

Aus dem Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Stellenwert und Prognose der Lymphadenektomie beim
Endometriumkarzinom im Stadium IB: eine vergleichende
Analyse von low-grade und high-grade Patientinnen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dunja Hassas

2020

|

Aus dem Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Stellenwert und Prognose der Lymphadenektomie beim
Endometriumkarzinom im Stadium IB: eine vergleichende
Analyse von low-grade und high-grade Patientinnen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dunja Hassas

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Theol. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Endometriumkarzinom.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Risikofaktoren.....	1
1.1.3	Histologie und Stadieneinteilung.....	3
1.1.4	Leitsymptome und Diagnostik.....	5
1.2	Therapie des Endometriumkarzinoms.....	5
1.2.1	Operative Therapie.....	8
1.2.2	Adjuvante Strahlentherapie.....	10
1.2.3	Adjuvante Chemotherapie.....	10
1.3	Lymphadenektomie.....	11
1.3.1	Anatomische Situation.....	11
1.3.2	Operative Vorgehensweise.....	11
1.3.3	Therapeutischer Wert der Lymphadenektomie.....	12
1.4	Prognose des Endometriumkarzinoms.....	12
1.4.1	Histopathologische Prognosefaktoren.....	13
1.4.2	Therapieabhängige Prognosefaktoren.....	15
1.4.3	Lebensqualität.....	15
1.5	Problemstellung.....	16
1.6	Ziel der Studie.....	17
2	Patienten und Methoden.....	18
2.1	Tumorzentrum Regensburg.....	18
2.2	Studienpopulation.....	18
2.3	Datenerhebung.....	19
2.3.1	Angaben zum Endometriumkarzinom.....	19
2.3.2	Angaben zur Primärtherapie.....	20
2.3.3	Angaben für Outcome-Analysen.....	20
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.5	Pseudonymisierung.....	22
2.6	Statistische Datenanalyse.....	22
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Demografische Beschreibung der Studienpopulation.....	24

3.1.1	Pathologische Einteilung.....	25
3.1.2	Lymphknotenbefall	28
3.1.3	Therapieformen	30
3.1.3.1	Operative Eingriffe	30
3.1.3.2	Chemotherapie und Hormontherapie.....	35
3.1.3.3	Strahlentherapie	35
3.1.4	Rezidive.....	37
3.1.5	Todesursachen	39
3.2	Überlebensraten	40
3.2.1	Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Einteilung	40
3.2.2	Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	41
3.2.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenuntersuchung im Gesamtkollektiv	42
3.2.4	Gesamtüberleben nach der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei low-grade-Patientinnen	48
3.2.5	Gesamtüberleben nach der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei high-grade-Patientinnen	52
3.3	Rezidivfreies Überleben	55
3.3.1	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Einteilung ..	55
3.3.2	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie.....	56
3.3.3	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenuntersuchung im Gesamtkollektiv	57
3.3.4	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der untersuchten Lymphknoten getrennt für low-grade und high-grade Patientinnen	58
3.3.5	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten im Gesamtkollektiv	61
3.3.6	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten getrennt für low-grade und high-grade Patientinnen.....	64
4	Diskussion.....	70
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur	70
4.2	Stärken und Schwächen der Studie	75
4.3	Schlussfolgerung	75
5	Zusammenfassung.....	77
6	Abbildungsverzeichnis.....	79

7	Tabellenverzeichnis	82
8	Literaturverzeichnis	85
9	Wissenschaftliche Publikation	92
10	Danksagung	93

1 Einleitung

1.1 Das Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist eine bösartige Neubildung der Gebärmutter Schleimhaut. Häufig verwendete Synonyme sind Uterus- oder Korpuskarzinom. Das Endometriumkarzinom stellt die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste der weiblichen Genitalorgane dar und weist mit einer durchschnittlichen Überlebensrate von 80% eine vergleichsweise günstige Prognose auf. Obwohl sich in den letzten Jahrzehnten im Bereich der Krebstherapie, Früherkennung und Prävention viel getan hat, ist es dennoch erstaunlich, dass die absolute Zahl an Neuerkrankungen und auch die Sterberate seit 1998 annähernd konstant geblieben sind (Kiechle & Schlag, 2017).

Im Rahmen dieser Dissertation sollen in einer großen Kohortenstudie an Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium IB die Bedeutung der Lymphadenektomie, also der operativen Entfernung der Lymphknoten im Rahmen der Tumoresektion, für den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose präzise erfasst und daraus Schlussfolgerungen für eine eventuelle Adaptation der Leitlinien zur Therapie des Korpuskarzinoms abgeleitet und diskutiert werden.

1.1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken weltweit 142.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom, davon etwa 11.000 allein in Deutschland. In Nordamerika und Westeuropa tritt das Korpuskarzinom mit einer altersstandardisierten Inzidenz zwischen 9,9 und 15,0 pro 100.000 Frauen auf. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter; am häufigsten wird das Endometriumkarzinom zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr diagnostiziert. Weltweit versterben jährlich 42.000 Patientinnen am Korpuskarzinom; das sind knapp 2% aller krebisbedingten Todesfälle von Frauen. Das mittlere 5-Jahres-Überleben wird in Deutschland mit 80% angegeben (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010; Kiechle & Schlag, 2017).

1.1.2 Risikofaktoren

Zu den gesicherten Risikofaktoren für das Entstehen eines Endometriumkarzinoms zählen eine langfristige Einnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz, eine Hormontherapie mit

einer weniger als 12 Tage pro Monat anhaltenden Gestagen-Medikation, ein metabolisches Syndrom in Verbindung mit einem BMI > 25, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarial-Syndrom, eine späte Menopause, Geburtslosigkeit, ein Mammakarzinom in der Eigenanamnese, hohe Estradiolserumkonzentrationen, eine Tamoxifen-Therapie und das Lynch-Syndrom (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

Genomweite Assoziationsstudien an tausenden Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und zehntausenden Kontrollen konnten sieben Genorte identifizieren, die statistisch hochsignifikant mit dem Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, einhergingen (Abbildung 1): 15q21 (im Genort *CYP19A1*), 17q12 (im Gen *HNF1B*), 13q22.1 (in der Nähe des Gens *KLF5*), 6q22.31 (in der Nähe der Genorte *HEY2* und *NCOA7*), 8q24.21 (in der Telomer-Region zum Genort *MYC*), 15q15.1 (im Gen *EIF2AK4*, der in der Nähe zum Genort *BMF* liegt) und 14q32.33 (im Genort *AKT1*, nahe *SIVA1*) (Painter et al., 2015; Cheng et al., 2016).

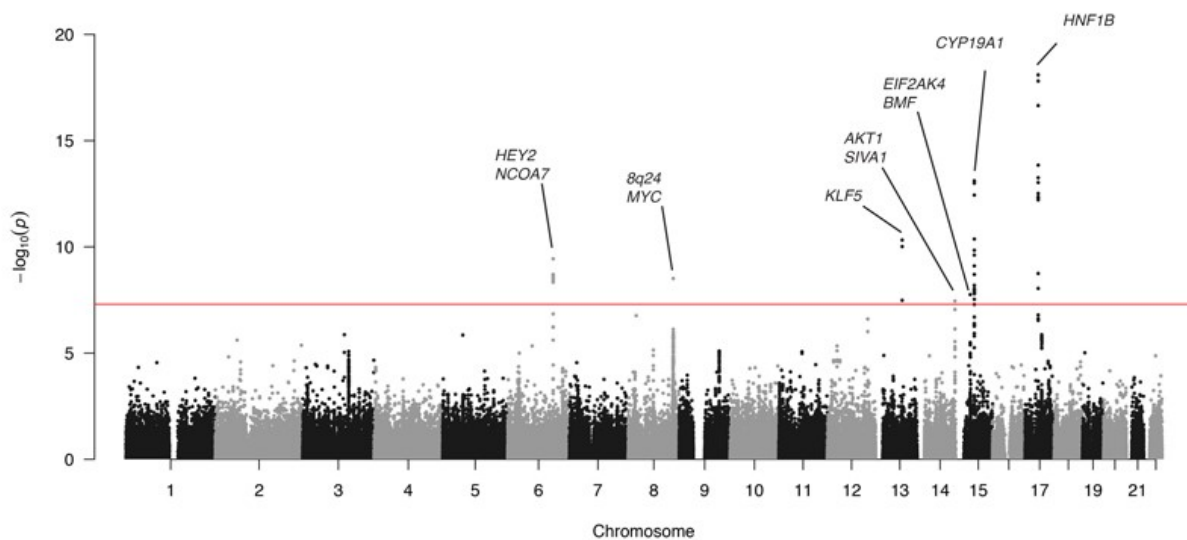


Abbildung 1: Manhattan Plot einer Meta-Analyse zum Endometriumkarzinom. Auf der Abszisse sind die Genregionen auf den 22 autosomalen Chromosomen aufgetragen. Auf der Ordinate finden sich die negativ dekadisch logarithmisch transformierten p-Werte einer multiplen Regressionsanalyse mit der Präsenz eines Endometriumkarzinoms als abhängige Variable und den untersuchten Polymorphismen als Einflussfaktoren. Jeder Punkt entspricht einem p-Wert der Regressionsanalyse. Jene sieben Genorte, welche nach Korrektur auf multiples Testen noch statistisch signifikante Assoziationen mit der Entstehung eines Korpuskarzinoms aufwiesen, wurden hervorgehoben. Quelle der Abbildung: (Cheng et al., 2016).

1.1.3 Histologie und Stadieneinteilung

Endometriumkarzinome werden in östrogenabhängige (Typ-I-Karzinome) und östrogenunabhängige Karzinome (Typ-II-Karzinom) klassifiziert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010). Adenokarzinome stellen mit 80% der Fälle histologisch den häufigsten Typ der Endometriumkarzinome dar (Kiechle & Schlag, 2017) (Abbildung 2). Seröse und klarzellige hormonunabhängige Karzinome und Plattenepithelkarzinome können in 15% der betroffenen Patientinnen diagnostiziert werden (Kiechle & Schlag, 2017). Fünf Prozent der Fälle können auf Mutationen in Genen, welche das Lynch-Syndrom verursachen (HNPCC-Syndrom), zurückgeführt werden. Der Grad der Entartung der Krebszellen wird mit G1 (hochdifferenziert) bis G3 (entdifferenziert) angegeben (Krams et al., 2013).

Analysen des The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network identifizierten vier molekulare Subtypen von Endometriumkarzinomen, die sich durch ihre Mutationslast diversifizieren ließen (Cancer Genome Atlas Research et al., 2013).

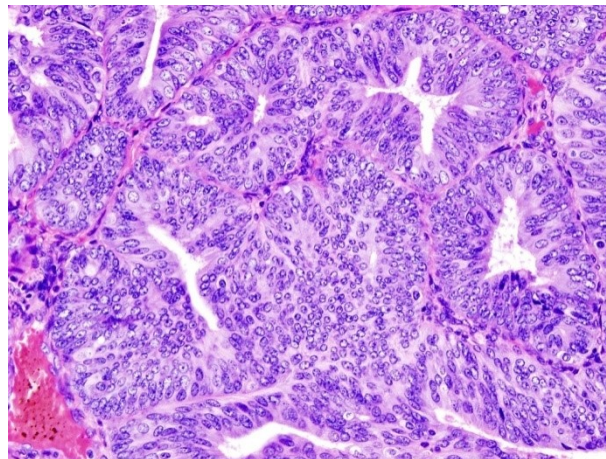


Abbildung 2: Histopathologische Darstellung eines endometrioiden Adenokarzinoms nach Hematoxylin-Eosin-Färbung. Quelle der Abbildung: (KGH, 2005)

Seit 1988 wird die FIGO- (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Klassifikation für die operative Stadieneinteilung verwendet (Mittal et al., 1988) (Tabelle 1). Das Staging setzt eine Exploration des Abdomens mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie in den FIGO-Stadien I und II voraus (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010; Steiner, 2017).

Tumoren mit niedrigem Ausbreitungsrisiko sind die sogenannten Niedrigrisiko-Endometriumkarzinome in einem frühen Stadium (endometrioides Adenokarzinom, Typ I Endometriumkarzinom, G1 oder G2, myometrane Infiltration unter 50% ohne Nachweis einer Lymphgefäßinvasion) (Runnebaum, 2017).

Ein Tumor mit erhöhtem Metastasierungs- bzw. Rezidivrisiko wird als „intermediate–high risk“ klassifiziert. Zu den Kriterien für ein mittleres–hohes Risiko zählen: Stadium > FIGO I, G3-Tumoren (>pT1a), eine nichtendometroide Histologie (z. B. serös oder klarzellig) und eine Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa (Kimmig et al., 2017).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms. Quelle der Tabelle: (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010)

TNM	FIGO	Beschreibung
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0		Kein Anhalt für Primärtumor.
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri.
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums.
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus.
T2a	IIA	Lediglich endozervikaler Drüsenbefall.
T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix.
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in T3a, b, N1 bzw. FIGO IIIA, B, C beschrieben.
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung.
T3b	IIIB	Vaginalbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen).
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten.
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut.
M1	IVB	Fernmetastasen

1.1.4 Leitsymptome und Diagnostik

Als Leitsymptom des Endometriumkarzinoms gilt die postmenopausale uterine Blutung. Auch irreguläre Blutungen bei prämenopausalen Frauen gelten als verdächtig (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

Zur Abklärung postmenopausaler Blutungen und Blutungsanomalien bei prämenopausalen Frauen mit einem der im Kapitel 1.1.2 genannten Risikofaktoren werden die folgenden Kontrollen empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010):

- Gynäkologische Untersuchung zur Abklärung, ob die Blutung aus dem Uterus kommt und ob das Karzinom über den Uterus hinaus ausgedehnt ist.
- Transvaginale Sonografie zur Beurteilung des Endometriums und zum Ausschluss anderer pathologischer Prozesse im Bereich des Beckens (Ovarialtumor, Tubenprozess).
- Bei postmenopausalen Patientinnen mit uteriner Blutung gilt eine einfache Endometriumdicke > 20 mm als suspekt. Bei postmenopausalen Patientinnen mit einer Hormontherapie (einschließlich SERM-Therapie) und bei prämenopausalen Patientinnen ist die alleinige Messung der Endometriumdicke diagnostisch nicht verwertbar.
- Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio. Bei klinisch eindeutigem Karzinom kann auf die Hysteroskopie verzichtet werden.

Für die operative Therapie ist eine Differenzierung zwischen Stadium IA und IB von großem Interesse. Im Stadium IA G1-G2 ist eine systematische Entfernung der Lymphknoten nicht indiziert und daher wäre es wünschenswert, wenn die diagnostischen Verfahren hier eine klare Identifikation ermöglichen würden. Die transvaginale Sonografie ist nicht in der Lage, auch nicht unter dem Hinzuziehen von ergänzenden Techniken wie Kontrastmittel, 3-D-Verfahren oder Gefäßdarstellung, eine sichere präoperative Diversifizierung der beiden Stadien T1a und T1b zu ermöglichen (Steiner, 2017).

1.2 Therapie des Endometriumkarzinoms

Das Korpuskarzinom ist vielfach mit kardiovaskulären Erkrankungen, Übergewicht, Diabetes mellitus und Bluthochdruck sowie anderen perioperativen Risikofaktoren vergesellschaftet,

sodass bei der Therapieplanung vielschichtige Aspekte berücksichtigt werden müssen. Die klinische Untersuchung sollte interdisziplinär gynäkologisch, anästhesiologisch und ggf. internistisch gestaltet werden, um das Standardtherapiekonzept an den individuellen Zustand der oft älteren Patientinnen anzupassen (Runnebaum, 2017).

