der klinischen Erfahrung entspricht.

Einflüsse auf die Rezidivhäufigkeit

Es folgt die Darstellung von Faktoren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hatten. Statistisch nicht signifikante Ergebnisse wurden ausgelassen.

Abbildung 30. Alter bei Diagnose mit vs. Ohne späterem Rezidiv

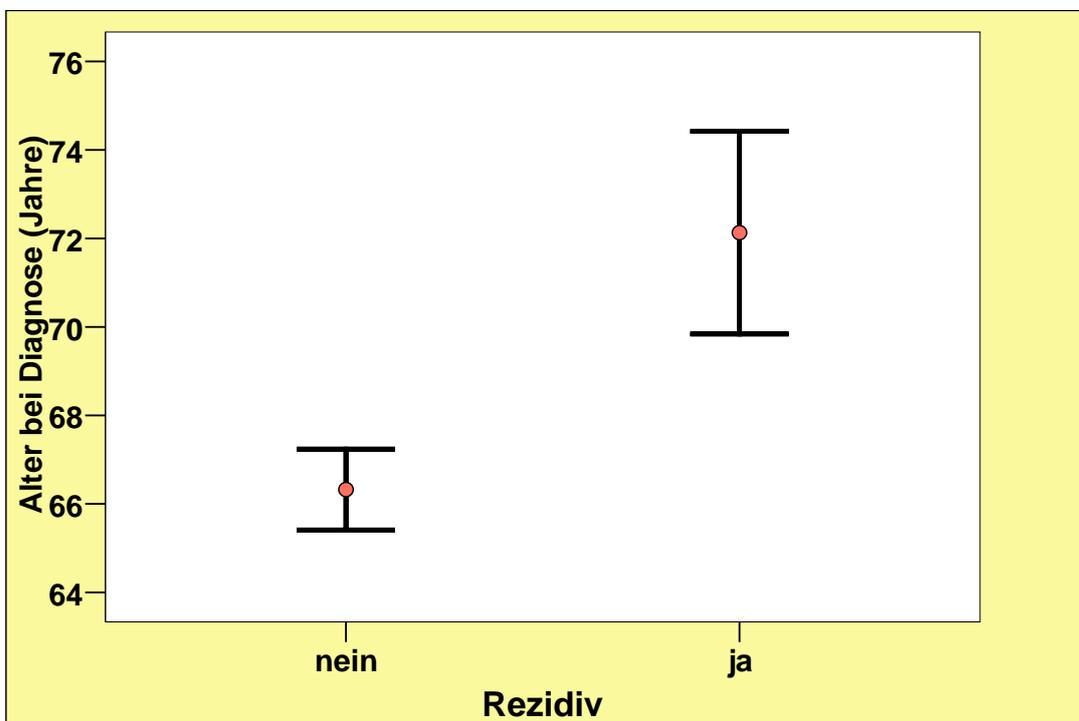


Tabelle 23. Alter bei Diagnose mit vs. ohne späterem Rezidiv

Rezidiv	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median	N
nein	66,33	10,136	,914	67,00	123
ja	72,13	10,989	2,291	73,00	23
Insgesamt	67,24	10,453	,865	68,00	146

Mann-Whitney-U-Test

	Alter bei Diagnose
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,032

Patientinnen, bei denen im Verlauf ein Rezidiv auftrat, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel ca. 6 Jahre älter als die Patientinnen ohne späteres Rezidiv ($p=0,03$).

Körpergewicht

Tabelle 24. Gewicht mit vs. Ohne späterem Rezidiv

Rezidiv	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median	N
nein	76,59	17,330	1,609	74,00	116
ja	68,65	13,971	3,124	66,50	20
Insgesamt	75,42	17,066	1,463	72,50	136

t- Test; $p=0,031$

Im Mittel hatten die Patientinnen mit Rezidiv ein um ca. 8kg niedrigeres Körpergewicht.

Bezüglich der Tumorstadien fanden sich erwartungsgemäß mit den Ausführungen zur Mortalität vergleichbare Einflüsse. Sie wurden der Übersicht halber im Folgenden nicht alle nochmals im Einzelnen beschrieben.

Interessanterweise zeigten sich Unterschiede bzgl. des Einflusses der Tumorhistologie.

Rezidive bei versch. histologischen Typen

Abbildung 31. Rezidive bei versch. histologischen Typen

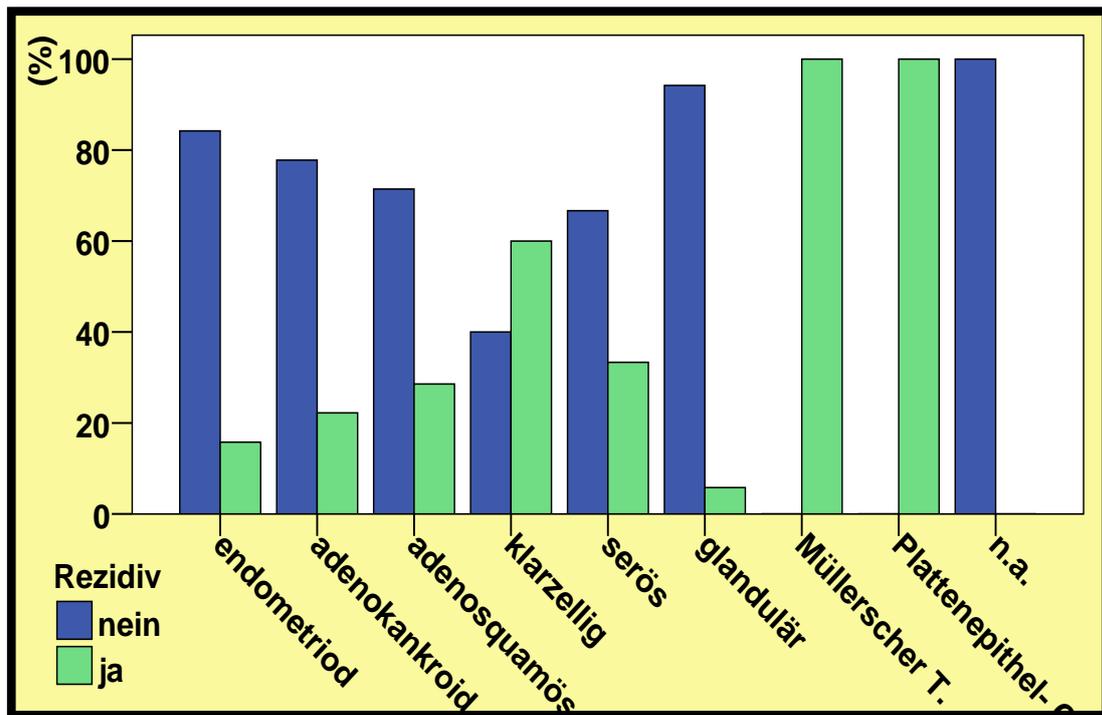


Tabelle 25. Rezidiv bei verschiedenen histologischen Typen

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
histologischer Typ	endometrioid	Anzahl	32	6	38
		% von histologischer Typ	84,2%	15,8%	100,0%
	adenokankroid	% von Rezidiv	26,0%	26,1%	26,0%
		Anzahl	14	4	18
		% von histologischer Typ	77,8%	22,2%	100,0%
	adenosquamös	% von Rezidiv	11,4%	17,4%	12,3%
		Anzahl	5	2	7
		% von histologischer Typ	71,4%	28,6%	100,0%
	klarzellig	% von Rezidiv	4,1%	8,7%	4,8%
		Anzahl	2	3	5
		% von histologischer Typ	40,0%	60,0%	100,0%
	serös	% von Rezidiv	1,6%	13,0%	3,4%
		Anzahl	4	2	6
		% von histologischer Typ	66,7%	33,3%	100,0%
	glandulär	% von Rezidiv	3,3%	8,7%	4,1%
		Anzahl	65	4	69
		% von histologischer Typ	94,2%	5,8%	100,0%
	maligner Müllerscher Mischtumor	% von Rezidiv	52,8%	17,4%	47,3%
		Anzahl	0	1	1
		% von histologischer Typ	,0%	100,0%	100,0%
	Plattenepithel- Ca	% von Rezidiv	,0%	4,3%	,7%
		Anzahl	0	1	1
		% von histologischer Typ	,0%	100,0%	100,0%
	keine Angabe	% von Rezidiv	,0%	4,3%	,7%
		Anzahl	1	0	1
		% von histologischer Typ	100,0%	,0%	100,0%
Gesamt		% von Rezidiv	,8%	,0%	,7%
		Anzahl	123	23	146
		% von histologischer Typ	84,2%	15,8%	100,0%
		% von Rezidiv	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,243	8	,001
Anzahl der gültigen Fälle	146		

11 Zellen (61,1%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,16.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Im Vergleich zur Tabelle mit der Mortalität zeigt sich, dass bei den serösen Karzinomen zwar keine Todesfälle, jedoch 2 Rezidive zu verzeichnen waren.

Rezidive in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße

Abbildung 32. Rezidive in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße

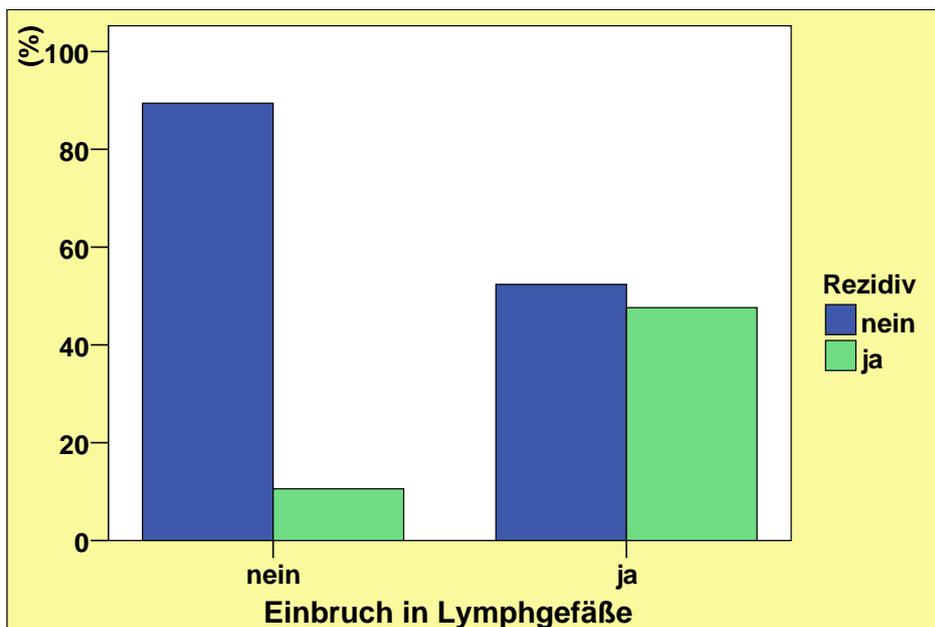


Tabelle 26. Rezidiv mit vs. ohne Einbruch in die Lymphgefäße

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
Einbruch in Lymphgefäße	nein	Anzahl	110	13	123
		% von Einbruch in Lymphgefäße	89,4%	10,6%	100,0%
		% von Rezidiv	90,9%	56,5%	85,4%
	ja	Anzahl	11	10	21
		% von Einbruch in Lymphgefäße	52,4%	47,6%	100,0%
		% von Rezidiv	9,1%	43,5%	14,6%
Gesamt	Anzahl		121	23	144
	% von Einbruch in Lymphgefäße		84,0%	16,0%	100,0%
	% von Rezidiv		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	18,346	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	144				

1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,35.

Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Für eine Lymphangiosis carcinomatosa ergab sich ein vierfach erhöhtes Rezidivrisiko.

Rezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium

Abbildung 33. Rezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium

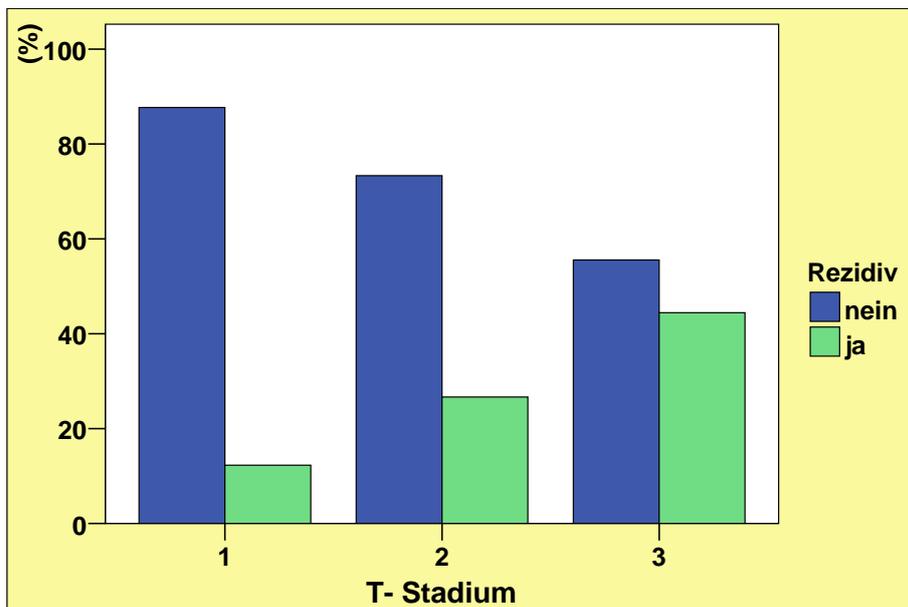


Tabelle 27. Rezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
T- Stadium	1	Anzahl	107	15	122
		% von T- Stadium	87,7%	12,3%	100,0%
		% von Rezidiv	87,0%	65,2%	83,6%
	2	Anzahl	11	4	15
		% von T- Stadium	73,3%	26,7%	100,0%
		% von Rezidiv	8,9%	17,4%	10,3%
	3	Anzahl	5	4	9
		% von T- Stadium	55,6%	44,4%	100,0%
		% von Rezidiv	4,1%	17,4%	6,2%
Gesamt		Anzahl	123	23	146
		% von T- Stadium	84,2%	15,8%	100,0%
		% von Rezidiv	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifi- kanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,028	2	,018
Anzahl der gültigen Fälle	146		

2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,42. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

Abbildung 34. Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

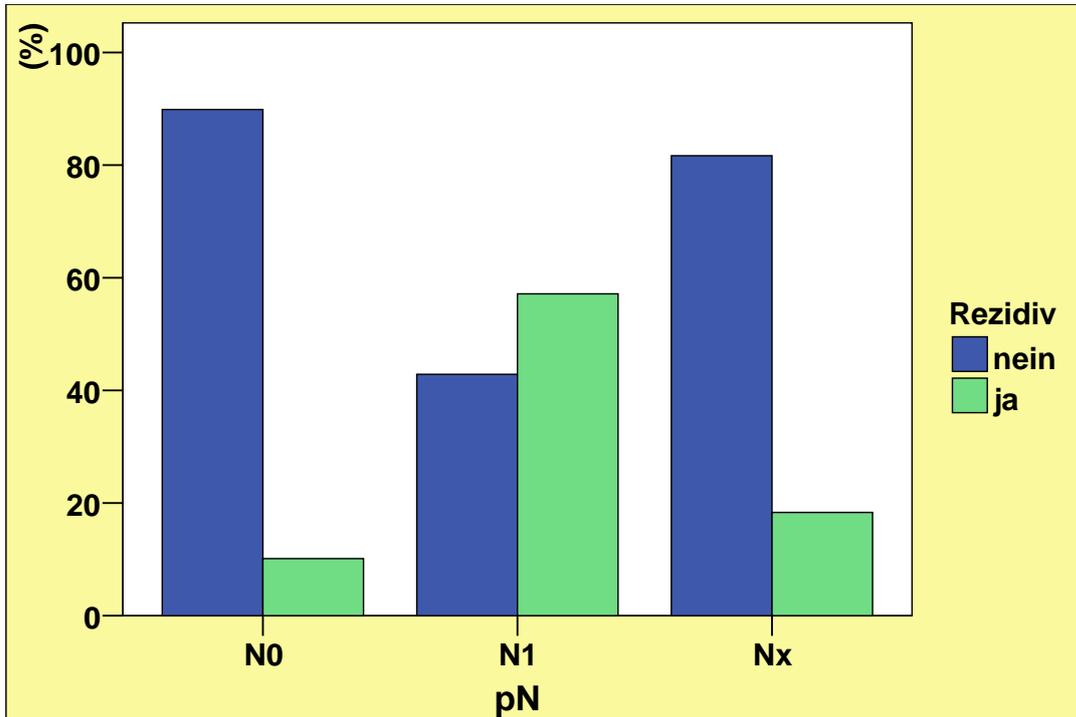


Tabelle 28. Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
pN	N0	Anzahl	71	8	79
		% von N	89,9%	10,1%	100,0%
		% von Rezidiv	57,7%	34,8%	54,1%
	N1	Anzahl	3	4	7
		% von N	42,9%	57,1%	100,0%
		% von Rezidiv	2,4%	17,4%	4,8%
	Nx	Anzahl	49	11	60
		% von N	81,7%	18,3%	100,0%
		% von Rezidiv	39,8%	47,8%	41,1%
Gesamt	Anzahl	123	23	146	
	% von N	84,2%	15,8%	100,0%	
	% von Rezidiv	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,221	2	,004
Anzahl der gültigen Fälle	146		

1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,10. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

In der N0-Gruppe traten insgesamt 8 Rezidive auf. Davon waren 3 Lokalrezidive und 5 Beckenrezidive. Von den 5 Patientinnen mit Beckenrezidiv verstarben 3 Patientinnen. Zwei der Frauen mit Beckenrezidiv waren postoperativ bestrahlt worden.