Ein Überblick über das aktuelle Standardtherapiekonzept des Endometriumkarzinoms im Primärfall findet sich in Abbildung 3.

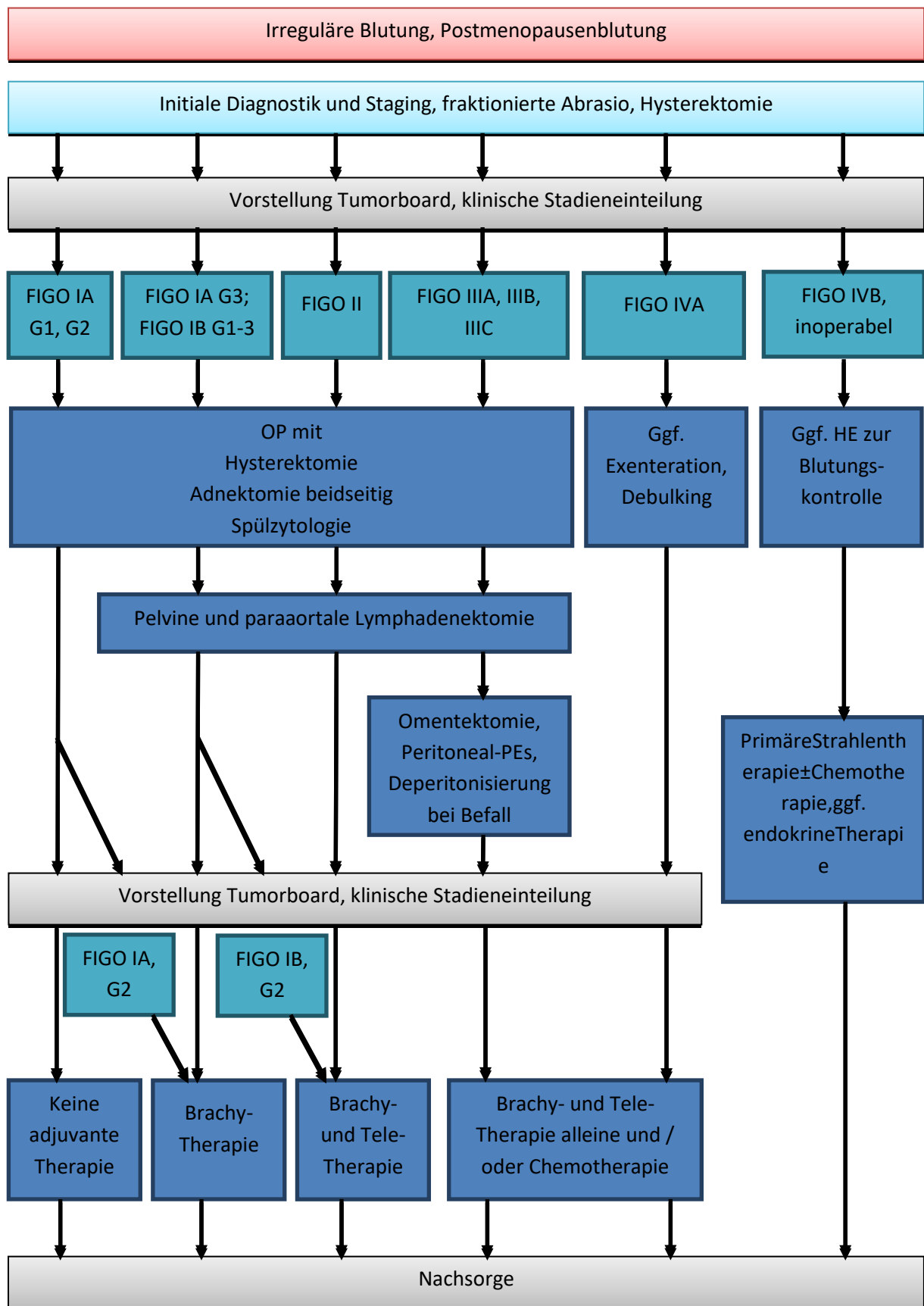


Abbildung 3: Therapie des Endometriumkarzinoms im Primärfall. Abbildung modifiziert nach (Brams & Kiechle, 2017)

1.2.1 Operative Therapie

Das chirurgische Behandlungsregime orientiert sich beim Endometriumkarzinom an dem Tumorstadium, dem Risiko des spezifischen Tumorsubtyps, andere Gewebe als das Endometrium zu infiltrieren sowie nach dem Allgemeinzustand der Patientin (Tabelle 2). Etwa 80% der Endometriumkarzinome werden im Stadium I mit einem Fünfjahresüberleben von über 90% therapiert (Runnebaum, 2017).

Für die Therapieentscheidung ist wichtig, ob der diagnostizierte Tumor auf ein geringes („low risk“) oder ein erhöhtes Metastasierungs- bzw. Rezidivrisiko („intermediate-high risk“) hinweist. Die Niedrigrisiko-Endometriumkarzinome können durch eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie ohne partielle Kolpektomie ausreichend therapiert werden (Runnebaum, 2017). Patientinnen mit Niedrigrisiko-Endometriumkarzinom haben bei Primärdiagnose eine exzellente Prognose (Runnebaum, 2017).

Tabelle 2: Risikogruppen für die Wahl der operativen Therapie. Tabelle adaptiert und modifiziert nach (Colombo et al., 2016; Runnebaum, 2017)

Risikogruppe	Beschreibung
Niedrigrisiko	Stadium IA, endometroid (<50% Myometriuminfiltration), G1/2, L0
Mittleres Risiko	Stadium I B (≥50% Myometriuminfiltration), endometroid, G1/2, L0
Erhöhtes mittleres Risiko	1) Stadium I A, endometroid, G3, L0 oder 1
	2) Stadium I A/B, endometroid, G1/2, L1
Hohes Risiko	1) Stadium I B, endometroid, G3, L1
	2) Stadium II
	3) Stadium III, endometroid
	4) Nichtendometroid (serös, klarzellig, undifferenziert, Karzinosarkom)
Fortgeschritten	Stadium IV A Für adjuvante Therapie: Stadium III mit Tumorrest nach Operation
Metastasiert	Stadium IV B

In Bezug auf die Therapie ist bei steigendem Risiko für lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen zu berücksichtigen, dass der Tumor potenziell in der Lage ist, sich lymphogen oder hämatogen auszubreiten. Hierbei ist die operative Therapie – ebenso wie die Strahlentherapie – darauf gerichtet, das lokale und das lokoregionäre Rezidiv zu verhindern (Kimmig et al., 2017).

Auf der ersten gemeinsamen Tagung der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO), der Europäischen Gesellschaft für Strahlentherapie und Onkologie (ESTRO) und der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (ESGO) wurden die Empfehlungen zur risikoabhängigen operativen Therapie des Endometriumkarzinoms entwickelt (Colombo et al., 2016). Aus diesen Empfehlungen, den Leitlinien der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.) und DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010) und aktuellen Berichten in der Zeitschrift „Der Onkologe“ (Brams & Kiechle, 2017; Kimmig et al., 2017; Runnebaum, 2017) wurde der folgende Konsensus extrahiert:

Als effektivste Therapie hat sich die laparoskopische totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie oder mit Ovarerhalt bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Typ I Endometriumkarzinom erwiesen. Patientinnen mit einer Mutation in den für Brustkrebs verantwortlichen *BRCA*-Genorten oder mit Lynch-Syndrom sind vom Erhalt der Ovarien ausgeschlossen. Bei älteren, multimorbiden Patientinnen sollte vor der Tumorresektion eine ausreichende körperliche Leistungsfähigkeit hergestellt werden. Bei Patientinnen mit mittlerem Risiko (pT1a G3 L0/L1 oder pT1b) ist zusätzlich zur totalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie eine systematische Lymphadenektomie (pelvin, paraaortal, inframesenterial und infrarenal) sinnvoll. Die Hochrisikokarzinome werden gleichermaßen operiert, bei seröser Histologie erfolgt zusätzlich die Omentektomie. Die radikale Hysterektomie ist bei Typ I FIGO II nicht unbedingt erforderlich, sondern nur bei Verdacht auf einen Befall des Parametriums. Die Parametrienresektion (radikale, nervenerhaltende Hysterektomie) erfolgt, wenn dadurch tumorfreie Resektionsränder erreicht werden können. Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (FIGO III, IV) wird durch operatives Staging mit makroskopischer Komplettresektion und systematischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

1.2.2 Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Strahlentherapie erbrachte beim „intermediate–high risk“ Endometriumkarzinom in großen klinischen Studien keinen Überlebensvorteil (Keys et al., 2004; Nout et al., 2010) und sollte daher nur individuell und aufgrund der assoziierten Toxizität streng indiziert werden (Kimmig et al., 2017). Die derzeit aktuellste Meta-Analyse zur Rolle der adjuvanten Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom zeigte, dass eine adjuvante externe Bestrahlung das lokoregionäre Rezidivrisiko zwar senken konnte, daraus jedoch keine signifikante Verbesserung des Überlebens resultierte. Gleichzeitig ging die Strahlentherapie mit einer klinisch und statistisch signifikanten Morbidität und einer reduzierten Lebensqualität einher (Kong et al., 2012). Zur Prävention eines isolierten vaginalen Rezidivs erscheint die alleinige Brachytherapie bei einer wesentlich geringeren Toxizität geeignet, jedoch zeigte auch diese keine Verbesserung des Gesamtüberlebens (Creutzberg & Nout, 2011).

1.2.3 Adjuvante Chemotherapie

Das Ziel der adjuvanten systemischen medikamentösen Therapie ist die Verhinderung von Fernmetastasen. Die adjuvante Chemotherapie zeigte dabei einen Überlebensvorteil und ist daher in Risikosituationen indiziert (Kimmig et al., 2017).

Platinderivate, Anthrazykline und Taxane wurden als wirksame Substanzen beschrieben, die sowohl ein verlängertes krankheitsfreies Überleben begünstigten als auch bei fortgeschrittenen und rezidivierten Endometriumkarzinomen die Mortalität reduzierten (Vale et al., 2012). Gerade für die adjuvante Therapie des Mittel- bis Hochrisiko Endometriumkarzinoms konnte durch eine Kombinationschemotherapie auf der Basis der genannten Substanzen ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (Johnson et al., 2011). Insofern hat sich die Chemotherapie früher Endometriumkarzinome mit erhöhtem Rezidivrisiko ebenso wie für das fortgeschrittene Endometriumkarzinom zu einer klaren Therapiealternative zur Strahlentherapie in der adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms entwickelt (Hogberg, 2011).

1.3 Lymphadenektomie

1.3.1 Anatomische Situation

Das Endometriumkarzinom entsteht ebenso wie das Zervixkarzinom im Müller-Organ-Kompartiment. Im Unterschied zum Gebärmutterhals verfügt die Gebärmutter jedoch über eine zusätzliche Lymphdrainage über das mesonephrische System mit den dort befindlichen interkalären Lymphknoten direkt in die paraaortalen Lymphknoten (Kimmig et al., 2017).

Die seitliche Lymphdrainage erfolgt über das vaskuläre Mesometrium. Doch solange keine Infiltration der distalen Zervix vorliegt, erfolgt beim Endometriumkarzinom keine lymphatische Metastasierung über die ligamentären Mesometrien in die präspinalen und präischialischen Lymphknoten. Die Lokalisation der regionalen Lymphknotenmetastasen, zu denen auch die infrarenal/paraaortalen Rezidive gezählt werden müssen, entspricht ebenso wie die der lokoregionären Rezidive einschließlich der ovariellen Metastasen exakt den beschriebenen Kompartments (Simpkins et al., 2013; Kimmig et al., 2017).

Wird die für das Zervixkarzinom entwickelte Operationsstrategie auf das Endometriumkarzinom übertragen, so resultiert daraus die peritoneale mesometriale Resektion (PMMR) mit therapeutischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie. Dabei umfasst eine therapeutische Lymphadenektomie sowohl eine pelvine (ohne Entfernung der präspinalen und präischialischen glutealen und pudendalen Lymphknotengruppen) als auch paraaortale Lymphadenektomie (Kimmig et al., 2017).

1.3.2 Operative Vorgehensweise

Technisch erfolgt die Lymphadenektomie beim Endometriumkarzinom systematisch als pelvine und infrarenal paraaortale Lymphadenektomie von Level I bis IV. Die Einteilung nach Querleu und Morrow orientiert sich an anatomischen Strukturen ohne häufige Variation: Level 1 entspricht der Region der Aa. iliaca externa et interna inklusive der Fossa obturatoria, Level 2 der Region der A. iliaca communis bis präsakral, Level 3 der Region Aorta und V. cava inferior unterhalb des Ursprungs der A. mesenterica inferior und der Level 4 der Region Aorta und V. cava inferior unterhalb der Höhe der linken Nierenvene (Querleu & Morrow, 2008).

In einem höheren Prozentsatz können ausschließlich paraaortale LK befallen sein (ausschließlich supramesenterisch in Level IV: 16% in einer Serie der Mayo Clinic von Hochrisikokarzinomen, (Yost et al., 2014)). Ovarica-Gefäßbündel werden häufig mit umliegendem Lymphgewebe beidseits mit entfernt und dem Gewebe des Level IV für die histopathologische Untersuchung zugeordnet (Runnebaum, 2017). Grundsätzlich ist der Zugang transperitoneal laparoskopisch, laparoskopisch-robotisch oder auch offen über die mediane Laparotomie möglich. Der ausschließlich retroperitoneale Zugang wird seltener verwendet (Runnebaum, 2017).

1.3.3 Therapeutischer Wert der Lymphadenektomie

Der therapeutische Wert der systematischen Entfernung von makroskopisch bzw. klinisch unauffälligen Lymphknoten beim Niedrigrisiko-Endometriumkarzinom Typ I, pT1a, G1/2 ist schwierig zu bewerten. Eine Auswertung der Mayo Clinic ergab, dass 23% der im Rahmen einer operativen Entfernung eines Endometriumkarzinoms lymphadenektomierten Patientinnen ein Lymphödem entwickelten, wobei allerdings auch ein hoher Body Mass Index, eine adjuvante Radiotherapie und eine vorliegende Herzinsuffizienz das Auftreten des Lymphödems begünstigten (Yost et al., 2014). Mehrere Studien zur Lymphadenektomie bei Niedrigrisikopatientinnen konnten keinen Überlebensvorteil nachweisen (May et al., 2010; Frost et al., 2015; Ghanem et al., 2016). Gleichzeitig erhöhte die Lymphadenektomie bei Stadium-I-Patientinnen die Morbidität und das Auftreten eines Lymphödems (May et al., 2010; Frost et al., 2015). Nach aktueller Datenlage kann unter Abwägung des therapeutischen Nutzens und der genannten Risiken die systematische Lymphadenektomie beim Niedrigrisiko-Endometriumkarzinom nicht empfohlen werden (Todo et al., 2010; Frost et al., 2015; Runnebaum, 2017).

1.4 Prognose des Endometriumkarzinoms

Die Überlebens- und Heilungsraten hängen im Wesentlichen vom Tumortyp, dem Grading, der Lymph- und Blutgefäßinvasion, der Invasionstiefe in das Myometrium, einer Zervixinfiltration sowie vom Lymphknotenbefall ab (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

Die prinzipiell günstige Prognose des Endometriumkarzinoms spiegelt sich darin wieder, dass weltweit jährlich zwar 142.000 Neuerkrankungen, aber nur 42.000 Todesfälle registriert werden. Das Endometriumkarzinom ist weltweit für 1,9% aller krebsbedingten Todesfälle

verantwortlich (Tempfer, 2017). Die durchschnittliche Fünfjahresüberlebensrate schwankt in westlichen Industrienationen zwischen 72% und 84%(Rodriguez et al., 2014).