Rezidive in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 35. Rezidive in Abhängigkeit vom Grading

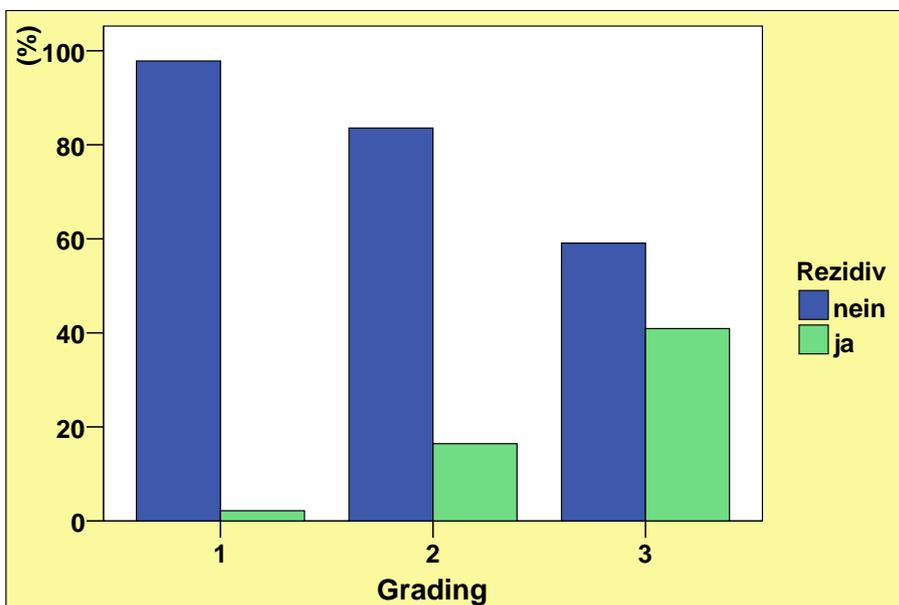


Tabelle 29. Rezidive in Abhängigkeit vom Grading

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
Grading	1	Anzahl	45	1	46
		% von Grading	97,8%	2,2%	100,0%
		% von Rezidiv	37,8%	4,5%	32,6%
2	Anzahl	61	12	73	
	% von Grading	83,6%	16,4%	100,0%	
	% von Rezidiv	51,3%	54,5%	51,8%	
3	Anzahl	13	9	22	
	% von Grading	59,1%	40,9%	100,0%	
	% von Rezidiv	10,9%	40,9%	15,6%	
Gesamt	Anzahl	119	22	141	
	% von Grading	84,4%	15,6%	100,0%	
	% von Rezidiv	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	17,037	2	,000
Anzahl der gültigen Fälle	141		

1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,43.

Grading und Nodalstatus zeigten einen ausgeprägten, statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko.

Rezidive bei unterschiedlichem Resektionsausmaß

Abbildung 36. Rezidive bei unterschiedlichem Resektionsausmaß

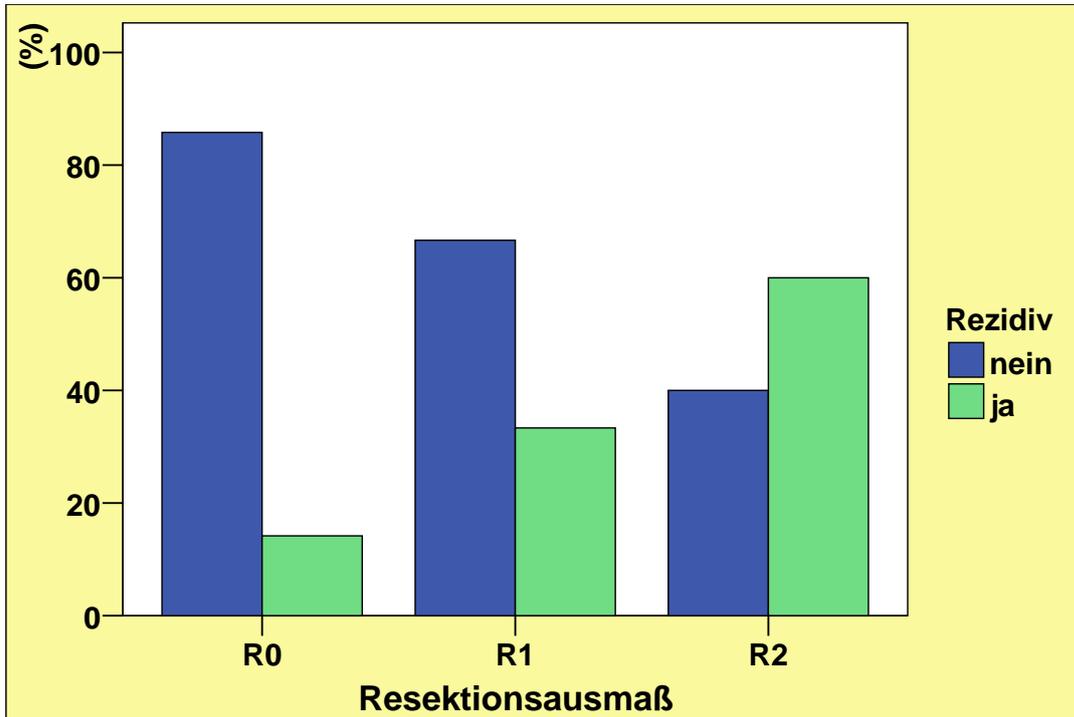


Tabelle 30. Rezidive bei unterschiedlichem Resektionsausmaß

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
Resektionsausmaß	R0	Anzahl	115	19	134
		% von Resektionsausmaß	85,8%	14,2%	100,0%
		% von Rezidiv	96,6%	82,6%	94,4%
	R1	Anzahl	2	1	3
		% von Resektionsausmaß	66,7%	33,3%	100,0%
		% von Rezidiv	1,7%	4,3%	2,1%
	R2	Anzahl	2	3	5
		% von Resektionsausmaß	40,0%	60,0%	100,0%
		% von Rezidiv	1,7%	13,0%	3,5%
Gesamt	Anzahl	119	23	142	
	% von Resektionsausmaß	83,8%	16,2%	100,0%	
	% von Rezidiv	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Test	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,119	2	,017
Anzahl der gültigen Fälle	142		

4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,49. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Rezidive bei verschiedenem FIGO-Stadium

Abbildung 37. Rezidive bei verschiedenem FIGO-Stadium

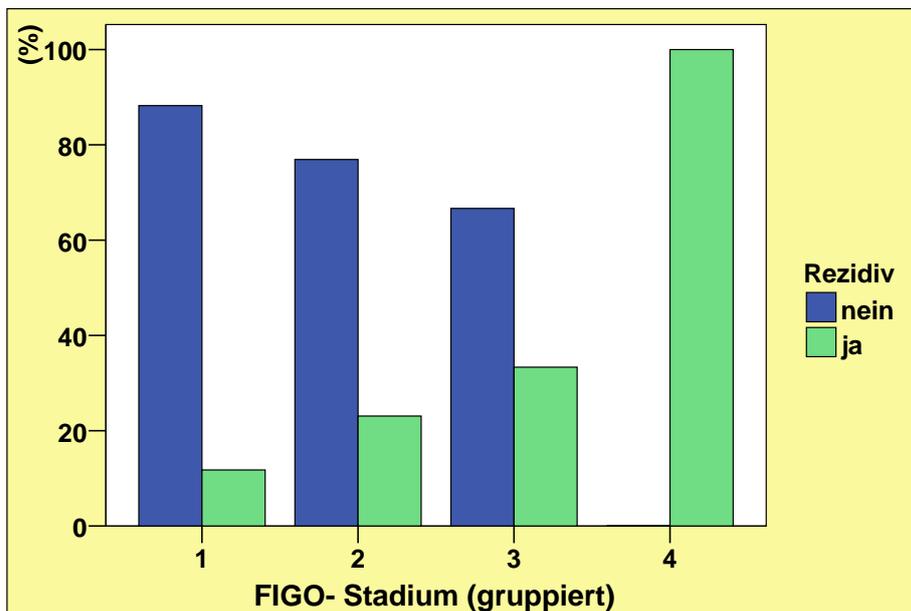


Tabelle 31. Rezidive bei unterschiedlichem FIGO-Stadium

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
FIGO- Stadium 1 (gruppiert)	Anzahl		105	14	119
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)		88,2%	11,8%	100,0%
	% von Rezidiv		86,8%	60,9%	82,6%
2	Anzahl		10	3	13
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)		76,9%	23,1%	100,0%
	% von Rezidiv		8,3%	13,0%	9,0%
3	Anzahl		6	3	9
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)		66,7%	33,3%	100,0%
	% von Rezidiv		5,0%	13,0%	6,3%
4	Anzahl		0	3	3
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)		,0%	100,0%	100,0%
	% von Rezidiv		,0%	13,0%	2,1%
Gesamt	Anzahl		121	23	144
	% von FIGO- Stadium (gruppiert)		84,0%	16,0%	100,0%
	% von Rezidiv		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	19,862	3	,000
Anzahl der gültigen Fälle	144		

4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,48. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

4.9 Rezidivhäufigkeit und Mortalität unter Berücksichtigung verschiedener Risikogruppen, Survival-Analyse (Kaplan-Meier)

Im Abschnitt 3 wurde die Einteilung in 3 Risikogruppen erläutert. In die Hochrisikogruppe wurden, in Abweichung von der unter Abschnitt 3 erläuterten Einteilung (pN0 oder pN1), auch die Patientinnen aufgenommen, deren Nodalstatus unbekannt (pNx) war, sodass sich für die Gruppen folgende Patientenzahlen ergeben: niedriges Risiko: 25 Fälle, intermediäres Risiko: 56 Fälle und hohes Risiko: 17 Fälle. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt:

Gesamtmortalität

Abbildung 38. Gesamtmortalität (Kaplan-Meier)

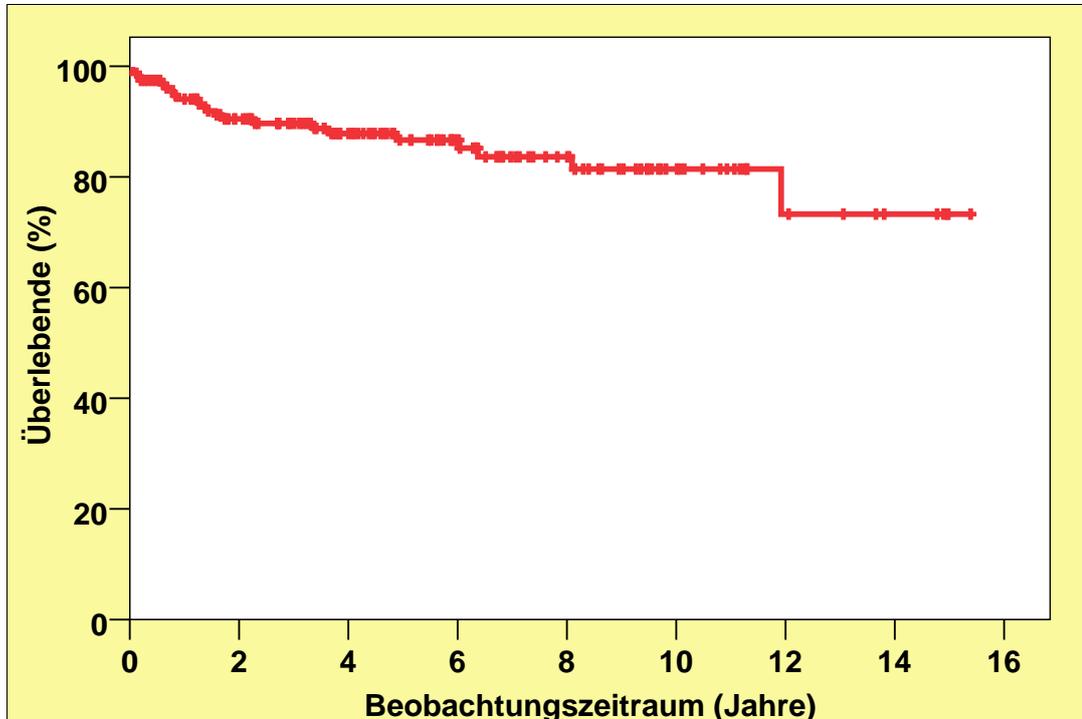


Tabelle 32. Gesamtmortalität

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
157	22	135	86,0%

Ereignis= Todesfall zensiert= überlebt

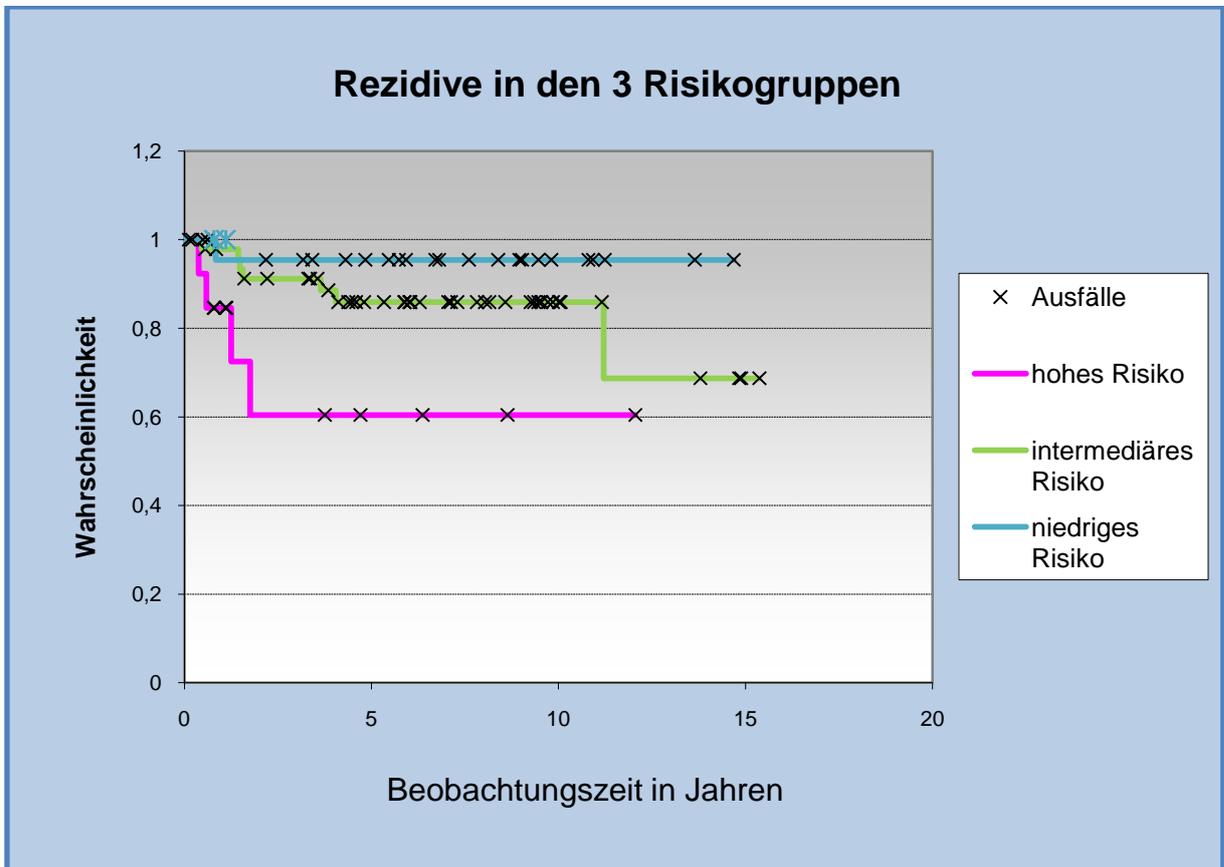
Die Gesamtmortalität lag bei 14%.

Tabelle 33. Mittelwerte für die Überlebenszeit

Mittelwert			
Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
12,834	,522	11,810	13,858

Die geschätzte Überlebenszeit lag bei 12,8 Jahren (Konfidenzintervall 11,8 – 13,9 Jahre).

Abbildung 39. Rezidive in den 3 Risikogruppen



Log-rank Test (Cox-Mantel)

	Ereignisse beobachtet	Ereignisse erwartet
hohes Risiko	4	1,281758862
intermediäres Risiko	7	7,090223677
niedriges Risiko	1	3,628017461

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
7,721240484	2	0,021054936

Tabelle 34. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Niedriges Risiko

Niedriges Risiko

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
25	1	24

Mittlere Dauer bis Rezidiv (Beobachtungszeit < 14,7)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
13,087			

In der Gruppe mit niedrigem Risiko beträgt das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 96%.

Tabelle 35. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Intermediäres Risiko

Intermediäres Risiko

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
56	7	49

Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv:

Mittlere Dauer bis Rezidiv (Beobachtungszeit < 14,9)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
12,686	0,821	11,078	14,294

In der Gruppe mit intermediärem Risiko beträgt das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 87%.

Von den 7 aufgetreten Rezidiven waren 4 (7,1%) Beckenrezidive und 3 (5,3%) Lokalrezidive am Scheidenabschluss.

Tabelle 36. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Hohes Risiko

Hohes Risiko

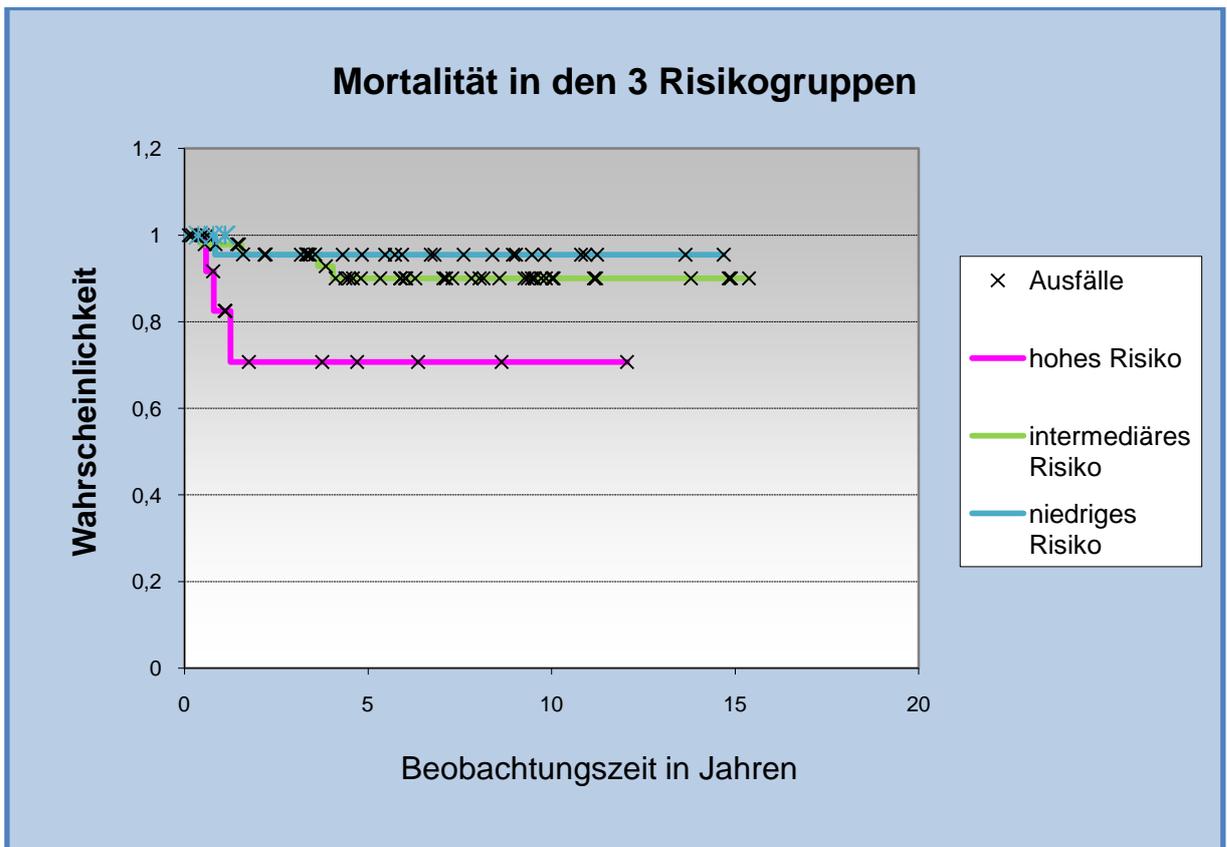
Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
17	4	13

Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv:

Mittlere Dauer bis Rezidiv (Beobachtungszeit < 12,1)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
6,156	1,224	3,757	8,555

In der Gruppe mit hohem Risiko beträgt das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 67%.

Abbildung 40. Mortalität in den 3 Risikogruppen



Log-rank Test (Cox-Mantel)

	Ereignisse beobachtet	Ereignisse erwartet
hohes Risiko	3	0,885982409
intermediäres Risiko	4	4,728540947
niedriges Risiko	1	2,385476644

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
6,005247009	2	0,049656623

Tabelle 37. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Niedriges Risiko

Niedriges Risiko

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
25	1	24

Mittlere Überlebensdauer:

Mittlere Überlebensdauer (Beobachtungszeit<14,7)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
13,087			

In der Gruppe mit niedrigem Risiko beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 96%.

Tabelle 38. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Intermediäres Risiko

Intermediäres Risiko

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
53	4	49

Mittlere Überlebensdauer:

Mittlere Überlebensdauer (Beobachtungszeit<14,9)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
13,671	0,638	12,421	14,921

In der Gruppe mit intermediärem Risiko beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 91%.

Tabelle 39. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Hohes Risiko

Hohes Risiko

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
16	3	13

Mittlere Überlebensdauer:

Mittlere Überlebensdauer (Beobachtungszeit < 8,6)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
4,999	0,857	3,320	6,678

In der Gruppe mit hohem Risiko beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 75%.

Abbildung 41. Rezidivrisiko Intermediäres Risiko, bereinigt

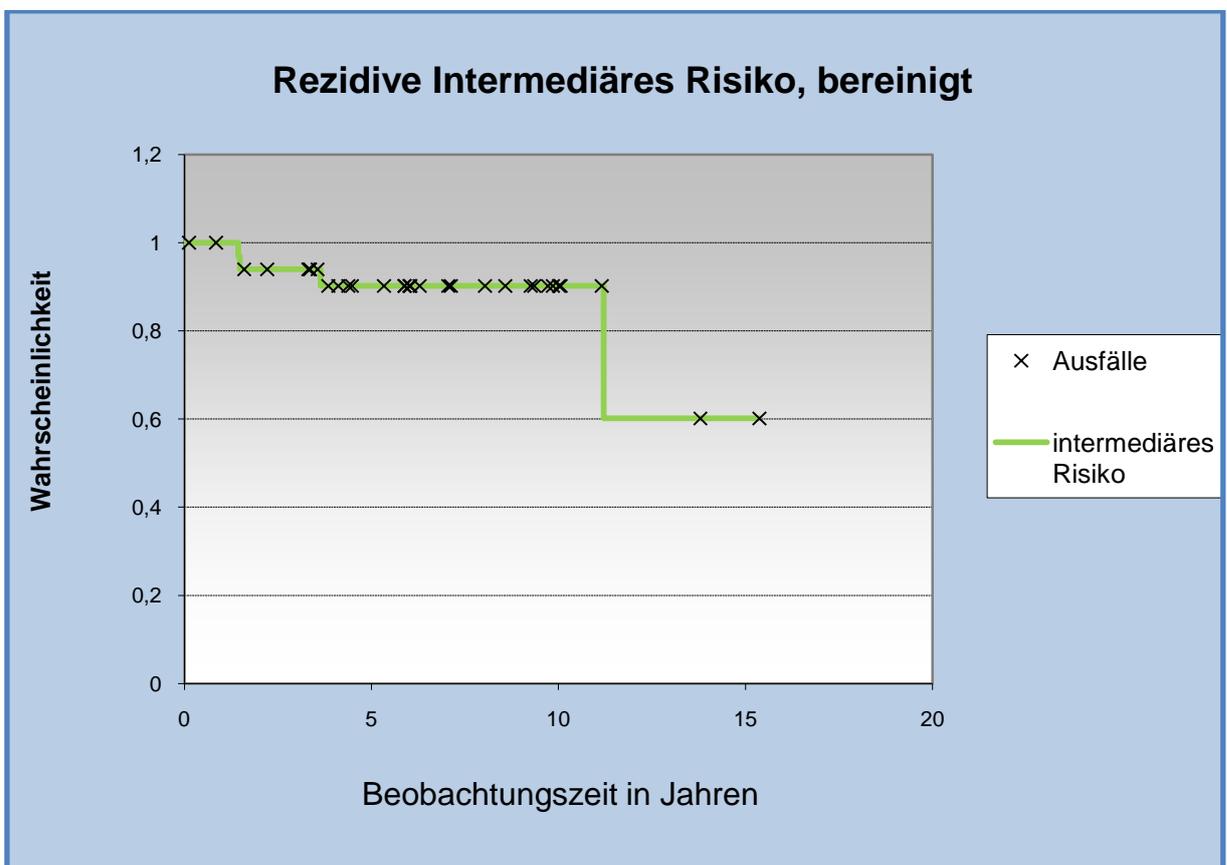


Tabelle 40. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Intermediäres Risiko, bereinigt

Intermediäres Risiko, bereinigt

Beobachtungssumme	Ereignisse	Zensurierte
39	4	35

Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv:

Mittlere Dauer bis Rezidiv (Beobachtungszeit<13,8)	Standardabweichung	Untergrenze (95%)	Obergrenze (95%)
10,409	0,510	9,409	11,408

Entfernt man aus der Gruppe mit intermediärem Risiko (zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur), die Fälle mit besonderer Histologie (maligner Müllerscher Misch tumor, seröses, klarzelliges Karzinom), sowie die postoperativ bestrahlten Patientinnen, so erhält man o.g. bereinigte Kaplan-Meier Kurve. In dieser Subgruppe beträgt das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 91 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 93%.

5 Diskussion

Epidemiologie des Endometriumkarzinomes

Die Inzidenz des Endometriumkarzinomes steigt mit dem Alter kontinuierlich an, der Erkrankungsgipfel liegt in Deutschland zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr (Robert-Koch-Institut). Das Karzinom ist somit überwiegend eine Erkrankung der Postmenopause, jedoch werden 2-4% der Erkrankungen bei Frauen unter 45 Jahren diagnostiziert (Rackow, et al., 2006). Die Neuerkrankungsraten für das Endometriumkarzinom in Deutschland sinken in den letzten Jahren zwar geringfügig aber anhaltend (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002). Hohe Raten, die in den 1970er Jahren in den USA beobachtet wurden (Häufigkeit von bis zu 48 Fällen pro 100.000 Einwohner) werden mit der damals weit verbreiteten durch Gestagene unopponierten HRT mit Östrogenen in Verbindung gebracht. Die im internationalen Vergleich variierenden Inzidenzen (höchste Neuerkrankungsraten in Nordamerika und Europa, niedrigste in Asien und Afrika) erklären sich vermutlich durch die Unterschiede in der Verteilung bekannter Risikofaktoren (Akhmedkhanov, et al., 2001). So wurde die niedrigste Rate mit 2 pro 100.000 Frauenjahre in Indien, die höchste mit 22 pro 100.000 Frauenjahre für farbige Frauen in den USA registriert (Baltzer, 2001).

Ätiologie des Endometriumkarzinomes

Das gemeinsame pathogenetische Prinzip des Typ-I-Karzinoms ist die endogen oder exogen vermittelte, meist relative Östrogen-Dominanz. Es entwickelt sich

auf dem Boden unterschiedlicher Formen der Endometriumhyperplasie (Creasman, 2002), die, je nach Lebensphase der Frau, nach zunächst physiologischer Stimulation des Endometriums durch unterschiedliche Faktoren hervorgerufen werden kann. Solche klassischen Risikofaktoren sind: das Alter, frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie (als begleitender Faktor der Adipositas und des Diabetes im Rahmen des Metabolischen Syndroms), Behandlung mit Tamoxifen, PCO-Syndrom, östrogenproduzierende Tumoren, die postmenopausale Östrogen Substitutionstherapie, anovulatorische Zyklen und Corpus-luteum-Insuffizienz (beide letzteren v.a. als Risikofaktoren bei prämenopausalen adipösen Frauen) (Löning, 2001).

Die meisten dieser Risikofaktoren bewirken eine relative Östrogendominanz, ein Ungleichgewicht zwischen dem die endometriale Proliferation stimulierenden Östrogeneinfluss einerseits und der progesteroninduzierten zellulären Differenzierung mit Proliferationsruhephasen andererseits. Die mitotische Aktivität der Zellen nimmt zu und damit das Risiko ansteigender DNA-Replikationsfehler und somatischer Mutationen (Akhmedkhanov, et al., 2001). Das endometrioides Karzinom entwickelt sich über endometriale Hyperplasien. Am Beginn steht meist die einfache Hyperplasie. Sie kommt v.a. in der Postmenopause, aber auch in währen der gesamten Phase der Geschlechtsreife vor. Unbehandelt ist in ca. 1% der Fälle ein Übergang in ein Karzinom möglich. Die komplexe Hyperplasie ist die Folge anhaltender Ostrogenstimulation. Die Drüsen liegen bei wenigem Stroma „Rücken an Rücken“, ohne dass sich Atypien finden. Diese Hyperplasie kann in 3% der Fälle in ein Adenokarzinom Übergehen.

Bei Anwesenheit von Zellen mit nukleären Atypien wird von einer einfachen oder komplexen atypischen Hyperplasie gesprochen. Als Ursache für den Über-

gang in eine atypische Hyperplasie werden u.a. Mutationen des Tumorsuppressorgenes PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog deleted from Chromosome ten) verantwortlich gemacht. Unter einer Östrogenstimulation wird dessen Genprodukt, das PTEN-Protein, vermehrt produziert. Es repariert DNA-Schäden, die bei den Zellteilungen während der Proliferation immer entstehen, oder es löst, wenn die Reparatur nicht gelingt, eine Apoptose aus. DNA-Defekte und die ausbleibende Apoptose führen zu einer Akkumulation von Zellen mit PTEN-Mutationen. Diese haben wiederum die Fähigkeit verloren, das PTEN-Protein als Antwort auf einen Östrogenstimulus zu produzieren, wodurch die Mutationen weiter zunehmen. Progesteron bewirkt eine Involution von Zellen mit PTEN-Mutationen. Über diesen Mechanismus und die endometriale Prolifationshemmung erklärt sich die protektive und therapeutische Wirkung von Gestagenen bei Hyperplasien und gut differenzierten Endometriumkarzinomen. Bei etwa 43% aller Frauen lässt sich in 2-3% ihrer endometrialen Drüsen ein mutiertes PTEN-Gen nachweisen. Während der Regelblutung werden die meisten dieser Drüsen abgestoßen, ein geringer Teil bleibt jedoch erhalten und kann im nächsten Zyklus auswachsen.

Prinzipiell bieten Regelblutungen und Progesteron einen weitgehenden Schutz vor Zellen mit Mutationen. Eine kritische Kumulation tritt dann ein, wenn bei kontinuierlicher Östrogenstimulation in der Postmenopause Progesteron und Menstruation ausbleiben. Aus den atypischen Hyperplasien entsteht dann das hochdifferenzierte endometrioide Adenokarzinom. Die Abgrenzung gegenüber der komplexen atypischen Hyperplasie kann sehr schwierig sein, zumal beide in 17-40% der Fälle auch nebeneinander bestehen können. Die atypischen Hyperplasien werden heute unter dem Begriff „endometriale intraepitheliale Neoplasie“ (EIN) zusammengefasst. Bei der EIN findet man zu 55% und bei endometrioiden Karzinomen zu 83% PTEN-Mutationen. Die mittlere Dauer des Über-

ganges einer Hyperplasie ohne bzw. mit Atypien in ein Karzinom beträgt Zehn bzw. 4 Jahre. Pathogenetisch zeigt das endometrioides Karzinom häufig eine Mikrosatelliteninstabilität sowie K-ras-Mutationen. Alterationen des p53-Gens werden nur bei 10-20% beobachtet, präferenziell bei schlecht differenzierten (G3) Karzinomen.