1.4.1 Histopathologische Prognosefaktoren

Um basierend auf dem histopathologischen Befund neben einer Diagnose auch eine Prognose stellen zu können, werden die folgenden Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Hysterektomiepräparaten gestellt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010):

- Tumortyp (WHO)
- Grading (WHO)
- Stadium (pT)
- Infiltrationstiefe mit Dicke des Restmyometriums
- Nachweis einer endometrialen Hyperplasie oder einer endometrialen intraepithelialen Neoplasie
- R-Klassifikation (UICC)
- Lymph- und Blutgefäßinvasion

Zusätzlich werden bei erfolgter Lymphonodektomie die folgenden Anforderungen an den histologischen Befund gestellt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010):

- Zahl histologisch untersuchter Lymphknoten
- Zahl befallener Lymphknoten
- Lokalisation der befallenen Lymphknoten
- größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase
- Angabe, ob ein Kapseldurchbruch vorliegt

Für die Prognose entscheidend sind das Tumorstadium, der Differenzierungsgrad des Tumors, die Tiefe der Myometriuminvasion und der Lymphknotenstatus. Ein Überblick über die entsprechenden Fünfjahresüberlebensraten findet sich in Tabelle 3. Mit zunehmendem Differenzierungsgrad nehmen auch die Rezidivierungsrate und die Wachstumsrate zu (Finas et al., 2007), die Invasionstiefe wird ausgedehnter und die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung steigt (Lin et al., 2017).

Tabelle 3: Histopathologische Prognosefaktoren und Fünfjahresüberlebensraten für das Endometriumkarzinom

Prognosefaktor	5-Jahres-Überlebensrate	Literatur
Stadium		(Creasman et al., 2001)
I	81–90%	
II	72–80%	
III	39–63%	
IV	17–20%	
Differenzierungsgrad des Tumors		(Finas et al., 2007)
G1	87%	
G2	75%	
G3	58%	
Tiefe der Myometriuminvasion		(Steiner et al., 2012)
keine Myometriuminvasion (Rezidivrate ca. 1%)	94%	
Invasionstiefe von über zwei Dritteln (Rezidivrate ca. 15%)	59%	
Lymphknotenstatus		(Mariani et al., 2000)
positiv	42%	
negativ	77%	

Hormonunabhängige, Typ-II-Korpuskarzinome machen circa 10–15% der bösartigen Neubildungen der Gebärmutter Schleimhaut aus. Histologisch stellt das serös-papilläre Endometriumkarzinom die häufigste Untergruppe der Typ-II-Korpuskarzinome dar (Banno et al., 2014). Dieser Subtyp zeichnet sich durch sein aggressives biologisches Verhalten und seine ungünstige Prognose aus (Tempfer, 2017).

Lässt sich anhand des bei der Abrasion entfernten Gewebematerials nicht sicher entscheiden, ob es sich um eine atypische Hyperplasie oder bereits um ein gut differenziertes endometrioides Adenokarzinom handelt, muss dies im histologischen Befund erwähnt werden. Da das seröse und das klarzellige Adenokarzinom auch in niedrigem Tumorstadium eine schlechte Prognose aufweisen, ist auf diese Entität dezidiert hinzuweisen, selbst wenn

der Nachweis nur fokal in einem Typ-I-Karzinom oder in einem Korpuspolypen erfolgte (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

1.4.2 Therapieabhängige Prognosefaktoren

Für Hochrisikopatientinnen gibt es Indizien für eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Lymphadenektomie (Chan et al., 2006), für Niedrigrisikopatientinnen konnte durch die systematische Lymphadenektomie kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (May et al., 2010; Frost et al., 2015; Ghanem et al., 2016).

Bei Korpuskarzinom-Patientinnen mit einem geringen Rezidivrisiko wird eine Radiotherapie nicht empfohlen. Allerdings kann die Brachytherapie bei Fällen mit unzureichend vorgenommener Lymphknotenentfernung einen Überlebensvorteil bringen (Chino et al., 2012). Bei Patientinnen mit einem mittleren bis hohen Rezidivrisiko konnte eine perkutane Radiotherapie das Gesamtüberleben zwar nicht verbessern, jedoch die Rate an Lokalrezidiven senken (Keys et al., 2004; Blake et al., 2009).

1.4.3 Lebensqualität

In Abhängigkeit der gewählten Therapie sollte die Lebensqualität der Patientin während der Behandlung, aber auch während der Rehabilitation und Nachsorge regelmäßig beurteilt werden, um gegebenenfalls einen Handlungsbedarf in Richtung Psychoonkologie feststellen zu können (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010). Somit besteht die Aufgabe der Nachsorge nicht nur in der frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs, sondern auch im Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen auf möglichst hohem Niveau (Eichbaum, 2017).

Bei der Feststellung von Erkrankungs- und Therapiefolgestörungen zur Bedarfserhebung einer Rehabilitation im somatischen und psychosozialen Bereich sollten Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren diversifiziert registriert werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

Speziell für Patientinnen in der Nachsorge nach einem Endometriumkarzinom sollten dabei gezielt folgende Problemfelder erfasst werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010; Eichbaum, 2017):

- Allgemeine und therapiespezifische Anamnese

- Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) bzw. Karnofsky-Index
- Juckreiz
- Blutungen (vaginal, rektal, Hämaturie)
- Schmerzen
- Miktionsprobleme (Inkontinenz, Harnverhalt)
- Defäkationsprobleme (Inkontinenz, Obstipation)
- Atembeschwerden (Hustenreiz, Atemnot)
- Gewichtsverlust
- Beinödeme
- Lymphödeme der unteren Extremitäten
- Genitale Atrophieerscheinungen (Dyspareunie, sexuelle Dysfunktion, vaginale Trockenheit)
- Hormonausfallserscheinungen
- Sensibilitätsstörungen

Das globale Ziel der Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei permanenten Krankheitsfolgeschäden sollte die Nachsorge auch das mentale Akzeptieren von irreversiblen Behinderungen und Beschwerden unterstützen und die Patientin dazu motivieren, selbst einen Beitrag zur eigenen Zufriedenheit mit dem Leben zu leisten (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).

1.5 Problemstellung

In der vorangehenden Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe mit der gleichen Datengrundlage zum high-grade Endometriumkarzinom profitierten Patientinnen von einer Lymphadenektomie, insbesondere mit einer Mindestanzahl von über 24 befallenen Lymphknoten. Dieser Befund bestätigte Indizien für eine Verlängerung der Überlebenszeiten bei high-grade Patientinnen durch eine Lymphadenektomie (Chan et al., 2006).

In der Literatur wird der Nutzen der Lymphknotenentfernung bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mit einem geringen bis mittleren Risiko eher als vernachlässigbar bewertet (May et al., 2010; Frost et al., 2015; Ghanem et al., 2016). Allerdings gibt es keine Studien speziell zum Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB. Die Frage ist nun, ob Patientinnen mit einem FIGO-IB-Korpuskarzinom ebenfalls von einer Lymphadenektomie profitieren oder ob

sogar eher eine Übertherapie seitens der Empfehlung der Leitlinie zur Indikation der Lymphadenektomie beim low-grade Stadium IB besteht. Neben der Lymphadenektomie gibt es weitere wichtige Prognosefaktoren, welche das Überleben und das Rezidivrisiko mit beeinflussen (Ghanem et al., 2016).

1.6 Ziel der Studie

In einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf den Daten des regionalen bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig wird eine Operation mit Lymphadenektomie bei Patientinnen im FIGO-Stadium IB durchgeführt? Wie viele Lymphknoten werden entnommen?
2. Wie sind die Leitlinienempfehlungen in der Versorgung von Patientinnen im Stadium IB mit low-grade und high-grade Endometriumkarzinom umgesetzt? Welche Therapieformen kommen zum Einsatz?
3. Wie gut sind im FIGO-Stadium IB das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie, der Anzahl untersuchter Lymphknoten und weiteren Einflussfaktoren unter low-grade und high-grade Patientinnen im Vergleich?

2 Patienten und Methoden

2.1 Tumorzentrum Regensburg

Das Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, kurz Tumorzentrum Regensburg, ist zuständig für die flächendeckende und verlaufs begleitende Dokumentation von Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und in Niederbayern (ausgenommen Stadt und Land Landshut). Zentrale Aufgabe ist es das Überleben onkologischer Patienten und Patientinnen gemeinsam mit allen behandelnden Ärzten zu verbessern.

Die sektorenübergreifende und strukturierte Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatienten stellen dabei ein wesentliches Instrument dar, um eine unabhängige Qualitätssicherung und Versorgungsforschung zu gewährleisten.

Eine weitere Aufgabe des Tumorzentrums ist die Unterstützung der Zertifizierungen von Organkrebszentren, onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfen. Die zertifizierten gynäkologischen Zentren in der Oberpfalz sind das Gynäkologische Krebszentrum Regensburg, das Caritas-Krankenhaus St. Josef und das Gynäkologische Krebszentrum Neumarkt.

Das Tumorzentrum Regensburg arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsregistergesetzes §65c SGB V.

2.2 Studienpopulation

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Krebsregisterdaten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit Wohnort in der Oberpfalz zur Auswertung herangezogen. Der Erfassungszeitraum der Daten zu Diagnose, Therapie und Verlauf wurde von 1998-2015 festgelegt.

Das Grundkollektiv bildeten Frauen mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, die an einem low-grade oder high-grade Endometriumkarzinom (ICD-10 C54 Bösartige Neubildung des Uterus) FIGO I-B erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum von 01.01.1998 bis 31.12.2015 erfasst worden waren. Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des letzten Lebedatums oder Sterbedatums erfolgte am

31.5.2016. Als Endpunkte der Kaplan-Meier-Analysen wurden das allgemeine Überleben und das rezidivfreie Überleben festgelegt.

2.3 Datenerhebung

Als Datengrundlage für alle statistischen Auswertungen dienten die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums Regensburg, die durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums ständig aktualisiert werden. Die Dokumentationsgrundlage hierfür bildeten die übermittelten Arztbriefe, histologischen Befunde und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken und/oder niedergelassenen Ärzten und Pathologen. Der aktuelle Lebensstatus wird durch Totenbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt.

Die Datenerhebung und die -auswertung erfolgten in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums.

Der komplette Datensatz der Patientinnen mit einem low-grade Korpuskarzinom bestand aus 2398 Fällen, die aus der Datenbank des Tumorzentrums zu einem einheitlichen Datensatz zusammengestellt und durch Eigenrecherche der elektronisch archivierten Arztbriefe bei noch nicht dokumentierten Daten ergänzt wurden. Der bereits für eine parallel laufende Dissertation aufbereitete Datensatz an Patientinnen mit einem high-grade Korpuskarzinom bestand aus 300 Fällen und wurde für die vorliegende Doktorarbeit übernommen.

In den folgenden Unterkapiteln werden die Angaben, die für jede Patientin erhoben wurden, angeführt.

2.3.1 Angaben zum Endometriumkarzinom

- Primärdiagosedatum
- Primäre Diagnose ICD
- Primäre Tumorlokalisation
- TMN-Kategorie (klinisch, pathologisch, prä- und postoperativ)
- Stadiengruppierung FIGO
- Stadiengruppierung UICC
- histologischer Typ
- Grading

- Anzahl und Befall untersuchter Lymphknoten (paraaortal, pelvin, inguinal)
- postoperativer Tumorrest lokal
- postoperativer Tumorrest gesamt
- Tumorausbreitung (tumorfrei, Progression etc.)
- Lymphgefäßinvasion- und Veneninvasion

2.3.2 Angaben zur Primärtherapie

- Durchgeführte Primäroperation
- Teletherapie (mit Dosis)
- Brachytherapie (mit Dosis)
- Chemotherapie (mit Substanzen)

2.3.3 Angaben für Outcome-Analysen

- Letztes Datum lebend
- Sterbedatum
- Datum des Auftretens eines lokalen Rezidivs
- Datum des Auftretens eines regionären Lymphknotenrezidivs
- Datum des Auftretens von Fernmetastasen
- Datum des Auftretens eines Zweittumors

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

In Abbildung 4 findet sich ein Flussdiagramm zu den Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer der finale Datensatz erstellt wurde.

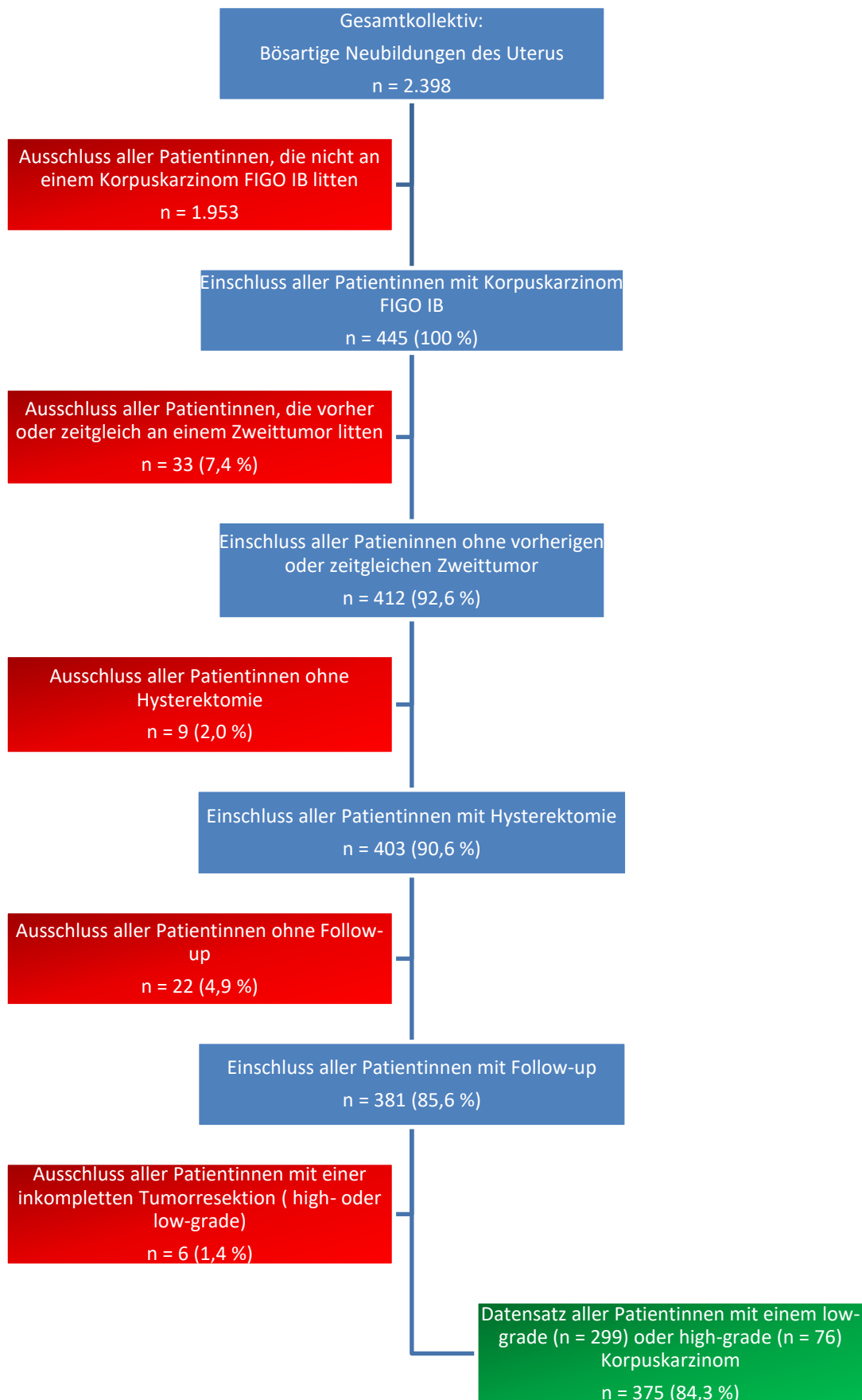


Abbildung 4: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien

2.5 Pseudonymisierung

Bei der Datenerhebung und Datenverarbeitung wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Bezug zu Name und Vornamen wurde aufgehoben und durch eine Patientenidentifikationsnummer ersetzt. Durch diese Zuordnungsvorschrift wurde sichergestellt, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse ohne Kenntnis oder Nutzung der Zuordnungsvorschrift nicht mehr einer natürlichen Person zugeordnet werden konnten.