Nachfolgend sollen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Typ-I-Karzinoms näher erläutert werden.

Die Nulliparität als Konsequenz einer Sterilität ist häufig Folge einer erhöhten endogenen Östrogenexposition, weil oft anovulatorische Zyklen ursächlich sind, sei es in Zusammenhang mit einem PCO-Syndrom oder vergesellschaftet mit Adipositas. Das Ausbleiben von Schwangerschaften erhöht in diesen Fällen die durch Gestagene unopponierten Phasen der Östrogendominanz. In dieses Feld der verlängerten Östrogenexposition mit anovulatorischen Zyklen fallen auch die Risikofaktoren frühe Menarche und späte Menopause (Henderson, et al., 2000). Die Adipositas ist ein sehr wichtiger und in vielen epidemiologischen Studien konsistenter Risikofaktor für das Endometriumkarzinom. Sie führt zur erhöhten peripheren Produktion von Östrogenen, hauptsächlich durch die Aromatisierung von Androstendion in Östron in den aromatasereichen Fettzellen (Akhmedkhanov, et al., 2001). Schon in der Prämenopause ist die Fettsucht Ursache für anovulatorische Zyklen und ovarielle Androgenüberproduktion. Adipositas und Androgene senken zusätzlich den Spiegel des SHBG, woraus erhöhte Konzentrationen freier Östrogene resultieren (Akhmedkhanov, et al., 2001).

Für Frauen, die im Rahmen einer postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie (HST) Östrogene ohne Zusatz von Progesteron einnehmen, ist in Überein-

stimmung vieler Studien in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom belegt (van Leeuwen, et al., 1989) (Grady, et al., 1995) (Baltzer, 2001) (Emons, et al., 1998). Die kombinierte Hormonsubstitutionstherapie mit Gestagenzusatz führt dagegen nicht zu einer Erhöhung des Karzinomrisikos, wenn sie in Form der sequentiellen Östrogen-Progesteron-HST mit einer Progesteronsubstitution an >10 Tagen des Zyklus oder der kontinuierlichen Östrogen-Progesteron-HST mit Progesterongaben über die gesamten 28 Tage des Zyklus zur Anwendung kommt (Hill, et al., 2000) (Pike, et al., 1997).

Desweiteren gilt das Vorhandensein eines Uterus myomatosus als potentieller Risikofaktor für das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms. Wenngleich beide koexistieren können, werden doch gemeinsame Risikofaktoren für beide angenommen (Löning, et al., 1999).

Widersprüchliche Daten existieren für die Stärke der Risikoerhöhung durch eine Tamoxifentherapie. Einige Autoren vermuten die Ursache der Inzidenzerhöhung im Vorliegen okkulten Karzinome zu Beginn der Tamoxifenbehandlung, welche durch die östrogenartigen Effekte des Tamoxifens am Endometrium proliferieren. Sie empfehlen vor Beginn der Behandlung eine transvaginalsonographische Abklärung, eventuell ergänzt durch eine histologische Befunderhebung (Schultze-Mosgau, et al., 1999). Andere Autoren fanden eine signifikante Risikoerhöhung auch für die Entstehung von Hoch-Risiko-Karzinomen (Goldstein, 2001).

Die langjährige Anwendung von kombinierten Ovulationshemmern wirkt protektiv, eine ausreichende Gestagendosis über 21 von 28 Zyklustagen vorausgesetzt (van Leeuwen, et al., 1989) (Henderson, et al., 2000).

Ebenso scheint das Zigarettenrauchen eine Risikoreduktion zu verursachen, vermutlich über eine Enzyminduktion östrogenabbauender Enzyme in der Leber und durch den zu beobachtenden durchschnittlich früheren Eintritt der Menopause.

Einen weiteren Risikofaktor für die Erhöhung des Karzinomrisikos stellt das HNPCC oder Lynch-Syndrom dar. Manche Autoren sprechen in diesem Zusammenhang vom hereditären Endometriumkarzinom oder Typ III- Karzinom. Beim hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinom ist eine autosomal-dominante Keimbahnmutation von MMR (Mismatch Repair Genes, DNA Reparaturgene) ursächlich, insbesondere von MLH1 und MSH2. Diese Gene codieren wie das PTEN die Reparatur von DNA-Replikationsirrtümern bei der Zellteilung während der Proliferation. Die bei MMR-Mutationen ausbleibende Reparatur erzeugt über immer neue mutierte Gene schließlich eine bis auf das 1000fache erhöhte Mutationsrate. Letztlich folgt daraus eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) mit genetischer Instabilität.

Die beim HNPCC bereits in der Keimbahn vorliegende Mutation eines Allels führt nach Mutation des zweiten Allels, unter Umständen schon in jüngeren Jahren, zu einer hohen Tumorpenetranz. Sie betrifft mehrere Organe und beträgt bis zum 70. Lebensjahr für das Kolorektum 80- 90 %, für das Endometrium 43-60% und für das Ovar 9-12%. Das HNPCC-assoziierte Endometriumkarzinom weist einige charakteristische Eigenschaften auf. Auffällig ist, dass es trotz endometrioider Histologie nicht östrogenabhängig ist, prognostisch aber dennoch dem Typ-I-Karzinom nahe steht. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Mitte 40. Chromosomal besteht eine Diploidie, häufig wird es in frühem Stadium diagnostiziert.

Die Typ-II-Karzinome haben ausnahmslos eine ungünstige Prognose. Sie treten vorwiegend bei postmenopausalen Patientinnen auf. Die wichtigsten Vertreter sind das papillär-seröse und das Klarzellkarzinom. Sie betreffen etwa 6 % aller Korpuskarzinome. Sie entstehen meist aus einem atrophischen Endometrium heraus, und zu ihrer Entwicklung sind keine Östrogene erforderlich. Steroidrezeptoren werden deshalb nicht oder kaum exprimiert. Dennoch besitzen fast alle papillär-serösen Karzinome unterschiedlich hohe endometrioide Anteile. Wesentliche Ursache ist eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53, bei etwa 20% dieser Karzinome ist auch das Her2-Gen überexprimiert Als Vorläufer bzw. Frühform des papillär-serösen Karzinoms wird das EIC (endometriales intraepitheliales Karzinom) angesehen. Beim EIC ist das Oberflächen- und/oder Drüsenepithel durch maligne Zellen ersetzt, ohne dass eine Infiltration des Stromas oder konfluierende Drüsen vorliegen. Der Befund muss <1cm messen. Neben einem EIC besteht häufig schon ein papillär-seröses Karzinom mit identischen 53-Mutationen. Eine extrauterine Ausbreitung des EIC über die Tuben ist bekannt. Zu den Typ-II-Karzinomen gehören auch das Plattenepithel- und das undifferenzierte Karzinom.

Präkanzerosen und histologische Klassifizierung

Endometrioides Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das aus Drüsen besteht, die normalen Endometriumdrüsen ähneln (Synonym: Typ-I-Endometriumkarzinom). Für diesen Typ des Endometriumkarzinoms gilt als Empfehlung, dass die drüsige Komponente entsprechend dem Anteil an nicht plattenepithelialen, soliden Tumorarealen graduiert wird:

Grad 1: 5% oder weniger nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Grad 2: 6–50 % nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Grad 3: > 50% nicht plattenepitheliale, solide Tumoranteile

Zusätzlich muss der Nachweis von Kernatypien berücksichtigt werden: 5 % oder weniger solide Tumoranteile, aber stärkergradige Kernatypien entspricht Grad 2; 6–50 % solide Tumoranteile, aber hochgradige Kernatypien entspricht Grad 3.

Muzinöses Endometriumkarzinom

Adenokarzinom mit Tumorzellen, die endozervikalen Zellen ähneln. Eine Infiltration des Corpus uteri durch ein primäres Karzinom der Endozervix muss ausgeschlossen sein.

Seröses Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das ein komplexes papilläres Baumuster mit Mikropapillenbildung und hochgradiger Kernpleomorphie aufweist und häufig Psammomkörper enthält. Dieser Typ gleicht dem serösen Ovarialkarzinom und zeichnet sich durch frühzeitige Metastasierung und schlechte Prognose aus.

Seröse und klarzellige Endometriumkarzinome werden auch als Typ-II-Endometriumkarzinome bezeichnet.

Klarzelliges Endometriumkarzinom

Adenokarzinom, das aus Zellen mit optisch leerem Zytoplasma besteht und ebenfalls die Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung hat.

Endometriale Hyperplasie

Proliferation von endometrialen Drüsen ohne oder mit zytologischen Atypien

Der im deutschen Sprachraum gebräuchliche Begriff der glandulär-zystischen Hyperplasie ist im Wesentlichen dem der einfachen Hyperplasie gleichzusetzen.

Die entscheidende biologische Schwelle bei den Endometriumhyperplasien scheint zwischen den Formen ohne und mit zytologischen Atypien zu liegen, da die atypischen Hyperplasien wesentlich häufiger in ein Karzinom übergehen.

Die hochgradige Verschiebung der Relation von Stroma und Epithel zugunsten des Epithels gilt als wichtigstes Kriterium in der Differenzialdiagnose zwischen atypischer Hyperplasie und hoch differenziertem endometrioidem Adenokarzinom. Histologisch sprechen deshalb 1. Die Drüsenkonfluenz mit völligem Schwund des Stromas zwischen den Drüsen und/oder 2. Die Fibrose des Stromas (Desmoplasie) und/oder 3. Tumornekrosen für ein Karzinom.

In den letzten Jahren wurde versucht, die bekannten molekularpathologischen Veränderungen in endometrioiden Karzinomen und ihren Vorläuferveränderungen, z.B. PTEN-Funktionsverlust und KRAS-Mutationen, in Kombination mit morphometrischen Techniken zur Basis einer neuen morphologischen Klassifikation zu machen. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der „endometrialen intraepithelialen Neoplasie“ (EIN) vorgeschlagen. Da nach diesem Konzept nur 79 % der atypischen endometrialen Hyperplasien als „EIN“ identifiziert werden, wurde auch in der neuen WHO-Klassifikation die Terminologie der Klassifikation von 1994 beibehalten (Tavassoli, et al., 2003).

Therapie des Endometriumkarzinomes

Über viele Jahrzehnte galt die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, ggf. noch unter Mitnahme einer kleinen Scheidenmanschette, als Standardoperation beim Endometriumkarzinom. Fanden sich im OP-Präparat Risikofaktoren wie höheres Grading, High-Risk-Histologie, tiefe Myometriuminvasion oder Befall der Cervix uteri, wurde die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie gestellt, die in der Regel als Teletherapie des kleinen Beckens durchgeführt wurde. Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine solche adjuvante Strahlentherapie zwar die lokale Kontrolle, aber nicht das Überleben verbessert. Die adjuvante Strahlentherapie wies zudem eine relevante Toxizität auf. Die Ergebnisse waren insbesondere unbefriedigend bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom des Stadiums FIGO IC, G3, die nur durch Hysterektomie, Adnexektomie und perkutane Radiatio behandelt wurden. Das 5-Jahresüberleben bei dieser Therapiestrategie betrug lediglich 58%; bei 14% der Frauen traten Lokalrezidive, bei 31% Fernmetastasen auf.

Schon 1988 hatte die FIGO ein systematisches operatives Staging des Endometriumkarzinomes festgelegt, um ein Nichterkennen von retroperitonealen Metastasen und damit eine Untertherapie zu vermeiden. Gleichzeitig wurde der operativen Entfernung von Makro- und Mikrometastasen in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten eine entscheidende therapeutische Bedeutung beigemessen.

Zeigen die Ergebnisse der Staging-Operation, dass kein Befall der retroperitonealen Lymphknoten vorliegt, kann häufig auf eine adjuvante Teletherapie verzichtet werden.

Operative Therapie des Endometriumkarzinomes

Die operative Therapie des Endometriumkarzinomes ist die Methode der Wahl in den Tumorstadien I-III. Auch bei nicht mehr kurablen, fortgeschrittenen Stadien ist eine operative Intervention (Hysterektomie zur Blutungsprophylaxe, Resektion von größeren Tumormassen) meist mit einem Nutzen für die Patientin verbunden und verbessert die Effektivität anderer palliativer Maßnahmen. Sie steht am Anfang der Behandlung und verfolgt das Ziel einer kompletten Tumorentfernung. Durch die Operation gelingen die Erhebung der wichtigen Prognosefaktoren (FIGO-Stadium, Grading, myometrane Tumordinvasionstiefe, Lymphknotenbefall, etc.) und die Klassifikation des Stadiums der Erkrankung. Anhand jener Prognosefaktoren wird das weitere therapeutische vorgehen festgelegt. Für den Fall eines Rezidivs bleibt die Option der Strahlentherapie erhalten.

Allgemeines operatives Vorgehen:

- Zugang über untere mediane Laparotomie oder Pfannenstielquerschnitt (nur wenn von vornherein die Erweiterung der Operation zur paraaortalen Lymphonodektomie ausgeschlossen wird)
- Spülzytologie aus dem Douglas'schen Raum
- Inspektion und Palpation der Bauchhöhle: Beckenorgane (Adnexbefall, Übergreifen auf Nachbarorgane des Uterus), pelvine und paraaortale Lymphknoten, Netz, Leber, Zwerchfell und Peritoneum

- Fassen des Uterus mit geraden stumpfen Klemmen, die die Adnexabgänge zusammen mit den Ligg. rotunda erfassen
- Beurteilung der Invasionstiefe und ggf. des Zervixbefalls durch Gefrierschnittuntersuchung, sofern für das weitere operative Vorgehen relevant

Falls keine Lymphonodektomie erfolgen soll, ist auch ein vaginales Vorgehen möglich (Hysterektomie und Adnektomie). Obwohl einige Autoren die Gleichwertigkeit dieses Vorgehens im Vergleich zur abdominalen Operation beschreiben (Chan, et al., 2001) (Susini, et al., 2005) ist zu beachten, dass bei klinisch diagnostiziertem Stadium FIGO I im Rahmen der Laparotomie in bis zu 6 % extrauterine intraperitoneale Metastasen gefunden werden können (Creasman, et al., 1987). Daher sollte der vaginale Zugang auf Ausnahmesituationen beschränkt bleiben, die ein abdominales Vorgehen nicht ratsam erscheinen lassen (Adipositas per magna, andere internistische Risiken).

Zunehmend findet auch die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) mit Adnektomie und laparoskopischer Lymphonodektomie Anwendung (Barakat, 1998) (Scribner, et al., 2001)]. Wenngleich in der Hand des Geübten dieses Vorgehen einige Vorteile zu haben scheint (weniger Komplikationen, kürzere Hospitalisierung, auch bei adipösen und alten Patientinnen machbar) (Eltabbakh, et al., 2000), (Scribner, et al., 2001), berichten andere über höhere Kosten der minimal-invasiven im Vergleich zur offenen Chirurgie (Eltabbakh, et al., 2001).

Eine der wenigen prospektiv-randomisierten Studien zu diesem Thema ergab im Vergleich zur Laparotomie eine niedrigere perioperative Morbidität bei der

LAVH (Malur, et al., 2001). Bislang gibt es zur Gleichwertigkeit der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten nur wenige Daten. In einer retrospektiven Studie zeigte *Magrina* bei laparoskopisch lymphadenektomierten und vaginal oder laparoskopisch hysterektomierten Patientinnen im Stadium I eine Fünfjahres-Rezidivrate von 4,9 % und eine Fünfjahres-Überlebensrate von 94,7 %, vergleichbar mit den Ergebnissen der offenen Chirurgie (Magrina, et al., 2004). Mehrere andere Autoren fanden ebenfalls keine Unterschiede zwischen endoskopischer und offener Chirurgie hinsichtlich der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens (Holub, et al., 2002) (Obermair, et al., 2004) (Eltabbakh, 2002)].

Zusammenfassend kann man sagen, dass es bisher keinen Hinweis darauf gibt, „...dass sich die onkologische Situation der Patientin durch ein laparoskopisches Vorgehen gegenüber der konventionellen Laparotomie verändert, letzte Studien, die dies langfristig bestätigen stehen allerdings noch aus...“ (Wallwiener, 2009). Eine randomisierte Studie zum Vergleich dieser beiden Zugangswege wird derzeit von der GOG (Gynecologic Oncology Group) durchgeführt.

Einigen Autoren zufolge ist mit der operativen Entfernung von Lymphknotenmetastasen eine Prognoseverbesserung verbunden (ACOG, 2005) (Emons, et al., 2006) (Havrilesky, et al., 2005). Sofern der Allgemeinzustand der Patientin dies zulässt, sollte deshalb in allen Fällen, bei denen eine vollständige Entfernung der Tumormanifestationen möglich erscheint, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt werden (ACOG, 2005) (Emons, et al., 2006) (National Comprehensive Cancer Centre Network, 2006). In den Stadien pT1a bzw. pT1b, G1 oder G2 wird die LNE als fakultativ angesehen (ACOG, 2005) (Emons, et al., 2006), von anderen Gremien bzw. Autoren wird sie jedoch

verbindlich empfohlen (National Comprehensive Cancer Centre Network, 2006) (Ben-Shachar, et al., 2005).

Die LNE sollte nicht in Form eines Samplings, sondern als systematische LNE erfolgen und die pelvinen sowie ggf. die paraaortalen Lymphknoten bis zum Nierenstiel einbeziehen (ACOG, 2005) (Emons, et al., 2006) (National Comprehensive Cancer Centre Network, 2006). Dabei sollten mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden. Im Falle relevanter Komorbiditäten kann auf die LNE verzichtet werden.

Zur Frage der Möglichkeit des Sentinel-Lymph-Node-Biopsy-Konzeptes kann noch nicht endgültig Stellung genommen werden, da diese Modalität noch nicht ausreichend im Rahmen vorliegender Untersuchungen überprüft werden konnte, hierzu ist die Durchführung weiterer Studien erforderlich (Schauer, et al., 2005) (Wallwiener, 2009).

Die Alkohol-Desinfektion der Vagina präoperativ und des vaginalen Absetzungsrandes intraoperativ soll die Ausbildung von Impfmastasen am Scheidenabschluss verhindern. Wie mehrere Studien belegen, kommt es intraoperativ in nicht wenigen Fällen zur Tumorzellverschleppung in die Vaginalhöhle oder den Vaginalstumpf (Ryo, et al., 2001). In der Frauenklinik Krefeld wurden vor der Laparotomie eine Speculumeinstellung und eine Tamponade der Uterushöhle mit einem alkoholgetränkten Streifen und Verschluss der Zervix durch Nähte durchgeführt, um das Risiko der intraoperativen Tumorzellverschleppung zu reduzieren und die Rezidivrate zu senken.

Die beidseitige Adnexektomie ist Bestandteil der Standardtherapie des Endometriumkarzinoms, weil für das klinische Stadium FIGO I die Häufigkeit von Ovarialmetastasen bzw. synchron auftretenden Ovarialkarzinomen mit etwa

5% angegeben wird (Takeshima, et al., 1998). In 18% der Fälle sind diese Tumormanifestationen <2mm groß, so dass die intraoperative makroskopische Beurteilung der Adnexe nicht ausreichend sicher ist.

Gitsch et al. (1995) fand bei jüngeren Patientinnen (< 45 Jahre) signifikant häufiger gleichzeitig auftretende Ovarialmalignome als bei postmenopausalen Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Die routinemäßige Entfernung einer Scheidenmanschette wird heute nicht mehr praktiziert und ist nicht mehr obligatorischer Bestandteil der aktuellen Therapieempfehlungen in allen Stadien.

Da der histologische Subtyp eines serös-papillären und klarzelligen Endometriumkarzinoms nicht nur fast regelmäßig mit Lymphknotenmetastasen einhergeht, sondern auch eine dem Ovarialkarzinom vergleichbare intraperitoneale Ausbreitungsform aufweist, wird hinsichtlich dieser histologischen Subtypen zusätzlich die Omentektomie empfohlen (Rose, 1996) (Geisler, et al., 1999).

Offene Fragen zum operativen Vorgehen bestehen bezüglich der Lymphonodektomie, was nicht zuletzt aus zahlreichen Kontroversen hinsichtlich der Abschätzung des Risikos einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasierung resultiert. Dieses Risiko kann mit Hilfe folgender Prognosefaktoren abgeschätzt werden: Myometriuminfiltration, histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Adnex- und Zervixbefall (Mariani, et al., 2000), deren unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen hohen Wahrscheinlichkeiten einer Lymphknotenmetastasierung verknüpft sind. Nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen sollte mit Ausnahme der Stadien pT1a bzw. pT1b, G1 oder G2, grundsätzlich eine pelvine LNE durchgeführt werden. In den eben genannten Stadien ist die LNE fakultativ. Eine routinemäßige Schnellschnittuntersuchung des Hysterektomiepräparates oder der pelvinen Lymphknoten wird nicht empfohlen,

da diese Methode nicht ausreichend zuverlässig (Case, et al., 2006) ist und nur bei Fällen mit geringem Risiko die komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (s. o.) fakultativ ist.

Zudem wird die Lymphonodektomie bei histologischen Subtypen empfohlen, die mit einem erhöhten Risiko für lymphogene Metastasierung einhergehen (serös-papillare und klarzellige Karzinome) (Barakat, 1998) (Rose, 1996).

Ebenso sollte in jedem Fall des Nachweises einer Lymphangiosis carcinomatosa eine pelvine und paraaortale LNE erfolgen, bzw. diese bei nicht vollständig erfolgter Staging-Laparotomie in einer 2. Operation nachgeholt werden oder zumindest, falls nicht durchführbar, eine adjuvante Therapie in Form einer Teletherapie durchgeführt werden (Cohn, et al., 2002).

Aufgrund der Häufigkeit des paraaortalen Lymphknotenbefalls sollte im Falle einer Indikation zur pelvinen Lymphknotenentfernung auch eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Angesichts der Zunahme der Morbidität durch diese Operationserweiterung wird oft jedoch die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie noch wesentlich strenger gestellt. Diese sollte jedoch in jedem Fall vorgenommen werden, wenn makroskopische Auffälligkeiten einen Befall wahrscheinlich machen oder wenn pelvine Lymphknotenmetastasen vorliegen (Gefrierschnittuntersuchung), da dann das Risiko einer paraaortalen Metastasierung 38–66 % beträgt (Creasman, et al., 1987) (Hirahatake, et al., 1997) (Mariani, et al., 2004). Dagegen sind paraaortale Lymphknotenmetastasen selten (0,9–2 %), wenn die pelvinen Lymphknoten tumorfrei sind (Berman, et al., 1980) (Hirahatake, et al., 1997) (Mariani, et al., 2004) (Yenen, et al., 2003). Können pelvine Lymphknotenmetastasen intraope-

rativ nicht ausgeschlossen werden, sollte eine paraaortale Lymphonodektomie in den Stadien IB (G3), IC und höher erwogen werden.

Der therapeutische Nutzen der Lymphonodektomie ist zwar nicht durch prospektive Studien belegt und wird daher in der Literatur auch mitunter kontrovers diskutiert (Lawton, 1997) (Homesley, 1996) (Hirahatake, et al., 1997) (Eltabbakh, et al., 1997) (Petereit, 2000) (Ceccaroni, et al., 2004) (Look, 2004), dennoch scheinen die Ergebnisse einiger retrospektiver Analysen für diese Maßnahme zu sprechen (Podratz, et al., 1998) (Mariani, et al., 2000) (Cragun, et al., 2005). *Kilgore* beschreibt in seinem Kollektiv (n = 649) signifikant bessere Überlebensraten in der Gruppe mit Lymphonodektomie im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung sogar dann, wenn letztere zusätzlich eine postoperative Beckenbestrahlung erhielten (Kilgore, et al., 1995). *Mohan* findet bei 159 Patientinnen im Stadium FIGO I nach kompletter Lymphonodektomie (im Mittel 33 Lymphknoten) eine Überlebensrate von 98 % nach 15 Jahren und nur in 4,4 % Rezidive (Mohan, et al., 1998). Die von ihm angegebenen Überlebensraten nach alleiniger operativer Therapie sind um ca. 10 % besser, als die Zahlen anderer Autoren, die keine Lymphonodektomie, dafür aber eine postoperative Beckenbestrahlung durchführten. Interessanterweise hatten Differenzierungsgrad und Invasionstiefe nach kompletter Lymphonodektomie keine prädiktive Bedeutung für ein Rezidiv.

Zu anderen Ergebnissen kommt die MRC-ASTEC-Studie, welche die Rolle einer systematischen Lymphonodektomie in Bezug auf das Gesamtüberleben, sowie nachrangig auch für das rezidivfreie Überleben für Endometriumkarzinome in den Stadien I und II untersuchte. Es zeigte sich hier kein Vorteil der Lymphono-

dektomie gegenüber der einfachen Hysterektomie mit bilateraler Salpingoovarektomie (ASTECC-Study-Group, 2009).

Vermutlich kann auch im Falle von prognostisch ungünstigen histologischen Kriterien bei negativen Lymphknoten auf eine adjuvante perkutane Radiotherapie verzichtet werden (Lawton, 1997) (Seago, et al., 2001) (Lo, et al., 2003).

Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms

Die adjuvante Radiatio wurde vor wenigen Jahren in vielen Kliniken noch als Standardtherapieverfahren nach erfolgter Operation eingesetzt, ihr Nutzen, was das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Intervall anbelangt, war jedoch lange in der Literatur nicht unumstritten.

Zur adjuvanten Therapie nach systematischer Lymphonodektomie liegen bisher keine Daten großer prospektiv randomisierter Studien vor. Die verfügbaren Daten sprechen jedoch dafür, dass bei Low-Risk-Tumoren, die nach korrektem Staging pN0 sind, keine Nachbestrahlung erforderlich ist. Nach den Empfehlungen der AGO reiche bei den Intermediate-Risk-Tumoren, die nodal-negativ sind, eine Brachytherapie der Vagina aus. Bei fortgeschrittenen Tumoren, insbesondere im Stadium III und höher, sowie bei serösen und klarzelligen Karzinomen wird weiterhin eine Teletherapie empfohlen, deren Ausmaß sich nach der nachgewiesenen Tumorausbreitung richtet (ACOG, 2005) (Emons, et al., 2006) (Shaeffer, et al., 2005) (National Comprehensive Cancer Centre Network, 2006).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bei Karzinomen mit intermediärem Risiko ein exzellentes rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit alleiniger operativer Therapie inklusive LNE und Brachytherapie erreicht wurde (Fanning, 2001). Einige Studien befassen sich mit dem Management des Endometriumkarzinoms im Stadium I mit tiefer myometraner Invasion und/oder G3-Tumor und zeigen sehr gute Ergebnisse mit alleiniger operativer Therapie auch unter Verzicht auf eine Brachytherapie (Chen, 1989).

In der PORTEC-Studie wurde gezeigt, dass eine postoperative externe Radiotherapie im Stadium I zwar das lokoregionäre Rezidivrisiko reduziert, hingegen aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte, bei steigender Morbidität der Patientinnen durch die Radiatio (Creutzberg, et al., 2000). Diese Aussage bestätigte sich in anderen Studien.

Da die Mehrzahl der Patientinnen mit frühen Endometriumkarzinom-Stadien durch Chirurgie geheilt werden kann, benötigt man große Studien, um einen zusätzlichen Benefit einer adjuvanten Radiotherapie nachzuweisen. Im Folgenden werden hierzu drei randomisierte Studien betrachtet.

Kilgore untersuchte in seiner Studie 540 Patientinnen im klinischen Stadium I, das heißt ohne vollständiges chirurgisches Staging mit Lymphonodektomie, randomisierte nach vaginaler Brachytherapie in einen Arm mit zusätzlicher perkutaner, pelviner Radiotherapie und in einen Beobachtungsarm. Mittels zusätzlicher pelviner Radiotherapie wurden die Vaginal- und Beckenwandrezidive von 6,9 Prozent auf 1,9 Prozent gesenkt, das Fünf-Jahres-Überleben wurde aber nicht verbessert (89 versus 91%). Nur die Subgruppe mit Grad-3-Tumoren und Myometriuminvasion über 50 Prozent zeigte mit pelviner Radiotherapie sowohl eine verbesserte lokale Kontrolle wie auch ein verbessertes Überleben. Hieraus lässt sich ableiten, dass Patientinnen mit diesen Risikofaktoren, bei welchen

keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, von der kombinierten, adjuvanten Radiotherapie profitieren (Kilgore, et al., 1995).

Die zitierte PORTEC-Studie verglich bei 714 Patientinnen mit mittlerem Risiko, das heißt Grad 1 mit Invasion von mehr als der Hälfte der Myometriumdicke, Grad 2 mit jeglicher Myometriuminvasion und Grad-3-Tumoren mit Myometriuminvasion von weniger als 50 Prozent, die postoperative pelvine Radiotherapie mit exspektativem Vorgehen (Creutzberg, et al., 2000). Eine Lymphonodektomie wurde nicht durchgeführt. Es konnte hier wiederum, wie eben erwähnt, kein deutlicher Vorteil einer postoperativen Radiotherapie bezüglich Überlebens gezeigt werden (91% Fünf-Jahres-Überleben bei Radiotherapie versus 94% ohne Radiotherapie). Allerdings konnte in der Radiotherapiegruppe die Anzahl der Lokalrezidive gesenkt werden. Das rezidivfreie Überleben betrug für die postoperative Radiotherapie 96 versus 86 Prozent für die exspektative Gruppe. Durch die perkutane Radiotherapie wurden die Fünf-Jahres-Scheidenstumpfrezidivrate von 6,4 auf 1,6 Prozent gesenkt und die Beckenwandrezidivrate von 3,4 auf 2 Prozent. Viele der initial nicht bestrahlten Patientinnen, welche ein lokoregionäres Rezidiv erlitten, konnten durch die nach der Rezidivdiagnose erfolgte Radiotherapie geheilt werden. Die Behandlung verursachte in 2 Prozent schwere Nebenwirkungen, welche meist den Gastrointestinaltrakt betrafen. Dass sich die Reduktion der lokoregionären Rezidive nicht in einem Überlebensvorteil äußert, veranlasst viele Zentren, beim Stadium I (außer IC, G3) auf eine adjuvante Radiotherapie zu verzichten, insbesondere, da viele Patientinnen, welche lokoregionär rezidivieren, noch geheilt werden können. Nach Scheidenstumpfrezidiv betrug das Drei-Jahres-Überleben 69 Prozent, nach Beckenwandrezidiv oder Fernmetastasen 13 Prozent, wobei die Überlebensrate bei Patientinnen, welche noch keine Radiotherapie erhalten hatten, besser war als bei bereits bestrahlten Patientinnen.

Die dritte randomisierte Studie zum Stellenwert der postoperativen Radiotherapie prüfte, ob bei Patientinnen, welche ein volles chirurgisches Staging mit Lymphonodektomie hatten, die adjuvante externe Bestrahlung des kleinen Beckens bei den Stadien IB, IC, IIA und IIB (okkult) eine weitere Verbesserung der an sich guten Prognose dieser Krankheitsstadien bringt (Keys, et al., 2004). Bei diesen 392 Frauen mit Lymphonodektomie zeigte sich eine Reduktion der pelvinen Rezidive in einer Subgruppe mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie Lymphangiosis carcinomatosa, schlechtem Differenzierungsgrad (G2 oder G3) und Infiltration des äußeren Myometriumdrittels. Es konnte eine High-Intermediate-Risk-Gruppe definiert werden, in welcher die adjuvante Radiotherapie die Lokalrezidivrate um 19 Prozent senkt. Hierzu gehören Patientinnen mit allen drei oben genannten Risikofaktoren, Patientinnen über 49 Jahre mit zwei und über 69-jährige Patientinnen mit einem der Risikofaktoren. Bei Patientinnen, die nicht zu diesen Risikoklassen gehören, senkte die adjuvante Radiotherapie die Lokalrezidivrate nur um 4 Prozent, was nicht signifikant war. Das Vier-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich nicht. Offen bleibt, ob nicht die alleinige vaginale Brachytherapie zu einer ähnlichen Reduktion der Lokalrezidivrate wie die pelvine Radiotherapie geführt hätte, da 13 der 18 beobachteten Lokalrezidive auf den Vaginalstumpf beschränkt waren.

Die *postoperative vaginale Brachytherapie* kann die Lokalrezidivrate im Scheidenstumpf reduzieren und ist eine nebenwirkungsarme Therapieform, welche im deutschsprachigen Raum großzügig indiziert wird. Die Komplikationsrate der alleinigen vaginalen Brachytherapie wird mit 1,4 Prozent angegeben und besteht meist aus chronischer Diarrhö. Bei Patientinnen im Stadium IA konnte die vaginale Rezidivrate von 3,4 auf 0 Prozent gesenkt werden und beim Stadium IB von 8,3 auf 4,3 Prozent.

Systemische Therapie des Endometriumkarzinoms

Ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht für Patientinnen mit Risikofaktoren wie tiefe myometrane Invasion, Invasion des Zervixstromas, extrauterine Tumorausbreitung, seröse und klarzellige Tumore. 46% dieser Frauen erleiden innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv (Mariani, 2005). Über die Hälfte aller Rezidive sind hämatogene Metastasen. Wichtigster und signifikant prädiktiver Faktor für hämatogene Metastasen ist eine myometrane Invasion über 50 % bzw. eine myometrane Invasion über 66 % im chirurgischen nodal-negativen Stadium IC (Mariani, 2001) (Mariani, 2004). Je höher das Risiko einer hämatogenen Disseminierung, umso mehr wird man systemische Therapien in Betracht ziehen. Neuere Studien belegen, vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien, einen Vorteil der Chemotherapie gegenüber der Radiatio.

Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms

In der GOG #122- Studie wurde gezeigt, dass eine Kombination von Doxorubicin-Cisplatin über acht Zyklen bei Endometriumkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko (chirurgisches Stadium III und IV) im Vergleich mit einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen konnte. Es konnte somit erstmalig für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III sowie im Stadium IV mit Resttumor unter 2 cm sowohl ein Überlebensvorteil als auch eine Überlegenheit gegenüber der Teletherapie nachgewiesen werden (Randall, et al., 2006).

In der GOG #177- Studie zeigte eine Dreierkombination mit Doxorubicin-Cisplatin-Paclitaxel beim Vergleich mit der Zweierkombination Doxorubicin-Cisplatin in den Stadien III-IV einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Ansprechrate, progressionsfreiem und gesamtem Überleben. Im Vergleich zur Zweierkombination konnte die Mortalitätsrate um 25 % gesenkt werden (Fleming, 2004).

Bei serös-papillären oder klarzelligem Endometriumkarzinomen in den klinischen Stadien I–II finden sich nach einer adjuvanten Ganzabdomenbestrahlung über die Hälfte aller Rezidive im Bestrahlungsfeld (Sutton, 2006). Eine adjuvante Brachytherapie kann die hohe Vaginalrezidivrate senken, eine Platin-haltige Chemotherapie führt zu einer signifikanten Senkung der Gesamtrezidivrate. Einige Autoren empfehlen daher, diesen Patientinnen, mit Ausnahme des Stadiums IA, eine Platin-haltige Chemotherapie anzubieten (Dietrich, 2006) (Kelly, 2004). Hohe Ansprechraten bei guter Verträglichkeit werden mit der Kombination Carboplatin-Paclitaxel erzielt (Vaidya, 2006).

Adjuvante endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms

Hormontherapie in der Rezidiv- und Palliativsituation

Eine primäre adjuvante endokrine Therapie mit Gestagenen hat keinen gesicherten Nutzen (Emons, et al., 2006). Im Rahmen einer randomisierten Studie zur adjuvanten Gestagenbehandlung von Frauen mit operiertem Endometriumkarzinom war kein Vorteil oder deutlicher Effekt dieser Behandlung belegbar (Vergote, et al., 1989) (Vergote, 1994).

Die endokrine Therapie (Gestagene, z.B. 200 mg MPA/Tag oder Tamoxifen) ist bei progesteronrezeptorpositiven Karzinomen und bei asymptomatischen Metastasen dann indiziert, wenn bei einem Rezidiv oder bei Metastasen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich sind (Amant, et al., 2005) (Emons, et al., 2000) (Carey, et al., 2006). Bei Nachweis von Progesteronrezeptoren und G1/G2-Tumoren sind Ansprechraten von über 30 % zu erwarten, bei negativem Progesteronrezeptorstatus und G3-Tumoren liegen die Ansprechraten unter 10 % (Thigpen, et al., 1999). Bei Progress unter endokriner Therapie bzw. rezeptornegativen oder symptomatischen und lebensbedrohlichen Tumormanifestationen kann eine palliative Chemotherapie sinnvoll sein. Auch Tamoxifen kann als Alternative zu den Gestagenen eingesetzt werden. Die publizierten Ansprechraten liegen bei ca. 22 % (Hanf, et al., 2003).

Nachsorge

Etwa 70 % aller Rezidive sind symptomatisch und werden von den Patientinnen selbst entdeckt, bzw. führen zum Aufsuchen des Arztes (Fung-Kee-Fung, et al., 2006).

Die Entdeckung asymptomatischer Rezidive verteilt sich wie folgt (Fung-Kee-Fung, et al., 2006):

- 5-33 % durch die klinische Untersuchung
- 0- 4 % durch den zytologischen Abstrich vom Scheidenende
- 0-14 % durch die Röntgenuntersuchung des Thorax
- 4-13 % durch abdominalen Ultraschall
- 5-21 % durch CT des Abdomens/Beckens
- 15 % durch Bestimmung von CA 125

In Bezug auf das Überleben ließen sich keine sicheren Unterschiede nachweisen zwischen Frauen mit symptomatischen und asymptomatischen Metastasen, allerdings muss man berücksichtigen, dass Studien, welche als Endpunkt lediglich das Gesamtüberleben untersuchen, häufig keine Aussagen machen über die Morbidität der untersuchten Patientenkollektive in der Beobachtungsphase.

Eine weitere Aufgabe der Nachsorge liegt in der Prävention von Scheidenverklebungen nach Radiatio sowie in der Erkennung relevanter Lymphozelen.

Wenn relevante klimakterische Beschwerden vorliegen, können die Symptome durch mittelhoch dosierte Gestagene (z.B. 20 mg Medroxyprogesteronacetat) kontrolliert werden, ohne dass ungünstige Effekte auf das Rezidivrisiko zu erwarten wären (Emons, et al., 2006).

Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, festzustellen, ob durch den Verzicht auf eine adjuvante Nachbestrahlung bei lymphonodektomierten nodal-negativen Patientinnen eine negative Auswirkung auf die Gesamtmortalität oder die Rezidivhäufigkeit entsteht. Zuvor muss verdeutlicht werden, dass es sich beim Endometriumkarzinom um eine heterogene Tumorentität handelt, die, je nach Risikofaktoren, zu einer unterschiedlichen Prognose hinsichtlich Rezidivrisiko und Mortalität führt und daher ein risikoadaptiertes Vorgehen erforderlich macht.

Im Folgenden sollen zunächst die Einflussfaktoren betrachtet werden, die eine Auswirkung auf das outcome gezeigt haben.

Alter bei Diagnose

Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose betrug 69 Jahre. Es handelt sich um eine Erkrankung der Frau im eher höheren Lebensalter, wie auch in der Literatur beschrieben. In unserer Studie konnte ein deutlicher Einfluss des Erkrankungsalters auf die Mortalität und die Rezidivhäufigkeit nachgewiesen werden. Die Patientinnen mit späterem Rezidiv waren im Durchschnitt 6 Jahre älter als die Patientinnen ohne Rezidiv (67 Jahre vs. 73 Jahre). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur (Lindahl, et al., 1994). Das durchschnittliche Alter bei Eintritt der Menarche betrug 14,5 Jahre, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Menopause 50 Jahre.

Eine Tendenz in Richtung „frühe Menarche – späte Menopause“ ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht eindeutig nachweisen.

Diabetes

Ein interessantes Ergebnis stellt die Feststellung dar, dass das Vorhandensein eines Diabetes mellitus mit einer Verschlechterung der Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben einhergeht. Patientinnen mit Diabetes hatten eine mehr als dreifach höhere Mortalitätsrate als Patientinnen ohne Diabetes mellitus. Dieser Effekt wurde kürzlich in anderen Studien auch für weitere Karzinome nachgewiesen (u.a. hepatozelluläres Ca, Mammakarzinom, Blasenkarzinom Kawamura et al., *J Gastroent Hepatol* 23:1739, 2008, Tseng et al., *Diabetologia* 52:240, 2009, Tseng et al., *Ann Med* 2009).

Körpergewicht

Ein hoher BMI stellt einen für das Endometriumkarzinom typischen Einflussfaktor dar. Erstaunlicherweise zeigte sich, neben der erwarteten Tatsache, dass es sich in unserer Untersuchung um ein deutlich adipöses Patientenkollektiv handelt (BMI Mittelwert 28,6), dass Patientinnen mit späterem Rezidiv ein um durchschnittlich 8kg geringeres Körpergewicht hatten, als die rezidivfreien Patientinnen. Der Zusammenhang liegt möglicherweise in der Tatsache begründet, dass bei dieser Subgruppe statistisch häufiger ein östrogenunabhängiges Typ II-Karzinom vorlag.

FIGO-Stadium

Das FIGO-Stadium, in das die myometrane Invasionstiefe und der Lymphknotenstatus einfließen, stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren für das Endometriumkarzinom dar, ein Effekt der auch in unserer Studie deutlich dargestellt wurde (Emons, et al., 2006). So betrug die Mortalität im Stadium I 9,1%, im Stadium II 20%, im Stadium III 33% und im Stadium IV 62,5%.

Grading

In der Literatur wird das Tumorgrading als ein entscheidender Prognosefaktor für das Endometriumkarzinom beschrieben.

Dieser starke Einfluss des Gradings konnte auch in unserer Studie eindeutig gezeigt werden. Während bei den G1-Tumoren kein Todesfall zu verzeichnen war,

betrug die Mortalitätsrate bei G2 11,3% und bei G3 sogar 50%. Das Mortalitätsrisiko war im Vergleich von G3 zu G2 um das nahezu fünffache erhöht (Emons, et al., 2006) (Mariani, 2005).

Lymphangiosis carcinomatosa

In guter Übereinstimmung mit der Literatur konnte in dieser Untersuchung eine signifikant schlechtere Überlebensprognose bei Vorliegen von Lymphangiosis carcinomatosa gezeigt werden (Gal, et al., 1991).

Die Mortalität bei Lymphangiosis carcinomatosa lag in unserem Kollektiv bei 38,5%, die Rezidivrate bei 47,6%.

Das Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion sollte auch bei Fehlen von Lymphknotenmetastasen unter Umständen Anlass zu einer adjuvanten Therapie sein, wobei zu bedenken ist, dass eine Strahlentherapie bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa nicht sicher zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen kann.

Tumorhistologie

Die histologische Differenzierung der Endometriumkarzinome spielt eine besondere Rolle in der Prognosebeurteilung des Endometriumkarzinoms. So stellen kleinzelliges und seröses Karzinom eine eigene Tumorentität dar, mit völlig unterschiedlicher Prognose im Vergleich zu den endometrioiden Tumoren. Es wurde in der Literatur auch nur von einer geringen Korrelation zwischen Tiefe der myometranen Invasion (sonst einer der stärksten prognostischen Faktoren)

und Outcome und Survival bei Vorliegen dieser histologischen Subtypen berichtet (Cirisano, et al., 1999) (Sakuragi, et al., 2000).

Unter den endometrioiden Tumoren zeigte in unserer Studie das Auftreten des adenosquamösen Karzinoms den größten negativen Einfluss auf die Mortalität, ebenso wie das klarzellige Karzinom, der maligne Müllersche Misch tumor, das Plattenepithelkarzinom und die soliden Tumore. Bei den serösen Karzinomen war erfreulicherweise kein Todesfall zu verzeichnen.

Im Vergleich zur Tabelle mit der Mortalität zeigt sich, dass bei den serösen Karzinomen zwar keine Todesfälle, jedoch 2 Rezidive zu verzeichnen waren.

Symptomatik

Das Endometriumkarzinom machte sich bei 79% der Patientinnen durch eine postmenopausale Blutung bemerkbar. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, dass sich in unserer Untersuchung bei der Mehrzahl der symptomatischen Patientinnen ein vaginalsonographisch unauffälliger Untersuchungsbefund ergab.

In der Literatur wird bei symptomatischen Patientinnen eine vaginalsonographisch gemessene Endometriumdicke von ≤ 5 mm als guter negativer Prädiktor für das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms gesehen (Gupta, et al., 2002), eine Empfehlung die vor dem Hintergrund unserer Daten in Frage gestellt werden könnte. Allerdings muss man in Betracht ziehen, dass sich die Auflösung der vaginalsonographischen Bildgebung in den letzten Jahren deutlich verbessert hat und in unserer Studie die Einschätzung auffällig-unauffällig vom jeweiligen Untersucher eher nach subjektiven Kriterien erfolgte.

Mortalität und Rezidivrisiko unter dem Aspekt des Verzichtes auf eine adjuvante Nachbestrahlung bei lymphonodektomierten, nodal-negativen Patientinnen

Mortalität

Die Gesamtmortalität des Endometriumkarzinoms lag in unserer Studie, ohne Gruppendifferenzierung, bei 14%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 88%, verglichen mit den Daten der Literatur ein sehr gutes Ergebnis. Hier wird beim FIGO Annual Report von 2001 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% angegeben.

Betrachtet man die Subgruppenanalysen, so erhält man folgende 5-Jahres-Überlebensraten: niedriges Risiko: 96%, intermediäres Risiko: 91% und hohes Risiko: 75%.

Rezidiv

Besonders interessant für unsere Betrachtung ist die Gruppe mit intermediärem Risiko, da hier, im Vergleich mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen, ein anderes Therapievorgehen vorliegt. Auch zu diesem Procedere gibt es Literaturangaben. Fanning gibt in seiner Studie im vergleichbaren Risikokollektiv, allerdings mit Durchführung einer Brachytherapie, ein progressionsfreies (rezidivfreies) 5-Jahres-Überleben von 97% an (Fanning, 2001). Es fanden sich dort keine Lokalrezidive und keine Beckenrezidive, 2 Patientinnen erlitten Fernmetastasen (3%). Histologisch ungünstige Karzinome waren ausgenommen.

Bereinigt man das intermediäre Kollektiv um die prognostisch sehr ungünstigen Tumorentitäten klarzelliges, seröses Karzinom und Karzinosarkom und bezieht man nur die nicht bestrahlten Patientinnen ein, so erhält man eine progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 91% in unserem Kollektiv. Verglichen mit der Studie Fannings ergab sich ein um 6% erhöhtes Rezidivrisiko durch den Verzicht auf eine Brachytherapie.

Betrachtet man die gesamte Gruppe von 56 Patientinnen und nur das Vorhandensein von Lokalrezidiven (3 von 56), so ergibt sich eine Lokalrezidivrate von 5,4% und ein bezüglich der Lokalrezidive progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 94,6%. Gegenüber der Studie Fannings traten also 5,4% mehr Lokalrezidive auf.

In der GOG #99 - Studie wurde der Effekt einer perkutanen Radiatio auf das unserer intermediären Subgruppe entsprechende Patientenkollektiv gegenüber alleiniger Operation mit Lymphonodektomie untersucht. Es zeigte sich zunächst, dass mit einer Rezidivrate von 12% in den **ersten 2 Jahren** bei den nicht bestrahlten Patientinnen im Vergleich zu unserem Kollektiv ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko resultierte. Unterzog man die Patientinnen einer Teletherapie reduzierte sich das Rezidivrisiko auf 3 % in den ersten 2 Jahren.

Die vorgelegten Ergebnisse lassen die typischen Risikokonstellationen erkennen. Es findet sich die auch in der aktuellen Literatur aufgeführte Korrelation zwischen klinischen bzw. histomorphologischen Prognosefaktoren und dem Rezidivrisiko bzw. den Mortalitätszahlen. Aus den dargelegten Behandlungsergebnissen wird deutlich, dass bei einem Vergleich mit den Angaben der Literatur bei Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie keine Verschlechterung der

Prognose für die Patientin zu erwarten ist. Die Mehrzahl der Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom kann durch die Operation allein geheilt werden. Ein Aspekt, auf den R. Felberbaum und A.C. Kolberg, sowie M.K. Fehr und D. Fink (Felberbaum, et al., 2005; Fehr, et al., 2009) neuerlich aufmerksam machen.

Die Daten machen darüber hinaus deutlich, dass Patientinnen in der intermediären Subgruppe unter Zugrundelegung der Studienergebnisse von Fannings möglicherweise durch eine Reduktion der Lokalrezidive von einer Brachytherapie profitiert hätten. Zieht man allerdings in Betracht, dass bei Auftreten eines Lokalrezidivs die Option einer Brachytherapie mit hoher Sicherheit zur Rezidivkontrolle geführt hätte, scheint der Verzicht auf die Brachytherapie im Hinblick auf die Reduktion strahlenbedingter Nebenwirkungen verantwortbar, zumal sich die Reduktion des lokalen Rezidivs nicht in einem Überlebensvorteil äußert.

Bei Auftreten eines Scheidenstumpfrezidivs war die Überlebensrate bei Patientinnen, welche noch keine Radiotherapie erhalten hatten, besser als bei vorbestrahlten Patientinnen (Fehr, et al., 2009). Ob bei Patientinnen mit komplettem chirurgischem Staging inklusive der Lymphonodektomie eine adjuvante externe Bestrahlung des kleinen Beckens bei Stadium Ib/Ic, IIa/IIb eine Verbesserung der an sich schon guten Prognose mit sich bringt, wurde in der GOG-99-Studie überprüft. Ähnlich wie im vorgelegten Krankengut zeigte sich in der Gesamtpopulation kein Überlebensvorteil.