2.6 Statistische Datenanalyse

Als Lage- und Streuungsmaße wurden Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Für die grafische Darstellung von Häufigkeitsverteilungen wurden Histogramme, Balkendiagramme oder Kreisdiagramme erstellt.

Mit einem **Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test** wurden nominal skalierte Variablen auf Unabhängigkeit getestet (Pearson, 1900). Zum Beispiel wurde damit überprüft, ob eine Lymphgefäßinvasion unabhängig vom Tumor-Grading (high-grade, low-grade) war. Lag die Fallzahl je Beobachtungsgruppe unter 5, wurde ein **exakter Test nach Fisher** verwendet (Mehta & Patel, 1986).

Mit einem **Wilcoxon-Mann-Whitney-Test** wurde überprüft, ob zwei nicht-normalverteilte Verteilungen A und B (zum Beispiel die Anzahl an untersuchten Lymphknoten einerseits in low-grade und andererseits in high-grade Patientinnen) zu derselben Grundgesamtheit gehörten. Der t-Test wurde bei normal-verteilten Variablen zum Mittelwertvergleich eingesetzt.

Mit einer **Kaplan-Meier-Analyse** wurden die medianen Überlebenszeiten und die kumulativen Überlebensraten der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom geschätzt (Kaplan & Meier, 1958). Mit einem **Log-Rank Test** nach **Mantel-Cox** wurde dann überprüft, ob zwei Kaplan-Meier-Überlebenskurven (zum Beispiel jene von Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom zu jener von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom) sich statistisch voneinander zu einem Signifikanzniveau von 5% unterschieden (Cox, 1972).

Mit einer **Cox-Regression** wurden das relative Sterberisiko („Hazard Ratio“) und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall für die verschiedenen Risikofaktoren berechnet (Cox, 1972). In multivariablen Cox-Regressionsmodellen erfolgte eine Adjustierung für weitere

Einflussfaktoren: Alter bei Diagnose in vier Klassen, Menopausenstatus, Diagnosejahr, FIGO Stadium, Histologie Gruppe, OP LK Gruppe, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Therapie, Salpingoovarektomie und primäre Radiatio. Für die Auswahl der Variablen wurde die Methode der vorwärts-schrittweisen Selektion angewandt.

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 23) anhand aktueller Statistiklehrbücher durchgeführt (Bortz & Schuster, 2010; Harms, 2012).

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Beschreibung der Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 375 Patientinnen mit einem niedrig- ($n = 299$; 79,7%) oder hochgradigen ($n = 76$; 20,3%) Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB. Bei der Erstdiagnose waren die Patientinnen im Durchschnitt $69,0 \pm 8,7$ Jahre alt (Spannweite: 34–92 Jahre) (Abbildung 5). In Tabelle 4 sind die Gründe für die Erstellung der Diagnose Endometriumkarzinom gelistet. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen führten Tumorsymptome zu einer genaueren Abklärung und der schlussendlichen Diagnose.

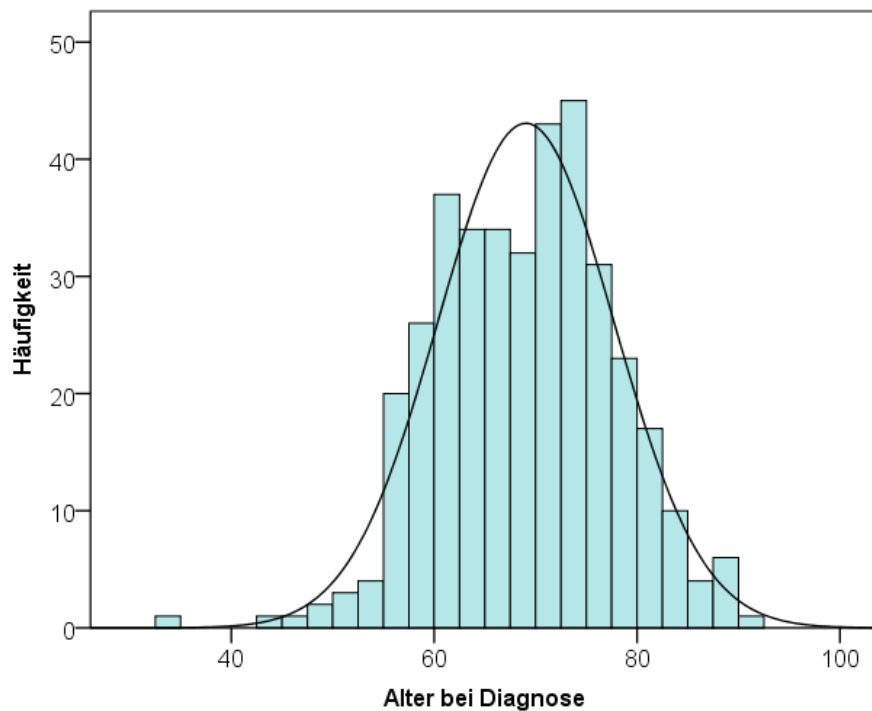


Abbildung 5: Histogramm zur Illustration der Altersverteilung der Studienpopulation. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.

Die Diagnose „Endometriumkarzinom“ wurde den Patientinnen dieser Studienpopulation zwischen 1998 und 2015 gestellt (Abbildung 6).

Tabelle 4: Gründe für die Erstellung der Diagnose „Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB“

Diagnoseanlass	Häufigkeit	Prozent
Tumorsymptome	214	57,1%
Keine Angabe	135	36,0%
Krebsfrüherkennungsuntersuchung	17	4,5%
Andere Untersuchung	5	1,3%
Vorsorge	2	0,5%
Langzeitbetreuung	1	0,3%
Selbstuntersuchung	1	0,3%

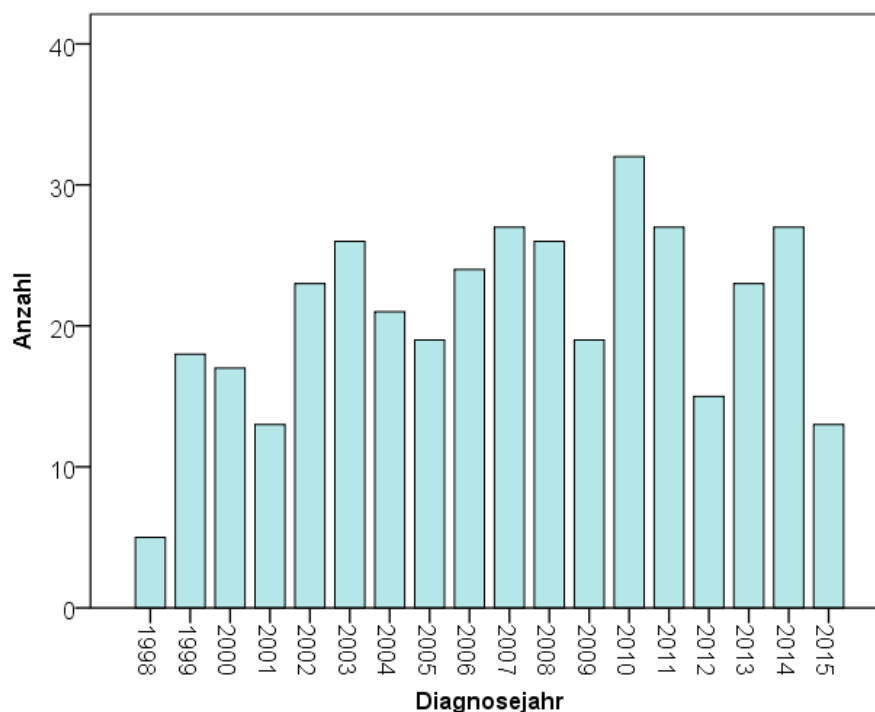


Abbildung 6: Balkendiagramm zur Häufigkeit der Erstellung der Diagnose „Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB“ je Kalenderjahr

3.1.1 Pathologische Einteilung

Im Durchschnitt vergingen $18,3 \pm 20,8$ Tage von der Erstdiagnose bis zum histologischen Befund (Abbildung 7). Der Östrogenrezeptorstatus der Patientinnen ist in Abbildung 8 dargestellt. Knapp über die Hälfte der Patientinnen zeigte einen Tumor vom Grad G2 (Abbildung 9). Der Großteil der Patientinnen litt an einem Adenokarzinom (Tabelle 5).

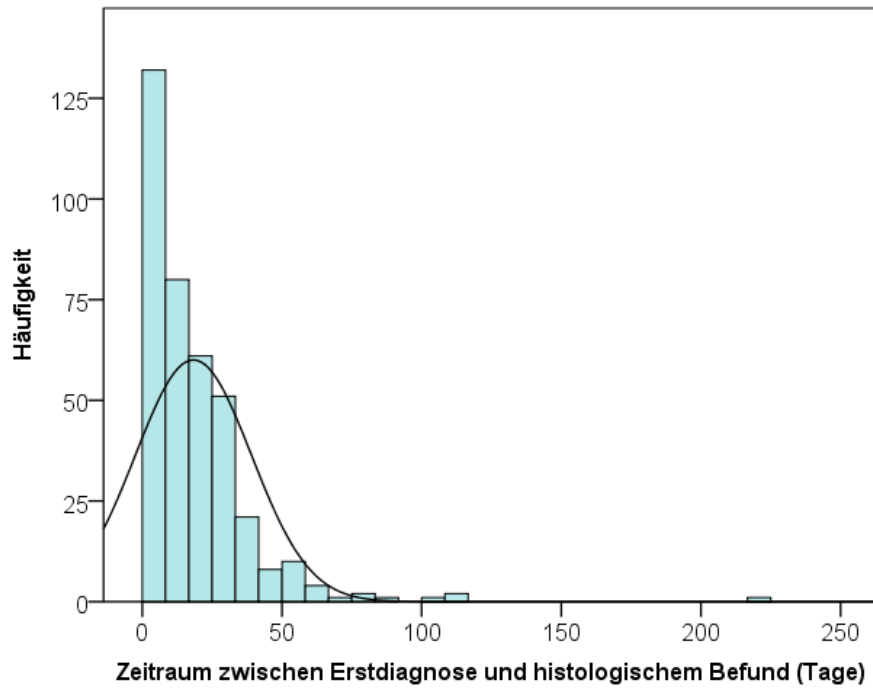


Abbildung 7: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und histologischem Befund. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.

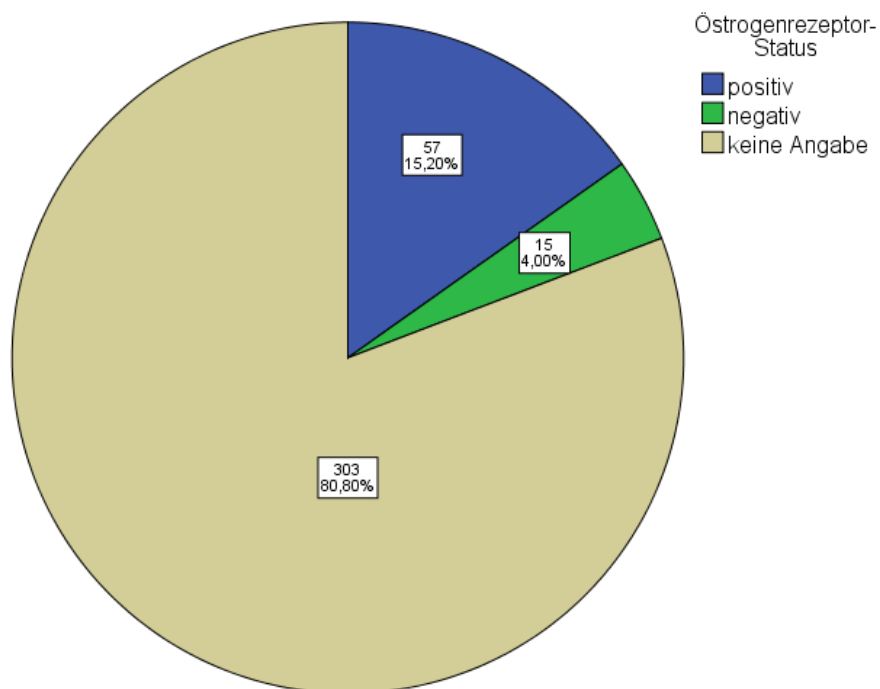


Abbildung 8: Kreisdiagramm zur Veranschaulichung des Östrogenrezeptorstatus

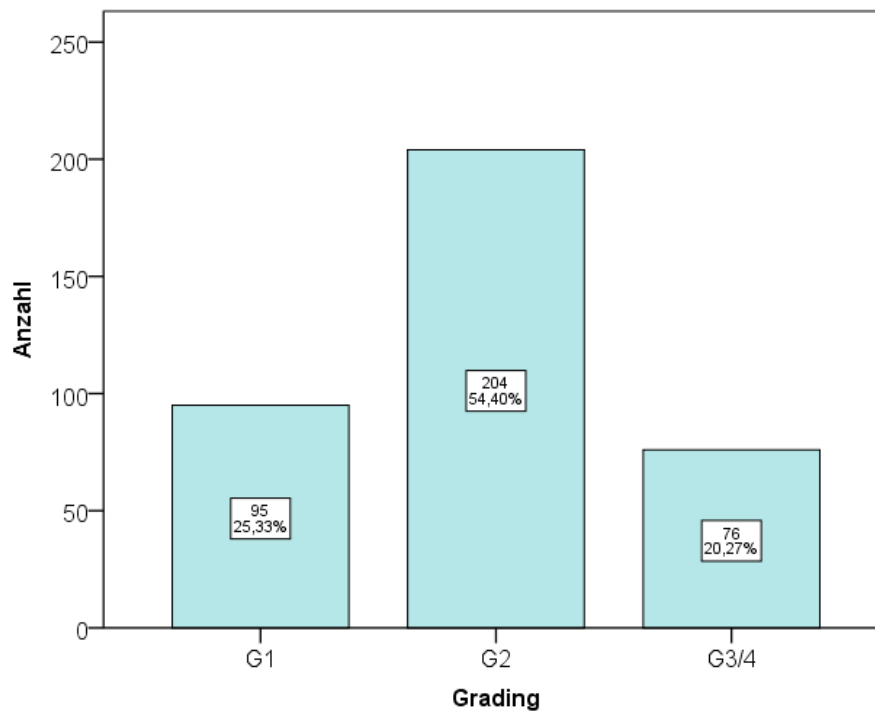


Abbildung 9: Balkendiagramm zum Tumor-Grading

Tabelle 5: Histologische Befunde der analysierten Endometriumkarzinome (FIGO IB).
o. n. A. = ohne nähere Angabe

Histologischer Befund	Häufigkeit
Endometrioides Adenokarzinom o.n.A.	174 (46,4%)
Adenokarzinom o.n.A.	155 (41,3%)
Adenosquamöses Karzinom	14 (3,7%)
Seröses Zystadenokarzinom o.n.A.	7 (1,9%)
Papilläres Adenokarzinom o.n.A.	6 (1,6%)
Maligner Müller-Mischtumor	5 (1,3%)
Maligner mesodermaler Mischtumor	4 (1,1%)
Karzinom o. n.A.	3 (0,8%)
Adenokarzinom mit Plattenepithelmetaplasie	2 (0,5%)
Gemischtzelliges Adenokarzinom	2 (0,5%)
Klarzelliges Adenokarzinom o.n.A.	1 (0,3%)
Muzinöses Adenokarzinom	1 (0,3%)
Seröses papilläres Zystadenokarzinom	1 (0,3%)

3.1.2 Lymphknotenbefall

Bei 280 Patientinnen (74,7%) wurden die Lymphknoten untersucht (Abbildung 10). Im Durchschnitt wurden $31,6 \pm 18,9$ Lymphknoten analysiert. Bei Patientinnen mit einem low-grade Karzinom wurden im Durchschnitt $31,0 \pm 18,5$ Lymphknoten und bei Patientinnen mit einem high-grade Karzinom durchschnittlich $33,8 \pm 20,6$ Lymphknoten auf Metastasen hin untersucht. Es gab keinen Unterschied in der Anzahl an untersuchten Lymphknoten zwischen low-grade und high-grade Patientinnen (Wilcoxon-Rangsummentest; $p > 0,05$). In Abbildung 11 findet sich ein Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumor-Grading. Auch mit dieser gröberen Klassifikation konnte kein Unterschied zwischen low-grade und high-grade Patientinnen festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test; $p > 0,05$).