Ähnliche Aspekte gelten für die postoperative vaginale Brachytherapie.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen im Vergleich zur Literatur profitieren Patientinnen im Stadium Ia, G1-Endometriumkarzinom nicht von einer adjuvan-

ten Brachytherapie. Dies gilt nicht für Patientinnen mit G3-Karzinom, für die eine solche vaginale Brachytherapie möglicherweise vorteilhaft sein könnte.

Bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa ist bei zu erwartendem erhöhten Rezidivrisiko zu diskutieren, ob eine adjuvante Kombinationschemotherapie oder die pelvine Radiotherapie zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen kann. Maggi et al (Maggi, et al., 2006) verglichen im Stadium Ic, G3 bis zum Stadium III beide Behandlungskonzepte. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens, bezüglich der Rezidivrate zeigte die Radiotherapie eine Verzögerung des Auftretens von Lokalrezidiven, die Chemotherapie von Metastasen, beide jedoch nicht statistisch signifikant.

Somit scheint die Chemotherapie vergleichbare Ergebnisse gegenüber der Radiotherapie in Bezug auf die Beckenrezidivrate aufzuweisen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung an 192 primär an einem Endometriumkarzinom operierten Frauen am Klinikum Krefeld wurden die Behandlungsergebnisse einer alleinigen Operation im Hinblick auf die Fragestellung analysiert, ob trotz des Verzichts auf eine adjuvante Radiatio bei grundsätzlich durchgeführter Lymphonodektomie identische Behandlungsergebnisse im Hinblick auf die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben im Vergleich mit einer obligatorischen postoperativen Radiatio erreicht werden können. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die gewonnenen Daten mit den in der Literatur beschriebenen Studien korreliert. Es handelte sich bei dem Patientenkollektiv um ein unselektiertes Krankengut, das heißt, dass alle möglichen klinischen und morphologischen Risikofaktoren vorhanden waren und die Analyse nicht nur das Stadium FIGO I, sondern auch die Operation bei Patientinnen mit fortgeschrittenerem Stadium einschloss. Zur Diskriminierung der stadienabhängigen Einflussfaktoren auf die Gesamt- bzw. progressionsfreien Überlebenszeiten wurden drei Subgruppen (niedriges, intermediäres und hohes Risiko) gebildet, deren Einteilung sich an den aktuellen Leitlinien orientierte. Die statistische Auswertung erfolgte durch t-Tests, Chi-Quadrat-Tests, Exact-Test n. Fisher, Mann-Whitney-U-Tests und andere. Die statistische Signifikanz wurde durch zweiseitige Signifikanzprüfungen untersucht. Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Als Testverfahren zum Vergleich der Überlebensraten wurde Log Rank angewandt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, in guter Korrelation mit den Angaben in der Literatur, in Bezug auf das Gesamtüberleben keine Prognoseverschlechterung durch den Verzicht auf eine adjuvante Radiatio.

Die Lokalrezidivrate in der Intermediären Risikogruppe betrug 5,4% (3 Fälle). Damit ergaben sich im Vergleich mit mehreren Studien trotz des Verzichts auf Radiatio gleichwertige, teils niedrigere Rezidivraten, verglichen mit einer Studie Fannings aus dem Jahre 2001, die hervorragende Heilungsraten darstellte und in der keine Lokalrezidive auftraten, jedoch eine etwas erhöhte Rate von Lokalrezidiven. Festzuhalten ist allerdings, dass die meisten lokalen Rezidive durch eine nachfolgende Brachytherapie geheilt werden, und die Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens nicht verschlechtern. Im Hinblick auf die möglichst frühe Diagnose eines Lokalrezidivs sind engmaschige klinische Nachsorgeuntersuchungen in den ersten 5 Jahren essentiell.

Die Ergebnisse der Arbeit legen nahe, im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien der Frage eines möglichen Verzichts auf eine Brachytherapie weiter nachzugehen.

7 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Aalders J, Abeler V und Kolstad P Recurrent Carcinoma of the Endometrium - histopathological study of 379 patients. [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1984. - 17. - S. 85-103.

ACOG Committee on Practice Bulletins Management of endometrial cancer, ACOG Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists [Artikel] // Obstet Gynecol. - 2005. - 106.

Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A und Toniolo P Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer [Artikel] // Ann N Y Acad Sci. - 2001. - 943. - S. 296-315.

Amant F, Moermann P und Neven P Endometrial Cancer [Artikel] // Lancet. - 2005. - 366. - S. 491-505.

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte aktualisierte Ausgabe [Bericht]. - Saarbrücken : [s.n.], 2002.

ASTEC-Study-Group Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study [Artikel] // Lancet. - 2009. - 373. - S. 125-136.

Baltzer J [et al.] Maligne Tumoren des Corpus Uteri, Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane [Buch]. - [s.l.] : Springer, 2005.

Baltzer J Operative Behandlung des Endometriumkarzinoms [Buchabschnitt] // Gynäkologische Operationen / Buchverf. Zander J und Graeff H. - Berlin - Heidelberg - New York : Springer, 1991. - 3. Auflage : Bd. IX.

Baltzer J Präneoplasien und Neoplasien des Endometriums [Buchabschnitt] // Spezielle gynäkologische Onkologie / Hrsg. Bender HG. - München : Urban & Fischer, 2001.

Barakat RR Contemporary issues in the management of endometrial cancer [Artikel] // CA Cancer J Clin. - 1998. - 48. - S. 299-314.

Ben-Shachar I, Pavelka J und Cohn DE Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial cancer [Artikel] // Obstet Gynecol. - 2005. - 105. - S. 487-492.

Berman ML [et al.] Prognosis and treatment of endometrial cancer [Artikel] // Am J Obstet Gynecol. - 1980. - 136. - S. 679-688.

Bokhman JV Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1983. - 15. - S. 10-17.

Carey MS [et al.] Systematic review of systemic therapy for advanced, recurrent metastatic endometrial carcinoma [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2006. - 101. - S. 158-167.

Case AS [et al.] A Prospective Blinded Evaluation of the Accuracy of Frozen Section for the Surgical Management of Endometrial Cancer [Artikel] // *Obstet Gynecol.* - 2006. - 108. - S. 1375-1379.

Ceccaroni M [et al.] Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer [Artikel] // *Anticancer Res.* - 2004. - 24. - S. 2073-2078.

Chan JK [et al.] Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women [Artikel] // *Obstet Gynecol.* - 2001. - 97. - S. 707-711.

Chen SS Operative Treatment in stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and/or grade 3 tumor surgically limited to the corpus uteri. No recurrence with only primary surgery. [Artikel] // *Cancer.* - 1989. - 63 (9). - S. 1843-1845.

Cirisano FD [et al.] Epidemiologic and Surgipathologic Findings of Papillary Serous and Clear Cell Endmetrial Cancnes When Compared to Endometrioid Carcinoma [Artikel] // *Gynecol Oncol.* - 1999. - 74. - S. 385-394.

Cohn DE [et al.] Should the Presence of Lymphvascular Space Involvement Be Used to Assign Patients to Adjuvant Therapy Following Hysterectomy for Unstaged Endometrial Cancer? [Artikel] // *Gynecol Oncol.* - 2002. - 87. - S. 243-246.

Cragun JM [et al.] Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer [Artikel] // *J Clin Oncol.* - 2005. - 23. - S. 3668-3675.

Creasman WT [et al.] Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study [Artikel] // *Cancer.* - 1987. - 60. - S. 2035-2041.

Creasman WT Estrogen and cancer [Artikel] // *Gynecol Oncol.* - 2002. - 86. - S. 1-9.

Creutzberg CL, van Putten WLJ und Koper PCM surgery and potopeative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial [Artikel] // *Lancet.* - 2000. - 355. - S. 1404-1411.

Dietrich CS The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC) [Artikel] // *Gynecol Oncol.* - 2006. - 99. - S. 557-563.

Eltabbakh GH [et al.] Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. [Artikel] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1997. - 38. - S. 373-380.

Eltabbakh GH [et al.] Hystectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? [Artikel] // *Gynecol Oncol.* - 2000. - 78. - S. 329-335.

Eltabbakh GH [et al.] Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma [Artikel] // *Cancer.* - 2001. - Bd. 91. - S. 378-387.

Eltabbakh GH Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma [Artikel] // *Cancer.* - 2002. - 95. - S. 1894-1901.

- Emons G und Schulz KD** Ätiologie des Endometriumkarzinoms [Buchabschnitt] // Endometrium und Hormonsubstitution / Buchverf. Römer T und Mueck AO. - Stuttgart, New York : Thieme, 1998.
- Emons G, Beckmann MW und Böing C** Endometriumkarzinom [Buchabschnitt] // Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie / Hrsg. Kaufmann M, Beckmann MW und Emons G. - München : Zuckschwerdt-Verlag , 2006.
- Emons G, Fleckenstein G und Hinney B** Hormonal interactions in endometrial cancer [Artikel] // Endocr Rel Cancer. - 2000. - 7. - S. 227-242.
- Fanning J** Long-Term Survival of Intermediate-Risk Endometrial Cancer (Stage IG3, IC, II) Treated with Full Lymphadenectomy and Brachytherapy without Teletherapy [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2001. - 82. - S. 371-374.
- Fehr MK und Fink D** Maligne Epitheliale Tumoren des Corpus uteri [Buchabschnitt] // Praxisbuch gynäkologische Onkologie / Hrsg. Petru E [et al.]. - Berlin - Heidelberg - New York : Springer, 2009. - 2. Auflage.
- Felberbaum R und Kolberg AC** Endometriumkarzinom [Buchabschnitt] // Manual Gynäkologische Onkologie / Hrsg. Friedrich M [et al.]. - Berlin - Heidelberg - New York : Springer, 2005.
- Fleming GF** Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma a GOG study. [Artikel] // J Clin Oncol. - 2004. - 22. - S. 2159–2166.
- Fung-Kee-Fung M [et al.]** [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2006. - 101. - S. 520-529.
- Gal D [et al.]** Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1991. - 42. - S. 142-145.
- Geisler JP [et al.]** What Staging Surgery Should Be Performed on Patients with Uterine Papillary Serous Carcinoma ? [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1999. - 74. - S. 465-467.
- Goldstein SR** The effect of SERMs on the endometrium [Artikel] // Ann N Y Acad Sci. - 2001. - 949. - S. 237-242.
- Grady D [et al.]** Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis [Artikel] // Obstet Gynecol. - 1995. - 85. - S. 304-313.
- Gupta JK [et al.]** Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis [Artikel] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2002. - 81. - S. 799-816.
- Hanf V, Günthert AR und Emons G** Endometrial Cancer [Artikel] // Onkologie. - 2003. - 26. - S. 429-436.
- Havrilesky LJ, Cragun JM und Calingaert B** Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2005. - 99. - S. 689-695.
- Henderson BE und Feigelson HS** Hormonal carcinogenesis [Artikel] // Carcinogenesis. - 2000. - 21. - S. 427-433.

- Hill DA und Weiss NS** Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer [Artikel] // American journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2000. - 183 : Bd. 6. - S. 1456-1461.
- Hirahatake K [et al.]** A clinical and pathologic study on para-aortic lymph-node metastasis in endometrial carcinoma [Artikel]. - 1997. - J Surg Oncol. - S. 82-87.
- Holub Z [et al.]** Laparoscopic surgery for endometrial cancer: longterm results of a multicentric study [Artikel] // Eur J Gynaecol Oncol. - 2002. - 23. - S. 305-310.
- Homesley HD** Management of endometrial cancer [Artikel] // Am J Obstet Gynecol. - 1996. - 174. - S. 529-534.
- Kelly MG** Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2004. - 95. - S. 469-473.
- Keys HM [et al.]** A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2004. - 92. - S. 744-751.
- Kilgore LC [et al.]** Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1995. - 56. - S. 29-33.
- Lawton F** The management of endometrial cancer [Artikel] // Br J Obstet Gynaecol. - 1997. - 104. - S. 127-134.
- Lindahl B, Ranstam J und Willen R** Five year survival rate in endometrial carcinoma stages I-II: influence of degree of tumour differentiation, age, myometrial invasion and DNA content [Artikel] // Br J Obstet Gynaecol. - 1994. - 101. - S. 621-625.
- Lo KW [et al.]** The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy [Artikel] // Int J Gynecol Cancer. - 2003. - 13. - S. 863-869.
- Löning T** Endometriumhyperplasie [Buchabschnitt] // Pathologie der weiblichen Genitalorgane / Buchverf. Löning T und Riethdorf L. - Berlin, Heidelberg : Springer, 2001. - Bd. III.
- Löning T, Reusch U und Thomssen C** Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms [Artikel] // Der Pathologe. - 1999. - Bd. 20. - S. 63-71.
- Look KY** Role of lymphadenectomy in management of adenocarcinoma of the endometrium [Artikel] // Eur J Gynaecol Oncol. - 2004. - 25. - S. 545-551.
- Maggi R, Lessoni A und Spina F** Adjuvant Chemotherapy versus Radiotherapy in high risk endometrial carcinoma: Results of a randomized trial [Artikel] // British Journal Cancer. - 2006. - 95. - S. 266-271.
- Magrina JF und Weaver AL** Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates [Artikel] // Eur J Gynaecol Oncol. - 2004. - 25. - S. 439-441.

Malur S [et al.] Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer – a prospective randomized trial [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2001. - Bd. 80. - S. 239–244.

Mariani A [et al.] Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2004. - 92. - S. 833-838.

Mariani A [et al.] Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? [Artikel] // Am J Obstet Gynecol. - 2000. - 182. - S. 1506-1519.

Mariani A [et al.] Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2000. - 76. - S. 348-356.

Mariani A Hematogenous dissemination in corpus cancer [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2001. - 80. - S. 233-238.

Mariani A High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2004. - 95. - S. 120-126.

Mariani A Predictors of poor Prognosis in Endometrial Cancer [Artikel] // Int J Gynecol Cancer. - 2005. - 15. - S. 402.

Mohan DS [et al.] Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1998. - 70. - S. 165-171.

National Comprehensive Cancer Centre Network NCCN Uterine Cancers. The complete library of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Conference]. - [s.l.] : www.nccn.org, 2006.

Obermair A [et al.] Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2004. - Bd. 92. - S. 789–793.

Petereit DG Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only [Artikel]. - 2000. - 10. - S. 8-14.

Pike MC [et al.] Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer [Artikel] // J Natl Cancer Inst. - 1997. - Bd. 89. - S. 1110-1116.

Podratz KC, Mariani A und Webb MJ Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer [Artikel]. - 1998. - 70. - S. 163-164.

Rackow BW und Arici A Endometrial Cancer and Fertility [Artikel] // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2006. - 18. - S. 245-252.

Randall ME, Filiaci VL und Muss H Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study [Artikel] // J Clin Oncol. - 2006. - 24. - S. 36-44.

Robert-Koch-Institut [Bericht].

Rose PG Endometrial carcinoma. Review [Artikel] // N Engl J Med. - 1996. - 335. - S. 640-649.

Ryo E [et al.] Tumor cell spillage to the vaginal cavity and vaginal stump during the surgery of endometrial carcinoma [Artikel] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2001. - 80. - S. 364-367.

Sakuragi N [et al.] Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma [Artikel] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2000. - 79. - S. 311-316.

Schauer AJ [et al.] The Sentinel Node Concept in Cancers of the Female Genitalia [Buchabschnitt] // The Sentinel Lymphnode Concept. - [s.l.] : Springer, 2005.

Schultze-Mosgau A. [et al.] Zur Prävalenz von hyperplastischen Veränderungen des Endometriums bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakrazinom vor Tamoxifentherapie [Artikel] // GebFra. - [s.l.] : Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1999. - 59. - S. 1-5.

Scribner DR Jr [et al.] Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2001. - 83. - S. 563-568.

Seago DP, Raman A und Lele S Potential benefit of lymphadenectomy for the treatment of node-negative locally advanced uterine cancers [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2001. - 83. - S. 282-285.

Shaeffer DT und Randall ME Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma [Artikel] // The Oncologist. - 2005. - 10. - S. 623-631.

Susini T [et al.] Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2005. - 96. - S. 362-367.

Sutton G Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. [Artikel] // Gynecol Oncol. - 2006. - 100. - S. 349-354.

Takehima N [et al.] Ovarian metastasis in endometrial carcinoma [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1998. - 70. - S. 183-187.

Tavassoli FA und Devilee P Tumours of the uterine corpus [Buchabschnitt] // WHO Classification of tumours: Tumours of the breast and female genital organs. - [s.l.] : IARC Press, Lyon, 2003.

Thigpen JT, Brady MF und Alvarez RD Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group [Artikel] // J Clin Oncol. - 1999. - 17(6). - S. 1736-1744.