Bei drei Patientinnen (0,8%), von denen zwei an einem low-grade Karzinom litten, konnte ein Lymphknotenbefall festgestellt werden.

Bei 48 Patientinnen konnte eine Invasion der Lymphgefäße festgestellt werden. Dabei waren Patientinnen mit einem high-grade Karzinom statistisch signifikant häufiger von einer Lymphgefäßinvasion betroffen (Abbildung 12; Chi-Quadrat-Test; $p < 0,01$).

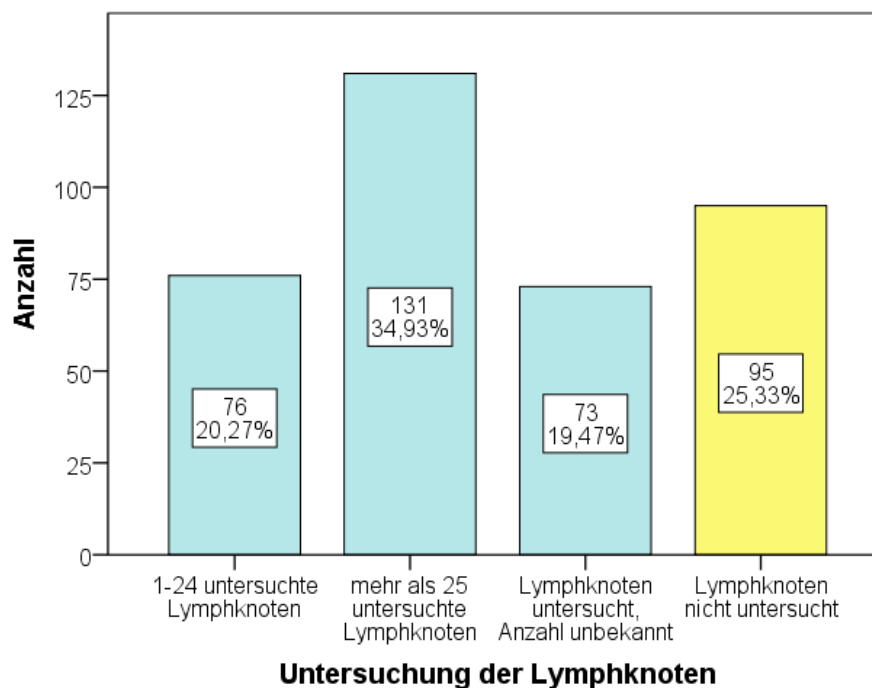


Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten

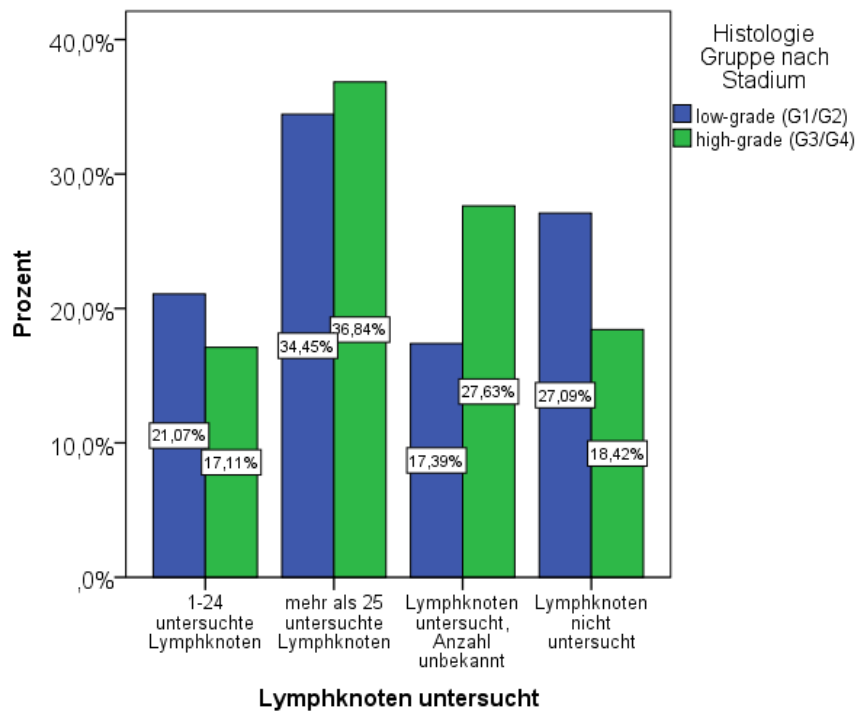


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumor-Grading. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtgruppe der low-grade bzw. high-grade Patientinnen (z.B. bei 21,07 % der low-grade Patientinnen und bei 17,11 % der high-grade Patientinnen wurden 1-24 Lymphknoten untersucht).

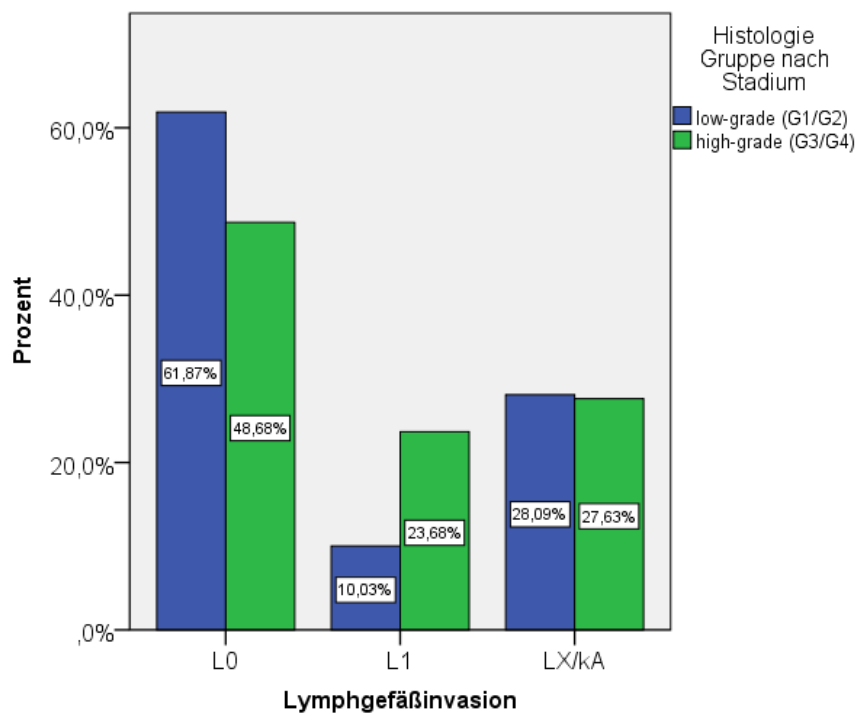


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Lymphgefäßinvasion in Abhängigkeit vom Tumor-Grading. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtgruppe der low-grade bzw. high-grade Patientinnen.

3.1.3 Therapieformen

3.1.3.1 Operative Eingriffe

Im Durchschnitt vergingen $18,7 \pm 26,5$ Tage von der Erstdiagnose bis zum operativen Eingriff an der Gebärmutter (Abbildung 13). Alle 375 Patientinnen wurden einer Hysterektomie unterzogen. Bei 329 Patientinnen (87,7%) wurde die Operation primär als kurativer Eingriff durchgeführt, während bei zwei Patientinnen (0,5%) eine palliative Behandlung das primäre Operationsziel darstellte. Bei 44 Patientinnen (11,7%) fand sich keine Angabe zum primären Operationsziel.

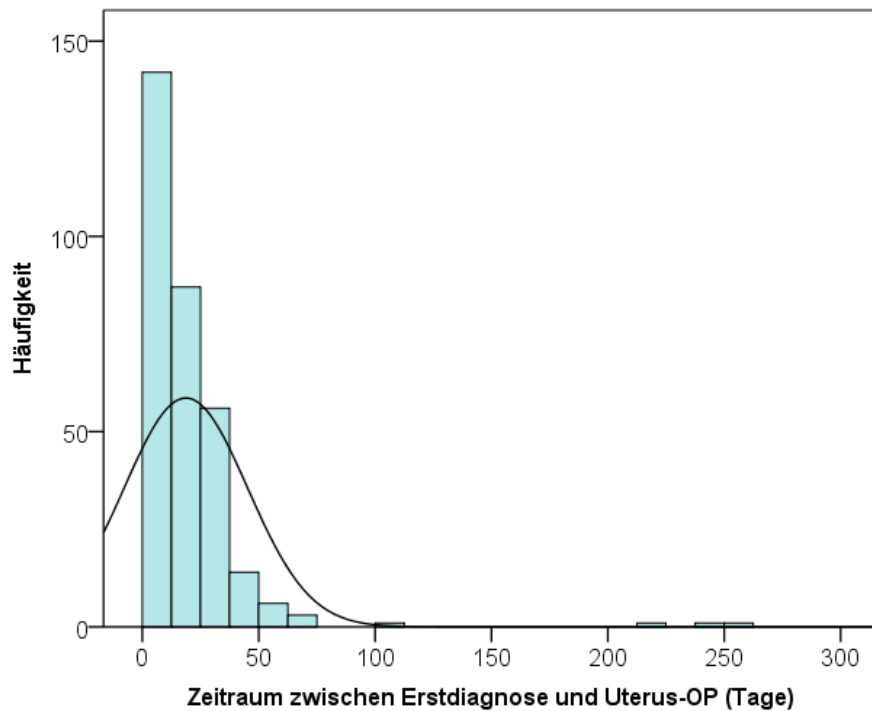


Abbildung 13: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und Operation. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.

sind die **operativen Eingriffe an der Gebärmutter** aufgelistet. Der häufigste Eingriff (49,1% der Patientinnen) war eine beidseitig chirurgisch offene Uterusexstirpation [Hysterektomie] mit Salpingoovarektomie.

Tabelle 6: Art des chirurgischen Eingriffs an der Gebärmutter

Operativer Eingriff	Häufigkeit (%)
Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus	2 (0,5%)
Radikale Uterusexstirpation mit pelviner Lymphadenektomie	28 (7,5%)
Radikale Uterusexstirpation mit pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie	53 (14,1%)
Radikale Uterusexstirpation ohne Lymphadenektomie	5 (1,3%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, beidseitig (Zugang ohne nähere Angabe)	12 (3,2%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, beidseitig Endoskopisch (laparoskopisch)	20 (5,3%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, beidseitig Offen chirurgisch (abdominal)	184 (49,1%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, beidseitig vaginal	10 (2,7%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, beidseitig Vaginal, laparoskopisch assistiert	15 (4%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, einseitig Endoskopisch (laparoskopisch)	2 (0,5%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, einseitig Offen chirurgisch (abdominal)	4 (1,1%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, einseitig (Zugang ohne nähere Angabe)	1 (0,3%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, einseitig Vaginal	1 (0,3%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: mit Salpingoovarektomie, einseitig Vaginal, laparoskopisch assistiert	1 (0,3%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: nicht näher bezeichnet	4 (1,1%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: ohne Salpingoovarektomie	4 (1,1%)

Operativer Eingriff	Häufigkeit (%)
Endoskopisch (laparoskopisch)	
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: ohne Salpingoovarektomie	8 (2,1%)
Offen chirurgisch (abdominal)	
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: ohne Salpingoovarektomie (Zugang ohne nähere Angabe)	2 (0,5%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: ohne Salpingoovarektomie Vaginal	4 (1,1%)
Uterusexstirpation [Hysterektomie]: ohne Salpingoovarektomie Vaginal, laparoskopisch assistiert	2 (0,5%)
Uterusexstirpation offen chirurgisch abdominal ohne Entfernung der Adnexe	1 (0,3%)
Uterusexstirpation offen chirurgisch abdominal mit Entfernung der Adnexe	10 (2,7%)
Uterusexstirpation offen chirurgisch vaginal mit Entfernung der Adnexe	1 (0,3%)
Uterusexstirpation (Zugang ohne nähere Angabe) mit Entfernung der Adnexe	1 (0,3%)

19 Patientinnen (5,1%) wurden gleichzeitig mit der Operation am Uterus auch am **Verdauungstrakt** operiert. 81 Patientinnen (21,6%) wurden gleichzeitig mit der Operation am Uterus auch an den **Eierstöcken und Eileitern** operiert. Bei 36 Patientinnen (9,6%) wurde zusätzlich eine **Omentektomie** durchgeführt. In Tabelle 7 sind die zusätzlichen Eingriffe am Verdauungstrakt, in Tabelle 8 die zusätzlichen Eingriffe an den Ovarien und in Tabelle 9 die zusätzlichen Eingriffe am Peritoneum aufgelistet.

Tabelle 7: Simultane zusätzliche Eingriffe am Verdauungstrakt

Operativer Eingriff	Häufigkeit (Prozent)
(Totale) Kolektomie und Proktokolektomie	1 (0,3%)
Adhäsiolyse	1 (0,3%)
Partielle Resektion des Dickdarmes	3 (0,8%)
Rektumresektion unter Sphinktererhaltung	1 (0,3%)
Resektion des Dünndarmes	1 (0,3%)
Simultane Appendektomie	12 (3,2%)

Tabelle 8: Simultane zusätzliche Eingriffe an den Ovarien und Eileitern

Operativer Eingriff	Häufigkeit (Prozent)
Salpingektomie (Zugang offen chirurgisch)	1 (0,3%)
Salpingoovariektomie beidseitig (Zugang ohne nähere Angabe)	21 (5,6%)
Salpingoovariektomie beidseitig (Zugang offen chirurgisch)	54 (14,4%)
Salpingoovariektomie beidseitig (Zugang laparoskopisch)	3 (0,8%)
Salpingoovariektomie: Einseitige Ovariektomie mit bilateraler Salpingektomie (Zugang offen chirurgisch)	2 (0,5%)

Tabelle 9: Simultane zusätzliche Eingriffe am Peritoneum

Operativer Eingriff	Häufigkeit (Prozent)
Exzision und Destruktion von peritonealem Gewebe: Omentektomie	26 (6,9%)
Exzision und Destruktion von peritonealem Gewebe: parietale Peritonektomie	1 (0,3%)
Exzision und Destruktion von peritonealem Gewebe: Resektion des Omentum (sub-) total	5 (1,3%)
Exzision und Destruktion von peritonealem Gewebe: Resektion des Omentum partiell	4 (1,1%)

Bei 280 der 375 Endometriumkarzinom-Patientinnen (74,7%) wurden im Zuge der Hysterektomie Lymphknoten entfernt. Eine genaue Auflistung der Lokation der entfernten Lymphknoten findet sich in Tabelle 10. Eine gruppierte Aufstellung der **Lymphadenektomie** findet sich in Tabelle 11.

Tabelle 10: Häufigkeit und Ort der Lymphadenektomie in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).

Lokation der entfernten Lymphknoten	Low-grade (G1/G2)	High-grade (G3/G4)	Gesamt
Abdominal	(1,3%)	(0%)	(1,1%)

Lokation der entfernten Lymphknoten	Low-grade (G1/G2)	High-grade (G3/G4)	Gesamt
Iliakal	(13,4%)	(11,8%)	(13,1%)
Inguinal	(0,7%)	(1,3%)	(0,8%)
Ort nicht näher bezeichnet	(24,7%)	(5,3%)	(20,8%)
Canalis obturatorius	(1%)	(0%)	(0,8%)
Paraaortal	(30,1%)	(39,5%)	(32%)
Parakaval	(3,3%)	(6,6%)	(4%)
Pelvin	(37,8%)	(51,3%)	(40,5%)
Gesamt	217 (100%)	50 (100%)	267(100%)

Tabelle 11: Häufigkeit und Ort der Lymphadenektomie, nach Lokation gruppiert, in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).

Lymphadenektomie-Gruppe	Low-grade (G1/G2)	High-grade (G3/G4)	Gesamt
Paraaortal + pelvin/iliakal	138 (46,49%)	38 (50%)	176 (47,2%)
Pelvin/iliakal	85 (28,4%)	30 (39,5%)	115 (30,7%)
Paraaortal	33 (11,1%)	8 (10,5%)	41 (10,9%)
Andere	99 (33,1%)	12 (15,8%)	111 (29,6%)
Keine Lymphadenektomie / keine Angabe	82 (27,1%)	26 (34,2%)	108 (28,8%)
Gesamt	299 (100%)	76 (100%)	375 (100%)

Nach dem chirurgischen Eingriff traten bei 32 Patientinnen (8,5%) **Komplikationen** auf (Tabelle 12).

Tabelle 12: Auflistung der postoperativen Komplikationen

Komplikationen	Häufigkeit (Prozent)
Entwicklung einer Pneumonie am 10. postoperativen Tag	1 (0,3%)
Blutdruckspitzen	1 (0,3%)
Blutung	1 (0,3%)

Komplikationen	Häufigkeit (Prozent)
Dekubitus	1 (0,3%)
Harnwegsinfekt	2 (0,5%)
Nahtdehiszenz	1 (0,3%)
Platzbauch	1 (0,3%)
Colitis ulcerosa	1 (0,3%)
Postoperative Lungenembolie	1 (0,3%)
Postoperativer Temperaturanstieg	2 (0,5%)
Restharnbildung	1 (0,3%)
Wunddehiszenz und Subileus	1 (0,3%)
Wundheilungsstörungen	4 (1,1%)
Sonstige	14 (3,7%)

3.1.3.2 Chemotherapie und Hormontherapie

Von den 375 analysierten Patientinnen bekamen neun Frauen (2,4%) eine **Chemotherapie**. Von diesen neun Patientinnen erhielten sieben Frauen eine adjuvante Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin und Paclitaxel, bei den restlichen zwei Patientinnen kamen andere Wirkstoffe zum Einsatz.

Zwei Patientinnen erhielten eine **Hormontherapie**, eine davon nach 208 Tagen und die andere nach 827 Tagen.

3.1.3.3 Strahlentherapie

194 Patientinnen wurden mit einer **Strahlentherapie** behandelt. Es vergingen im Durchschnitt $53,5 \pm 35,7$ Tage bis zum postoperativen Beginn der Strahlentherapie (Abbildung 14). Eine detaillierte Auflistung zur Strahlentherapie findet sich in Tabelle 13.

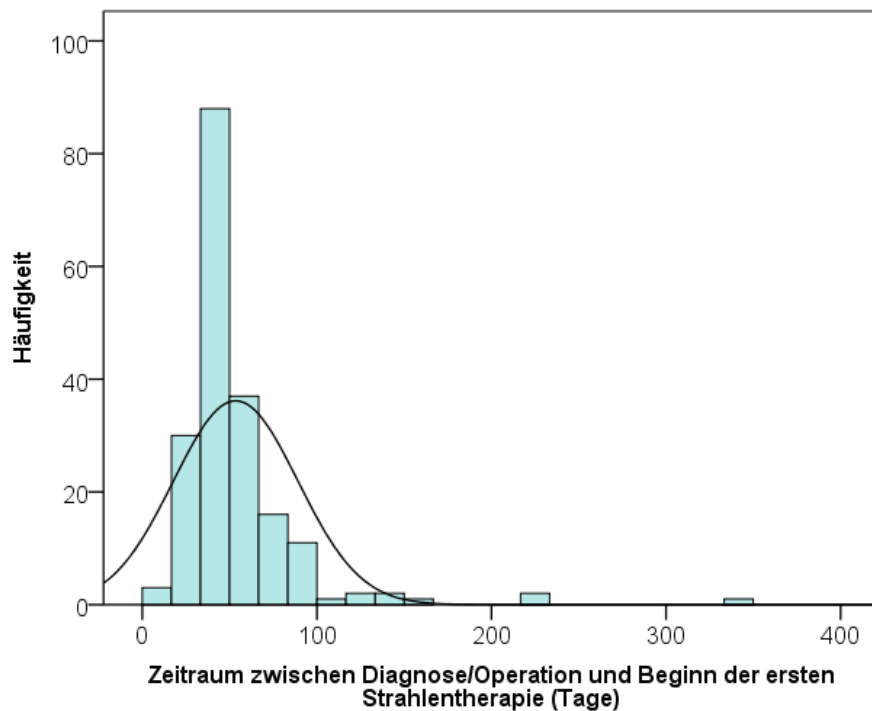


Abbildung 14: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Operation oder Diagnose und Beginn der Strahlentherapie. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.

Tabelle 13: Häufigkeit und Art der primären Strahlentherapie in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).

Primäre Radiatio	low-grade (G1/G2)	high-grade (G3/G4)	Gesamt
Tele- und Brachytherapie	25 (8,4%)	16 (21,1%)	41 (10,9%)
Brachytherapie	106 (35,5%)	29 (38,2%)	135 (36,0%)
Teletherapie	23 (7,7%)	3 (3,9%)	26 (6,9%)
Radiatio nicht näher bezeichnet	42 (14,0%)	0 (0,0%)	42 (11,2%)
nein/keine Angabe	103 (34,4%)	28 (36,8%)	131 (34,9%)
Gesamt	299 (100%)	76 (100%)	375 (100%)

Die Durchführung einer primären Strahlentherapie war statistisch signifikant mit der Risikogruppe assoziiert ($p = 0,006$). Während 59,2% der High-grade-Patientinnen eine Strahlentherapie erhielten, wurde bei 41,1% der Low-grade-Patientinnen eine primäre Strahlentherapie angewendet (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der primären Strahlentherapie in den beiden Risikogruppen.

	Strahlentherapie durchgeführt	Keine Strahlentherapie	Gesamt
Low grade (G1/G2)	123	176	299
High grade (G3/G4)	45	31	76
Gesamt	168	207	375

3.1.4 Rezidive

Bei 48 von 375 Patientinnen (12,8%) trat ein Tumorrezidiv auf. Dabei waren 30 der 299 Patientinnen (10,0%) von einem low-grade Endometriumkarzinom und 18 der 76 Patientinnen (23,7%) mit einem high-grade Endometriumkarzinom betroffen (Abbildung 15). Damit wurden Rezidive bei Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom statistisch signifikant häufiger beobachtet als bei Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,001$).

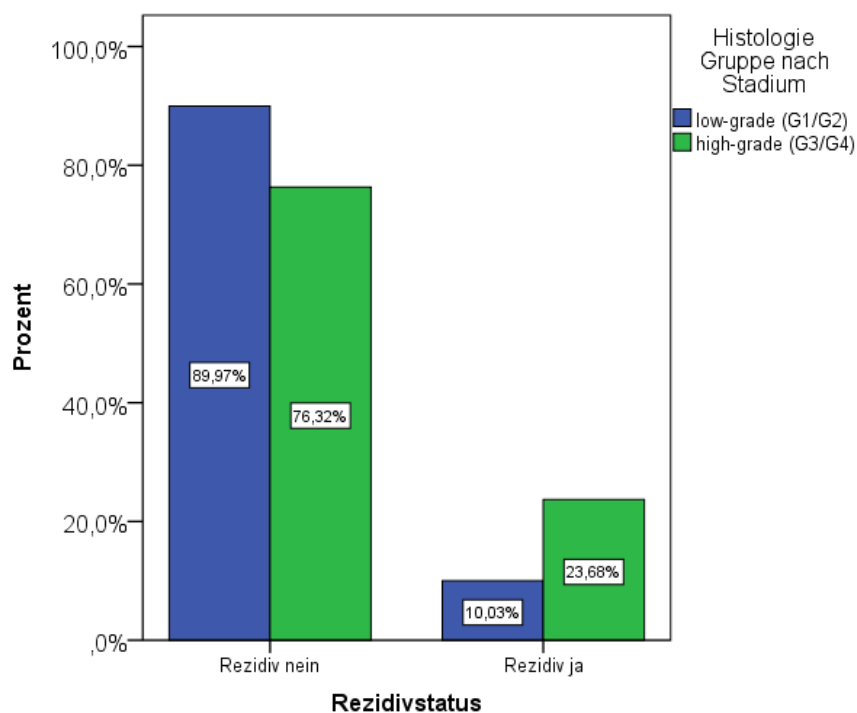


Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens von Tumorrezidiven in Abhängigkeit der histologischen Gruppe

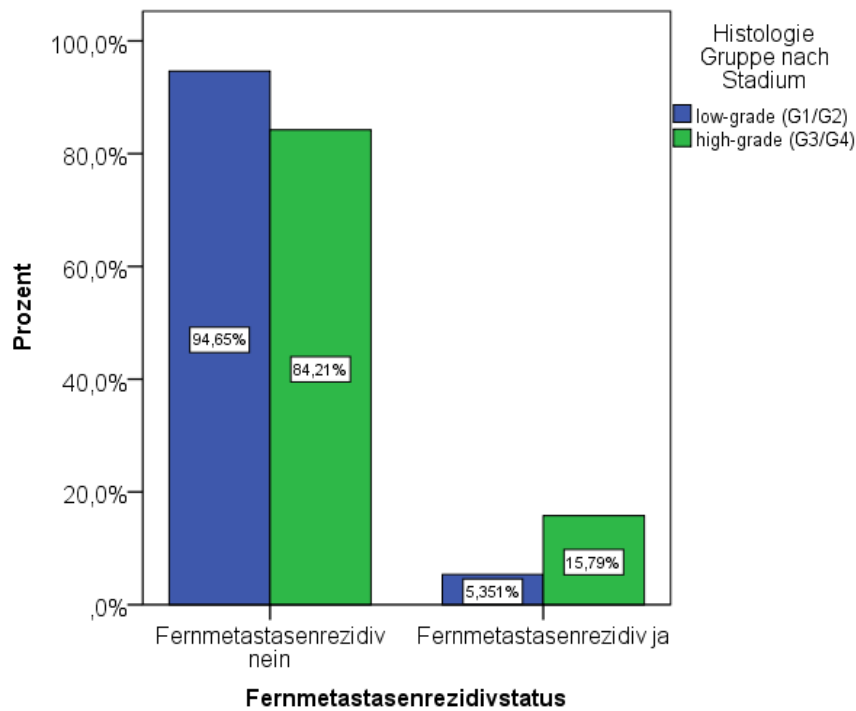


Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens von Fernmetastasenrezidiven in Abhängigkeit der histologischen Gruppe

Bei 28 Patientinnen (7,5%) trat ein Fernmetastasenrezidiv auf. Dabei waren 16 der 299 Patientinnen (5,4%) von einem low-grade Endometriumkarzinom und 12 der 76 Patientinnen (15,8%) mit einem high-grade Endometriumkarzinom betroffen (Abbildung 16). Damit wurden Fernmetastasenrezidive bei Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom statistisch signifikant häufiger beobachtet als bei Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,002$).

Bei 31 Patientinnen (8,3%) trat ein lokoregionäres Rezidiv auf (

Tabelle 15). Es gab keine Assoziation zwischen der Risikogruppe (low-grade versus high-grade) und der Häufigkeit des Auftretens von lokoregionären Rezidiven (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,738$).

Tabelle 15: Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).

Lokoregionärer Rezidivstatus	Low-grade Ca	High-grade Ca	Gesamt
Kein lokoregionäres Rezidiv	275 (92,0%)	69 (90,8%)	344 (91,7%)

Mit lokoregionärem Rezidiv	24 (8,0%)	7 (9,2%)	31 (8,3%)
Gesamt	299 (100%)	76 (100%)	375 (100%)

Bei acht Patientinnen (2,1%), davon fünf mit einem low-grade und drei mit einem high-grade Korpuskarzinom, trat ein Lymphknotenrezidiv auf.

3.1.5 Todesursachen

Ein Drittel der Patientinnen (n = 125; 33,3%) war zum letzten Datenerhebungszeitpunkt nicht mehr am Leben. 50 Todesfälle konnten eindeutig als tumorassoziiert klassifiziert werden. Eine genaue Auflistung der Todesursachen für 63 Patientinnen findet sich in Tabelle 16. Von den restlichen verstorbenen Patientinnen gab es keine Angaben zur Todesursache.

Tabelle 16: Auflistung der Todesursachen nach ICD-10 und deren Häufigkeiten

ICD-10	Krankheit – Symptom	Häufigkeit (%)
A41.9	Sepsis, nicht näher bezeichnet	1 (0,3%)
C18.7	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	1 (0,3%)
C25.0	Bösartige Neubildung des Caput pancreatis	1 (0,3%)
C50.9	Bösartige Neubildung: Brustdrüse	2 (0,5%)
C52	Bösartige Neubildung des Fornix vaginae	1 (0,3%)
C54.1	Bösartige Neubildung des Corpus uteri	10 (2,7%)
C54.3	Bösartige Neubildung des Fundus uteri	1 (0,3%)
C54.8	Bösartige Neubildung des Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappen	7 (1,9%)
C54.9	Bösartige Neubildung des Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	3 (0,8%)
C72.3	Bösartige Neubildung des Nervus opticus	1 (0,3%)
C79.3	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	1 (0,3%)
C80.9	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	2 (0,5%)
D63.0	Anämie bei Neubildungen	1 (0,3%)

ICD-10	Krankheit – Symptom	Häufigkeit (%)
E41	Alimentärer Marasmus	1 (0,3%)
E86	Volumenmangel	1 (0,3%)
I21	Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3%)
I46.9	Herzstillstand, nicht näher bezeichnet	9 (2,4%)
I50.0	Rechtsherzinsuffizienz	1 (0,3%)
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	1 (0,3%)
I63.4	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	1 (0,3%)
J18.9	Pneumonie, nicht näher bezeichnet	1 (0,3%)
J96.9	Respiratorische Insuffizienz, nicht näher bezeichnet	2 (0,5%)
K72.9	Leberversagen, nicht näher bezeichnet	1 (0,3%)
K76.7	Hepatorenales Syndrom	5 (1,3%)
N17	Akutes Nierenversagen	2 (0,5%)
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz	1 (0,3%)
R09.2	Atemstillstand	1 (0,3%)
R64	Kachexie	2 (0,5%)
S27.2	Traumatischer Hämatothorax	1 (0,3%)

3.2 Überlebensraten

3.2.1 Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Einteilung

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit betrug für Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom 13,3 Jahre und für Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom 9,7 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Low-grade Patientinnen betrug 86,9%, und für Patienten mit high-grade Tumoren 62,0%. In Abbildung 17 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (Log-Rank-Test: $p = 0,001$). Somit war die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom statistisch signifikant kürzer als die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom.