Vaidya AP Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel [Artikel] // Int J Gynecol Cancer. - 2006. - 16. - S. 267-272.

van Leeuwen FE und Rookus MA The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovarian and endometrial cancer [Artikel] // Eur J Cancer Clin Oncol. - 1989. - 25. - S. 1961-1972.

Vergote IB [et al.] A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer [Artikel] // Cancer. - 1989. - 64. - S. 1011-1016.

Vergote IB Adjuvante postoperative Behandlung des Endometriumkarzinoms [Artikel] // Gynäkologe. - 1994. - 27. - S. 84-88.

Wallwiener [Buchabschnitt] // Atlas der gynäkologischen Operationen / Hrsg. Wallwiener D [et al.]. - [s.l.] : Thieme, 2009.

Yenen MC [et al.] Pelvic-paraaortic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study [Artikel] // Eur J Gynaecol Oncol. - 2003. - 24. - S. 327-329.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

<i>Tabelle 1. Chirurgische (intraoperative) und pathologische Tumorklassifikation</i>	9
<i>Tabelle 2. Klinische (prätherapeutische) Tumorklassifikation (nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung)</i>	10
<i>Tabelle 3. Nachsorgeempfehlungen</i>	15
<i>Tabelle 4. Peri- und Postoperative Komplikationen</i>	37
<i>Tabelle 5. Mortalität in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen</i>	38
<i>Tabelle 6. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines auffälligen Tastbefundes</i>	41
<i>Tabelle 7. Erhobene Tastbefunde</i>	43
<i>Tabelle 8. Mortalität in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen LNE</i>	45
<i>Tabelle 9. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Zervix</i>	47
<i>Tabelle 10. Mortalität mit vs. ohne Karzinomübergang auf die Serosa des kleinen Beckens</i>	48
<i>Tabelle 11. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße</i>	50
<i>Tabelle 12. Mortalität in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp</i>	52
<i>Tabelle 13. Mortalität in Abhängigkeit vom T-Stadium</i>	54
<i>Tabelle 14. Mortalität in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE</i>	55
<i>Tabelle 15. Mortalität in Abhängigkeit von Fernmetastasen</i>	56
<i>Tabelle 16. Mortalität in Abhängigkeit vom Grading</i>	57
<i>Tabelle 17. Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß</i>	58
<i>Tabelle 18. Mortalität bei unterschiedlichem FIGO-Stadium (gruppiert)</i>	60
<i>Tabelle 19. Rezidivhäufigkeiten</i>	61
<i>Tabelle 20. Beobachtungszeitraum</i>	62
<i>Tabelle 21. Zeitdauer bis Rezidiveintritt</i>	62
<i>Tabelle 22. Zeit bis Rezidiv bei Überlebenden vs. Verstorbenen</i>	63
<i>Tabelle 23. Alter bei Diagnose mit vs. ohne späterem Rezidiv</i>	64
<i>Tabelle 24. Gewicht mit vs. Ohne späterem Rezidiv</i>	65
<i>Tabelle 25. Rezidiv bei verschiedenen histologischen Typen</i>	67
<i>Tabelle 26. Rezidiv mit vs. ohne Einbruch in die Lymphgefäße</i>	69
<i>Tabelle 27. Rezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium</i>	70
<i>Tabelle 28. Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE</i>	71
<i>Tabelle 29. Rezidive in Abhängigkeit vom Grading</i>	72
<i>Tabelle 30. Rezidive bei unterschiedlichem Resektionsausmaß</i>	74
<i>Tabelle 31. Rezidive bei unterschiedlichem FIGO-Stadium</i>	75
<i>Tabelle 32. Gesamtmortalität</i>	77
<i>Tabelle 33. Mittelwerte für die Überlebenszeit</i>	77
<i>Tabelle 34. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Niedriges Risiko</i>	79
<i>Tabelle 35. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Intermediäres Risiko</i>	79
<i>Tabelle 36. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Hohes Risiko</i>	80
<i>Tabelle 37. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Niedriges Risiko</i>	81
<i>Tabelle 38. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Intermediäres Risiko</i>	81
<i>Tabelle 39. Mittlere Dauer bis Ereignis Tod in Jahren/Hohes Risiko</i>	82
<i>Tabelle 40. Mittlere Dauer bis Ereignis Rezidiv in Jahren/Intermediäres Risiko, bereinigt</i>	83

<i>Abbildung 1. Erweiterte Hysterektomie nach FIGO-Stadien</i>	22
<i>Abbildung 2. Anzahl der durchgeführten Lymphonodektomien</i>	23
<i>Abbildung 3. Gestagentherapie in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Lymphknotenstatus</i>	24
<i>Abbildung 4. Art der durchgeführten Strahlentherapie</i>	24
<i>Abbildung 5. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung</i>	25
<i>Abbildung 6. Häufigkeitsverteilung der Parität</i>	26
<i>Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Eintritt der Menopause</i>	27
<i>Abbildung 8. Häufigkeitsverteilung des Vorliegens eines Typ II-Diabetes</i>	28
<i>Abbildung 9. Mittelwert des BMI (Body-Mass-Index)</i>	29
<i>Abbildung 10. Häufigkeitsverteilung des Vorliegens eines Hypertonus</i>	30
<i>Abbildung 11. Häufigkeitsverteilung der FIGO-Stadien in absoluten Zahlen</i>	32
<i>Abbildung 12. Häufigkeitsverteilung des Grading</i>	32
<i>Abbildung 13. Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen</i>	34
<i>Abbildung 14. Sonographiebefund in Abhängigkeit einer Postmenopausenblutung</i>	35
<i>Abbildung 15. Mortalität in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen</i>	38
<i>Abbildung 16. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Diabetes</i>	40
<i>Abbildung 17. Mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines auffälligen Tastbefundes</i>	41
<i>Abbildung 18. Mortalität in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen LNE</i>	45
<i>Abbildung 19. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Zervix</i>	46
<i>Abbildung 20. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomübergang auf die Beckenserosa</i>	48
<i>Abbildung 21. Mortalität in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße</i>	49
<i>Abbildung 22. Mortalität in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp</i>	51
<i>Abbildung 23. Mortalität in Abhängigkeit vom T-Stadium</i>	53
<i>Abbildung 24. Mortalität in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE</i>	55
<i>Abbildung 25. Mortalität in Abhängigkeit von Fernmetastasen</i>	56
<i>Abbildung 26. Mortalität in Abhängigkeit vom Grading</i>	57
<i>Abbildung 27. Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß</i>	58
<i>Abbildung 28. Mortalität in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium</i>	59
<i>Abbildung 29. Mortalität mit vs. ohne Rezidiv</i>	61
<i>Abbildung 30. Alter bei Diagnose mit vs. Ohne späterem Rezidiv</i>	64
<i>Abbildung 31. Rezidive bei versch. histologischen Typen</i>	66
<i>Abbildung 32. Rezidive in Abhängigkeit vom Karzinomeinbruch in Lymphgefäße</i>	68
<i>Abbildung 33. Rezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium</i>	70
<i>Abbildung 34. Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall/LNE</i>	71
<i>Abbildung 35. Rezidive in Abhängigkeit vom Grading</i>	72
<i>Abbildung 36. Rezidive bei unterschiedlichem Resektionsausmaß</i>	74
<i>Abbildung 37. Rezidive bei verschiedenem FIGO-Stadium</i>	75
<i>Abbildung 38. Gesamtmortalität (Kaplan-Meier)</i>	77
<i>Abbildung 39. Rezidive in den 3 Risikogruppen</i>	78
<i>Abbildung 40. Mortalität in den 3 Risikogruppen</i>	80
<i>Abbildung 41. Rezidivrisiko Intermediäres Risiko, bereinigt</i>	82

8 Anhang

Datenerfassungsbogen

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:.....
Laufende Nr.:.....

Journalnummer:.....
Histologienummer:.....
Gynäkologe:.....

1. Anamnese:

Alter – Menarche:___
Anzahl Geburten:___
Alter – Menopause:___
Alter bei Diagnose:___

Schlüssel

0=nein
1=ja

2. Hormonmedikation (bei Diagnose):

Gestagene:___	wenn ja, seit wann:.....	bis wann:.....
Östrogene:___	wenn ja, seit wann:.....	bis wann:.....
Antiöstrogene:___	wenn ja, seit wann:.....	bis wann:.....

3. Abdominale Voroperationen (außer Gyn-Op):___

Wenn ja, welche?

4. Behandlungsbedürftige Leiden/Nebenerkrankungen

Gewicht:___	Größe:___
BMI:___	Adipositas:___
Diabetes mellitus:___	KHK/Herzinsuffizienz:___
Hypertonie___	wenn ja, welche:.....
Andere Karzinome:___	
Gynäkologische Voroperationen:___	

5. Aktuelle Symptomatik:

Postmenopausenblutung:___
Sonographie auffällig:___
Diagnose durch Symptomatik:___
Vorsorgeuntersuchung:___

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:

Vorname:

6.Klinischer Befund:

Tastbefund:___

Uterus:___

Adnexe:___

falls auffällig, weshalb:

<u>Schlüssel</u> 0=unauffällig 1=auffällig
--

7.Präoperativ:

Abrasio:___ Datum:___

USL:___

Histologie:___

Hysteroskopie:___

falls ja, suspekt:___

NMR:___

falls ja, suspekt:___

Computertomographie:___

falls ja, suspekt:___

i.v.-Pyelographie:___

falls ja, suspekt:___

Vaginalsonographie:___

falls ja, suspekt:___

Cystoskopie:___

falls ja, suspekt:___

Rektoskopie:___

falls ja, suspekt:___

Tumormarker:___

falls ja, suspekt:___

Andere:___

falls ja, suspekt:___

Oberbauchsonographie:___

falls ja, suspekt:___

Rö-Thorax:___

falls ja, suspekt:___

Mammographie:___

falls ja, suspekt:___

<u>Schlüssel</u> 0=nein 1=ja

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:

Vorname:

8.Operation: __

Operateur: _____

Operationsdatum: __

Operationssitus auffällig: __

Verdacht auf Metastasen: __

Schlüssel

0=nein

1=ja

-Art der Operation

Hysterektomie: __

Erweiterte Hysterektomie (Wertheim-Meigs): __

Adnexektomie: __

Lymphonodektomie pelvin: __

Lymphonodektomie paraaortal: __

Scheidenresektion: __

Netzresektion: __

Zusatzoperation: __ falls ja, welche:

Schlüssel

0=nein

1=ja

Makroskopie Operationsmaterial/Situs

-Überschreitung Corpus uteri: __

-Karzinomübergang auf Zervix: __

-Karzinomübergang auf die Scheide: __

Karzinomübergang auf Serosa des kleinen Beckens: __

Adnexbefall: __

Karzinomübergang auf Blase: __

Karzinomübergang auf den Darm:

Adnexbefall:

1=Tube links

2=Ovar links

3=Tube rechts

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:
Vorname:

9. Mikroskopie Operationsmaterial: __

Schlüssel

- 1=endometrioides Adeno-Karzinom
- 1a=glandulär,glandulär-papillär
- 1b=sekretorisch
- 1c=solid
- 1d=adenokankroid
- 1e=adenosquamös
- 2=mucoepidermoides Adeno-Karzinom
- 3=mucinöses Adeno-Karzinom

10. Tumorwachstum: __

10a. Tumorlokalisation __

Schlüssel

- 1=endophytisch
- 2=exophytisch

11. Invasionstiefe: __

Myometriumdicke: __

Tumordicke: __

Tumorgröße: __

Schlüssel

- 1=Fundus
- 2=Tubenwinkel

Schlüssel

- 1=auf die Schleimhaut beschränkt
- 2=Inneres Drittel
- 3=Mittleres Drittel

12. Einbruch:

Lymphgefäße: __

Blutgefäße: __

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:

Vorname:

13. Karzinombefall

Zervix:___

parametranes Gewebe:___

Scheide:___

metastatischer Befall Adnexe:___

metastatischer Befall Lymphknoten pelvin:___

befallene/entfernte Lymphknoten: Links:_____ Rechts:_____

metastatischer Befall paraaortaler LK:

befallene/entfernte Lymphknoten: Links:_____ Rechts:_____

14. Staging und Grading/FIGO-Stadium

pT: pN: M: G:

Resektionsausmaß:___

FIGO-Stadium(nach HE):___ FIGO-Stadium(alt, ohneHE):___

15. Rezeptoren:

Östrogen:_____

Progesteron:_____

16. Komplikationen

intraoperativ:___

postoperativ:___

wenn ja, welche:

17. Weitere Therapie:___

Radiatio geplant:___

Hormontherapie:___

Andere:___

wenn ja, welche:_____

Schlüssel

0=nein

1=ja

1=R0

2=R1

3=R2

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:
Vorname:

18. Strahlentherapie:

Nachbestrahlung:___

Scheide Afterloading:___

Scheidenlänge:___

bestrahlte Scheidenlänge:___

Gesamtdosis Afterloading:___

Zahl der Einzelfraktionen Afterloading:___

- Perkutanbestrahlung

Dosis homogene Beckenbestrahlung:___

Dosis Parametrien:___

Zahl der Bestrahlungen pro Woche:___

Behandlungserfolg nach Strahlentherapie: (1=NED;2=CR;3=PR;4=SD;5=Progression)

Schlüssel

0=nein

1=ja

19. Verlaufsbeobachtung:

Letzte Untersuchung:___

- in unserer Klinik___
- beim niedergelassenen Frauenarzt___

Befinden:

20. Aus der Beobachtung verloren

Falls verstorben:___

Todesdatum:_____

An Karzinom verstorben:___

Falls nein, welche Todesursache:

Patientinnen mit operiertem Endometriumkarzinom 1990-2000

Name:

Vorname:

21. Rezidiv

klinischer Verdacht:___

lokal Scheidenabschluß:___

Scheide, z.B. suburethral:___

Beckenrezidiv:___

Beckenrezidiv mit Scheidenbefall:___

Schlüssel

0=nein

1=ja

22. Fernmetastasen

Abdomen:___

Leber:___

Lunge:___

ZNS:___

Knochen:___

Histologische Sicherung:___

Weitere Behandlung:___

Wenn ja, welche:

23. Behandlungserfolg:___

Schlüssel

1=NED

2=CR

3=PR

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. J. Baltzer, ehemaliger Direktor der Frauenklinik am Klinikum Krefeld, sowohl für die freundliche Überlassung des Themas, als auch für seine unermüdliche Unterstützung und Motivation, ohne die die Fertigstellung der Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Friedrich, Direktor der Frauenklinik am Klinikum Krefeld, für die Bereitschaft zur Weiterbetreuung der Dissertation und das Engagement, welches zur Durchführung des Promotionsvorhabens erforderlich war.

Frau Dr. med. T. Kottmann danke ich für die Hilfe bei einem Teil der statistischen Auswertungen.

Meinem Vater und Praxiskollegen bin ich sehr dankbar für den moralischen Beistand und die Rücksichtnahme in Bezug auf den zeitlichen Aufwand, der für die Fertigstellung der Arbeit erforderlich war.

Meiner Frau Andrea danke ich besonders für Ihr Verständnis, die Unterstützung und den Zuspruch, ohne den die Arbeit nicht hätte fertig gestellt werden können.

10 Lebenslauf

Lebenslauf

Name: Axel Burggraf

Geburtsdatum: 27.06.1972

Geburtsort: Solingen

Familienstand: verheiratet seit 4.5.2001 mit Andrea Burggraf, geb. Köster
Tochter Annabelle, geb. 25.04.2003 in Kevelaer,
Tochter Amelie, geb. 08.06.2007 in Geldern

Konfession: römisch-katholisch

Eltern: Dr. med. Klaus Burggraf, Facharzt für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Barbara Burggraf, geb. Hoolmans

Geschwister: Anke Burggraf, Fachärztin f. Frauenheilkunde und Geburts-
hilfe

Schulbildung: Abitur 20.06.1991, Kardinal-von-Galen-Gymnasium Kevelaer

Wehrdienst: 12 Monate Grundwehrdienst bis WS 1992

Studium: Humanmedizin WS 1992 Ruhr- Universität- Bochum
3. Staatsexamen/ärztliche Prüfung 09.11.1998

beruflicher

Werdegang: 01.12.1998-31.05.2000 Arzt im Praktikum Universitäts-
frauenklinik Herne
01.06.2000-30.11.2000 Assistenzarzt Universitäts-
frauenklinik Herne
15.12.2000-31.03.2004 Assistenzarzt Marienhospital Ke-
velaer, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

01.04.2004 angestellter Arzt in der Frauenarztpraxis Dr.
Burggraf Kevelaer

27.05.2004 Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe

Seit 2005 Gemeinschaftspraxis Dr. med. Klaus Burggraf/ Axel
Burggraf