Das mit einer Cox-Regression berechnete relative Risiko betrug 1,9 (95%-Konfidenzintervall: 1,3–2,9; $p = 0,001$). Das bedeutet, dass Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom ein fast doppelt so hohes Risiko aufwiesen, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom.

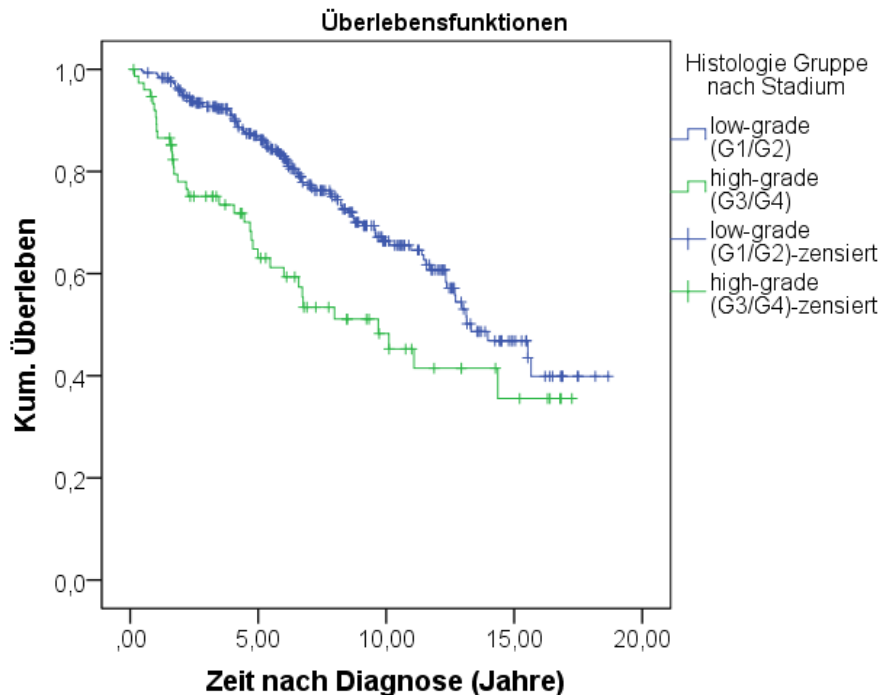


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade). Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.

3.2.2 Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit betrug für Patientinnen, die eine primäre Strahlentherapie erhielten ($n = 168$), 12,9 Jahre und für Patientinnen, die keine primäre Strahlentherapie erhielten ($n = 207$), 11,8 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit primärer Strahlentherapie betrug 83,1%, und für Patienten ohne primäre Strahlentherapie 79,7%. In Abbildung 18 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch nicht voneinander (Log-Rank-Test: $p = 0,159$).

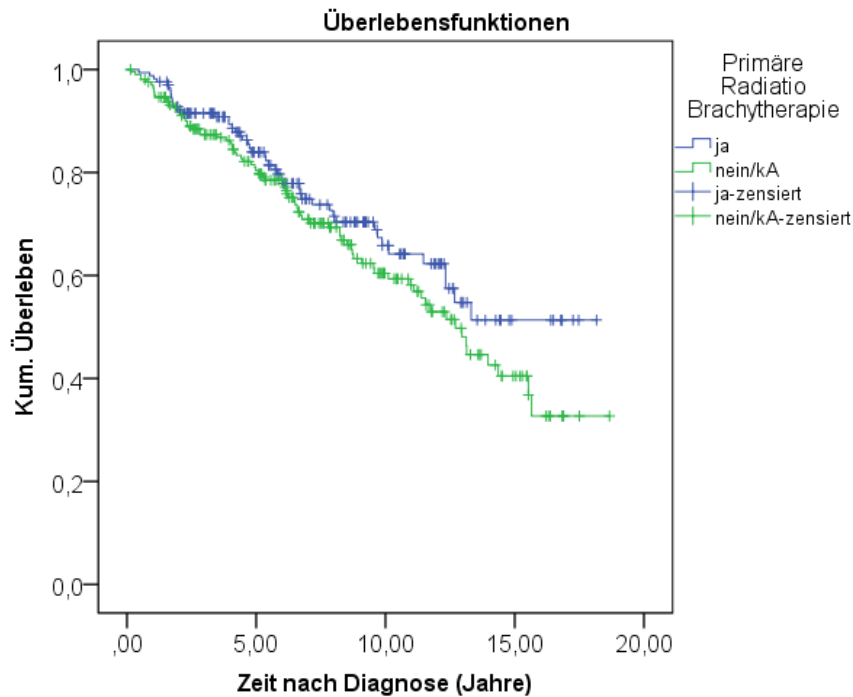


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit einer Strahlentherapie

3.2.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenuntersuchung im Gesamtkollektiv

Vor der Betrachtung der Überlebenanalysen soll die Verteilung von verschiedenen Einflussvariablen in Abhängigkeit von der Lymphknotenuntersuchung betrachtet werden (Tabelle 17). In der Gruppe der Patientinnen mit untersuchten Lymphknoten bestand eindeutig eine Verschiebung zu jüngeren Altersklassen (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$). Ebenso wurden seit 2004 die Lymphknoten statistisch signifikant häufiger untersucht als in den Jahren zuvor ($p < 0,001$).

Die Patientinnen mit und ohne Lymphknotenuntersuchung unterschieden sich nicht in ihrem Menopausenstatus (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,405$). Ebenso ergaben sich keine Unterschiede in der Verteilung der histologischen Tumorgruppe (Typ 1 vs. Typ 2 vs. Karzinosarkom; $p = 0,575$), in der Therapieform ($p = 0,369$), und in der Durchführung einer Salpingoovarektomie ($p = 0,463$).

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnesefaktoren in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden oder nicht.

		Lymphknoten untersucht					
		ja		nein		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Alter bei Diagnose in 4 Klassen	< 60	50	18,7%	8	7,4%	58	15,5%
	60 - 69	107	40,1%	30	27,8%	137	36,5%
	70 - 79	95	35,6%	47	43,5%	142	37,9%
	80+	15	5,6%	23	21,3%	38	10,1%
Menopausenstatus	prämenopausal	2	0,7%	0	0,0%	2	0,5%
	perimenopausal	4	1,5%	0	0,0%	4	1,1%
	postmenopausal	162	60,7%	71	65,7%	233	62,1%
	keine Angabe	99	37,1%	37	34,3%	136	36,3%
Diagnosejahr	1998-2003	55	20,6%	47	43,5%	102	27,2%
	2004-2009	105	39,3%	31	28,7%	136	36,3%
	2010-2015	107	40,1%	30	27,8%	137	36,5%
Histologie Gruppe	Typ 1 + muzinös	254	95,1%	101	93,5%	355	94,7%
	Karzin Sarkom	5	1,9%	4	3,7%	9	2,4%
	Typ 2	8	3,0%	3	2,8%	11	2,9%
OP LK Gruppe	OP LK paraaortal + pelvin/iliakal	120	44,9%	1	0,9%	121	32,3%
	OP LK pelvin/iliakal	147	55,1%	0	0,0%	147	39,2%
	OP LK nein/kA	0	0,0%	107	99,1%	107	28,5%
Lymphgefäßinvasion	L0	172	64,4%	49	45,4%	221	58,9%
	L1	35	13,1%	13	12,0%	48	12,8%
	LX/kA	60	22,5%	46	42,6%	106	28,3%
Veneninvasion	V0	193	72,3%	57	52,8%	250	66,7%
	V1	5	1,9%	3	2,8%	8	2,1%
	VX/kA	69	25,8%	48	44,4%	117	31,2%
Therapie	Op+Rad+CTX	5	1,9%	0	0,0%	5	1,3%
	Op+Rad	171	64,0%	68	63,0%	239	63,7%
	Op+CTX	2	0,7%	0	0,0%	2	0,5%
	Op	89	33,3%	40	37,0%	129	34,4%
Salpingoovarektomie	ja	238	89,1%	99	91,7%	337	89,9%
	nein	29	10,9%	9	8,3%	38	10,1%
Primäre Radiatio	Tele- und Brachytherapie	18	6,7%	23	21,3%	41	10,9%
	Brachytherapie	111	41,6%	24	22,2%	135	36,0%
	Teletherapie	15	5,6%	11	10,2%	26	6,9%
	Radiatio nnb	32	12,0%	10	9,3%	42	11,2%
	nein/kA	91	34,1%	40	37,0%	131	34,9%
	Gesamt	267	100,0%	108	100,0%	375	100,0%

Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden, befanden sich von der Lymphgefäßinvasion her viel häufiger im Stadium L0 als Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($p < 0,001$). Ebenso wurde bei Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden, viel häufiger V0 bei der Veneninvasion diagnostiziert als bei Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($p = 0,001$).

Patientinnen, der Lymphknoten untersucht wurden, erhielten doppelt so oft eine reine Brachytherapie als Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung. Dafür kam bei Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung sehr viel häufiger eine Tele- und Brachytherapie zum Einsatz als bei Patientinnen mit Lymphknotenuntersuchung ($p < 0,001$).

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit betrug für Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden ($n = 280$), 15,5 Jahre und für Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($n = 95$), 11,4 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden, 84,6%, und für Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden, 71,9%. In Abbildung 19 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (Log-Rank-Test: $p = 0,016$).

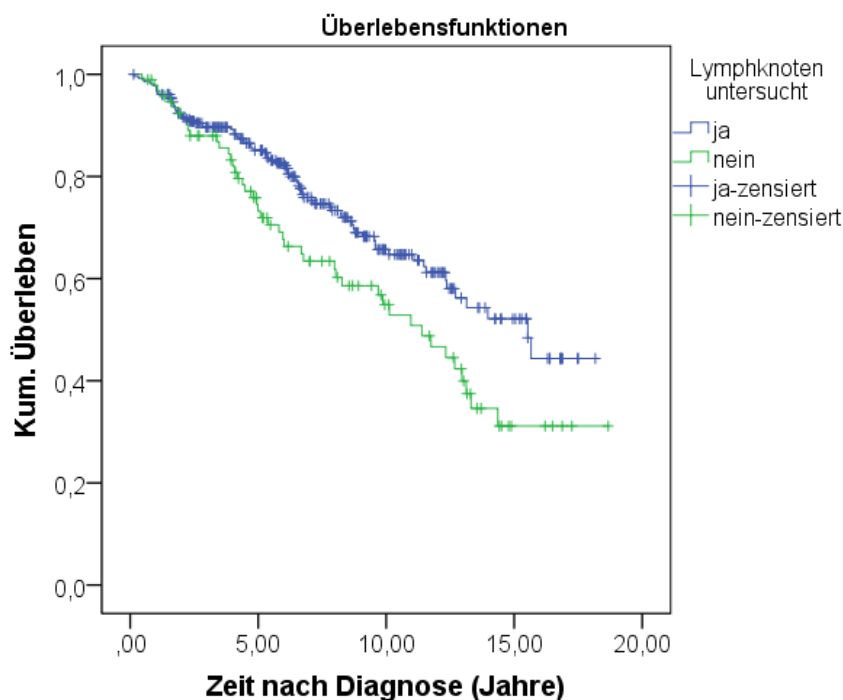


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein). Auf der Abszisse wurde

die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.

Um Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Untersuchung der Lymphknoten feststellen zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse zur Bestimmung des Überlebens von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein), durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in Tabelle 18. In Abbildung 20 sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Die längste Überlebensdauer wiesen Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten untersucht wurden (Median 15,5 Jahre, 5-Jahresüberleben 90,5%, $n = 217$), gefolgt von low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden (Median 11,8 Jahre; 5-Jahresüberleben 77,0%; $n = 82$). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,016$).

Es folgten high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden (Median d.; 5-Jahresüberleben 75,6%, $n = 50$), und Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden, wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (Median 4,7 Jahre; 5-Jahresüberleben 40,7%, $n = 26$). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,007$).

Eine univariable Cox-Regression ergab bei low-grade-Patienten eine Hazard Ratio von 1,673 für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung gegenüber Patientinnen mit Untersuchung der Lymphknoten (95%-KI: 1,096-2,555; $p = 0,017$). Die Hazard Ratio reduzierte sich nach einer multivariablen Cox-Regression (die Auflistung der Kofaktoren findet sich im Kapitel 2.6 Statistische Datenanalyse auf Seite 22) auf nicht signifikante 1,214 (95%-KI: 0,771-1,911; $p= 0,402$).

Bei den high-grade Patientinnen wurde eine Hazard Ratio von 2,410 (95% KI: =1,239- 4,686; $p= 0,010$) für die Gruppe an Patientinnen berechnet, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden, gegenüber Patienten, deren Lymphknoten untersucht wurden. Im Gegensatz zu den low-grade Patientinnen ergab sich in der multivariablen Cox-Regression eine vergleichbare und weiterhin signifikante Hazard Ratio von 2,482 (95%-KI: 1,268-4,857; $p= 0,008$).

Tabelle 18: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein).

Histologische Unterteilung und Lymphknotenuntersuchung	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
low-grade, Lymphknoten untersucht	15,5	90,5
low-grade, Lymphknoten nicht untersucht	11,8	77,0
high-grade, Lymphknoten untersucht	-	75,6
high-grade, Lymphknoten nicht untersucht	4,7	40,7

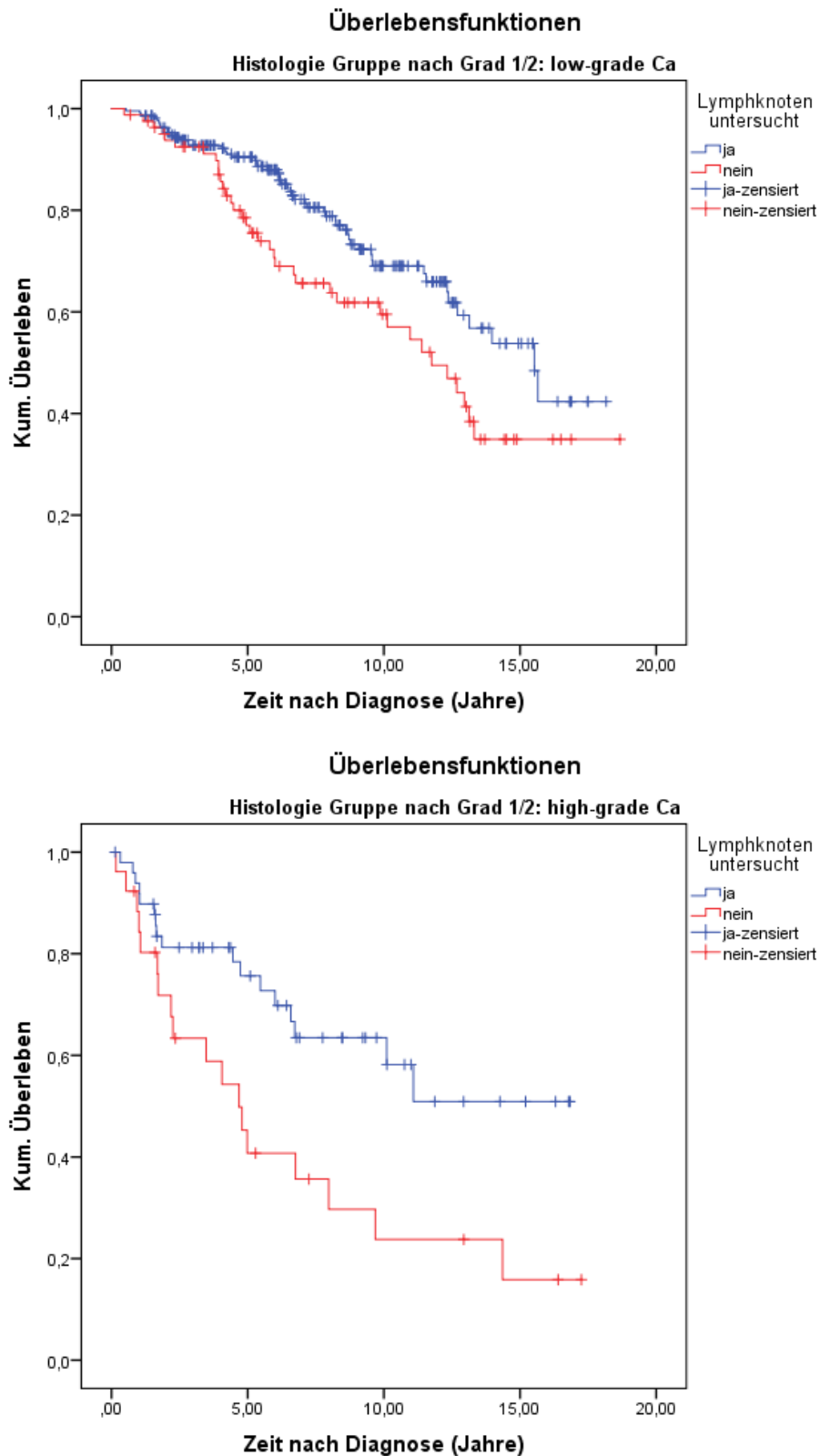


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein). Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.

3.2.4 Gesamtüberleben nach der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei low-grade-Patientinnen

In Tabelle 19 wird die Häufigkeitsverteilung diverser demographischer und anamnestischer Parameter in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei low-grade Patientinnen dargestellt. Es wurde deutlich, dass bei jüngeren Patientinnen (unter 60 Jahren) eher mehr als 25 Lymphknoten untersucht wurden als bei älteren Patientinnen. Ebenso konnte beobachtet werden, dass ab 2004 der Anteil an Patientinnen, bei denen mehr als 25 Lymphknoten entnommen wurden, deutlich zunahm.

Der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf die Anzahl an untersuchten Lymphknoten. Die Durchführung einer Salpingoovarektomie war ebenfalls nicht mit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten assoziiert.

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnese Faktoren bei low-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

		Lymphknoten untersucht									
		25+		1-24		LK untersucht ja ohne Anzahl		LK untersucht nein/kA		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
^a											
Alter bei Diagnose in	< 60	25	24,3%	8	12,7%	8	15,7%	7	8,5%	48	16,1%
4 Klassen	60 - 69	44	42,7%	22	34,9%	20	39,2%	25	30,5%	111	37,1%
	70 - 79	33	32,0%	23	36,5%	21	41,2%	35	42,7%	112	37,5%
	80+	1	1,0%	10	15,9%	2	3,9%	15	18,3%	28	9,4%
Menopausenstatus	perimenopausal	4	3,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	1,3%
	postmenopausal	62	60,2%	38	60,3%	25	49,0%	49	59,8%	174	58,2%
	keine Angabe	37	35,9%	25	39,7%	26	51,0%	33	40,2%	121	40,5%
Diagnosejahr	1998-2003	10	9,7%	12	19,0%	22	43,1%	36	43,9%	80	26,8%
	2004-2009	35	34,0%	36	57,1%	16	31,4%	24	29,3%	111	37,1%
	2010-2015	58	56,3%	15	23,8%	13	25,5%	22	26,8%	108	36,1%
OP LK Gruppe	OP LK	71	68,9%	15	23,8%	3	5,9%	1	1,2%	90	30,1%
	paraaortal + pelvin/iliakal										
	OP LK	32	31,1%	48	76,2%	48	94,1%	0	0,0%	128	42,8%
	pelvin/iliakal u.a.										
	OP LK nein/kA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	81	98,8%	81	27,1%
Lymphgefäßinvasion	L0	75	72,8%	41	65,1%	28	54,9%	41	50,0%	185	61,9%
	L1	9	8,7%	6	9,5%	8	15,7%	7	8,5%	30	10,0%
	LX/kA	19	18,4%	16	25,4%	15	29,4%	34	41,5%	84	28,1%
Veneninvasion	V0	82	79,6%	45	71,4%	32	62,7%	44	53,7%	203	67,9%
	V1	1	1,0%	0	0,0%	1	2,0%	2	2,4%	4	1,3%
	VX/kA	20	19,4%	18	28,6%	18	35,3%	36	43,9%	92	30,8%
Therapie	Op+Rad	75	72,8%	39	61,9%	28	54,9%	54	65,9%	196	65,6%
	Op+CTX	1	1,0%	0	0,0%	1	2,0%	0	0,0%	2	0,7%
	Op	27	26,2%	24	38,1%	22	43,1%	28	34,1%	101	33,8%
Salpingoovarektomie	ja	92	89,3%	55	87,3%	47	92,2%	75	91,5%	269	90,0%
	nein	11	10,7%	8	12,7%	4	7,8%	7	8,5%	30	10,0%
Primäre Radiatio	Tele- und Brachytherapie										
	Brachytherapie	49	47,6%	25	39,7%	12	23,5%	20	24,4%	106	35,5%
	Teletherapie	4	3,9%	2	3,2%	8	15,7%	9	11,0%	23	7,7%
	Radiatio nnb	20	19,4%	9	14,3%	3	5,9%	10	12,2%	42	14,0%
	nein/kA	28	27,2%	24	38,1%	23	45,1%	28	34,1%	103	34,4%
	Gesamt	103	100,0%	63	100,0%	51	100,0%	82	100,0%	299	100,0%

Die Anzahl an untersuchten Lymphknoten in der low-grade Gruppe war zum Teil statistisch signifikant mit Unterschieden in der Überlebenszeit assoziiert. Patientinnen, bei denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, zeigten die höchste Überlebensdauer, während eine abnehmende Anzahl an untersuchten Lymphknoten mit einer verkürzten Überlebenszeit einherging (Tabelle 20). Die Überlebenszeiten von Patientinnen, bei denen 1-24 Lymphknoten untersucht worden waren, unterschieden sich statistisch nicht von den Überlebenszeiten von Patientinnen, bei denen die Lymphknoten nicht untersucht worden waren. Dafür hatten Patientinnen, bei denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, die gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit wie Patientinnen, deren Lymphknoten ohne Angabe einer Anzahl untersucht worden waren. Diese beiden Gruppen hatten statistisch signifikant ($p < 0,01$) längere Überlebenszeiten als die Gruppen mit untersuchten 1-24 Lymphknoten und „Lymphknoten nicht untersucht“. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 20: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5 Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten (low grade Patientinnen; n=299).

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
25+	103	34,4	15,5	94,5
1-24	63	21,1	12,7	82,1
LK untersucht ja ohne Anzahl	51	17,1	15,7	91,6
LK untersucht nein/kA	82	27,4	11,8	77,0
Gesamt	299	100,0	13,3	

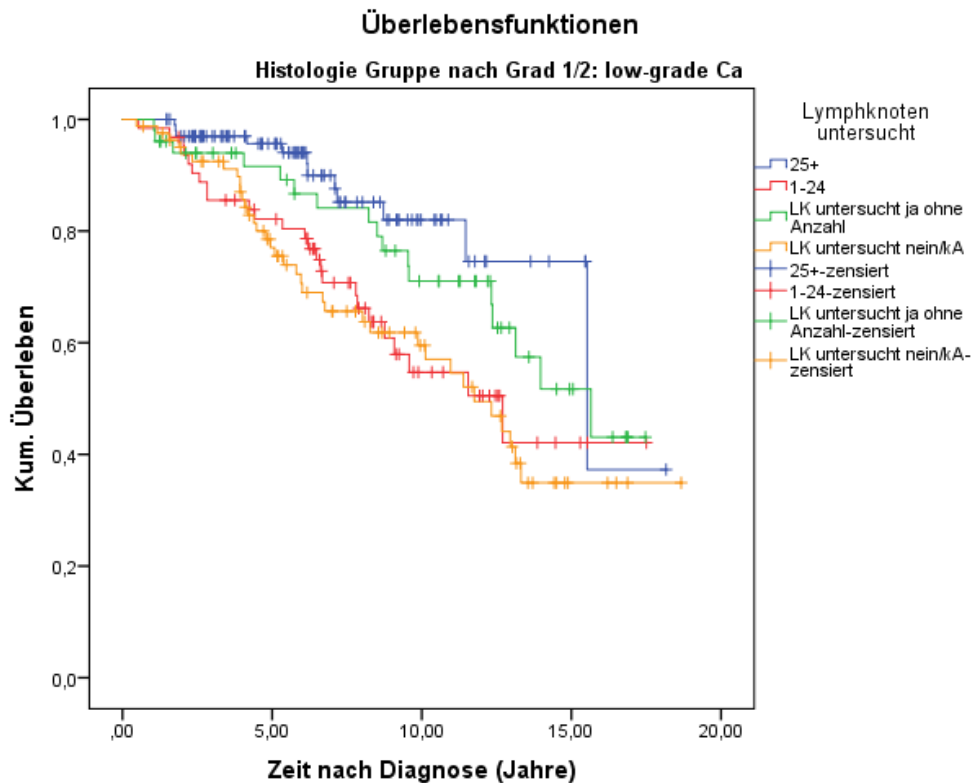


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl an untersuchten Lymphknoten. Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an (low -Grade n=299).

Eine univariable Cox-Regressionsanalyse ergab bei low-grade-Patienten eine Hazard Ratio von 2,653 (95%-KI: 1,331-5,288; $p = 0,006$) für Patientinnen mit Untersuchung von 1-24 Lymphknoten und eine HR von 2,872 (95%-KI: 1,488-5,545; $p = 0,002$) für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung gegenüber Patientinnen mit Untersuchung von mindestens 25 Lymphknoten.

Die Hazard Ratios reduzierten sich nach einer multivariablen Cox-Regression (die Auflistung der Kofaktoren findet sich im Kapitel 2.6 Statistische Datenanalyse auf Seite 22) auf nicht signifikante 1,613 (95% KI 0,790-3,292; $p = 0,189$) für die Gruppe mit 1-24 untersuchte Lymphknoten und auf 1,659 (95% KI 0,826-3,332; $p = 0,155$) für die Gruppe ohne Lymphknotenuntersuchung.

3.2.5 Gesamtüberleben nach der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei high-grade-Patientinnen

In Tabelle 21 wird die Häufigkeitsverteilung diverser demographischer und anamnestischer Parameter in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei high-grade Patientinnen dargestellt. Wie auch bei den low-grade Patientinnen wurde deutlich, dass bei jüngeren Patientinnen (unter 60 Jahren) eher mehr als 25 Lymphknoten untersucht wurden als bei älteren Patientinnen. Ebenso konnte beobachtet werden, dass ab 2004 der Anteil an Patientinnen, bei denen mehr als 25 Lymphknoten entnommen wurden, deutlich zunahm.

Der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf die Anzahl an untersuchten Lymphknoten. Die Durchführung einer Salpingoovarektomie war ebenfalls nicht mit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten assoziiert.

Die 5-Jahresüberlebensraten lagen bei high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden, mit 40,7% statistisch signifikant am niedrigsten im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen (Tabelle 22). Die 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden, lagen zwischen 65,3 – 88,9%, und unterschieden sich statistisch nicht voneinander. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 22 dargestellt.

Ein Vergleich der Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung mit den Patientinnen, von denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, ergab einen grenzwertig signifikanten Effekt sowohl in der einfachen Cox-Regression (Hazard-Ratio: 2,121; 95%-KI: 0,946-4,753; $p= 0,068$) als auch in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse (Hazard-Ratio: 2,051; 95%-KI: 0,891-4,717; $p= 0,091$). Ansonsten ergaben sich bei den high-grade Patientinnen weder in der uni- noch in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse signifikante Hazard Ratios in Bezug auf die Referenzgruppe mit mindestens 25 untersuchten Lymphknoten.

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnesefaktoren bei high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

a		Lymphknoten untersucht													
		LK untersucht													
		25+				1-24				ja ohne Anzahl		LK untersucht nein/kA		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Alter bei	< 60	7	25,0%	2	15,4%	0	0,0%	1	3,8%	10	13,2%				
Diagnose in 4 Klassen	60 - 69	14	50,0%	4	30,8%	3	33,3%	5	19,2%	26	34,2%				
	70 - 79	7	25,0%	5	38,5%	6	66,7%	12	46,2%	30	39,5%				
	80+	0	0,0%	2	15,4%	0	0,0%	8	30,8%	10	13,2%				
Menopausenstatus	prämenopausal	2	7,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	2,6%				
	postmenopausal	22	78,6%	10	76,9%	5	55,6%	22	84,6%	59	77,6%				
	keine Angabe	4	14,3%	3	23,1%	4	44,4%	4	15,4%	15	19,7%				
Diagnosejahr	1998-2003	1	3,6%	4	30,8%	6	66,7%	11	42,3%	22	28,9%				
	2004-2009	11	39,3%	4	30,8%	3	33,3%	7	26,9%	25	32,9%				
	2010-2015	16	57,1%	5	38,5%	0	0,0%	8	30,8%	29	38,2%				
Histologie Gruppe	Typ 1 + muzinös	21	75,0%	9	69,2%	7	77,8%	19	73,1%	56	73,7%				
	Karzinom	2	7,1%	3	23,1%	0	0,0%	4	15,4%	9	11,8%				
	Typ 2	5	17,9%	1	7,7%	2	22,2%	3	11,5%	11	14,5%				
OP LK Gruppe	paraaortal und pelvin/iliakal	26	92,9%	3	23,1%	2	22,2%	0	0,0%	31	40,8%				
	pelvin/iliakal	2	7,1%	10	76,9%	7	77,8%	0	0,0%	19	25,0%				
	OP LK nein/kA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	26	100,0%	26	34,2%				
Lymphgefäßinvasion	L0	20	71,4%	6	46,2%	2	22,2%	8	30,8%	36	47,4%				
	L1	5	17,9%	4	30,8%	3	33,3%	6	23,1%	18	23,7%				
	LX/kA	3	10,7%	3	23,1%	4	44,4%	12	46,2%	22	28,9%				
Veneninvasion	V0	23	82,1%	9	69,2%	2	22,2%	13	50,0%	47	61,8%				
	V1	2	7,1%	0	0,0%	1	11,1%	1	3,8%	4	5,3%				
	VX/kA	3	10,7%	4	30,8%	6	66,7%	12	46,2%	25	32,9%				
Therapie	Op+Rad+CTX	4	14,3%	1	7,7%	0	0,0%	0	0,0%	5	6,6%				
	Op+Rad	16	57,1%	9	69,2%	4	44,4%	14	53,8%	43	56,6%				
	Op	8	28,6%	3	23,1%	5	55,6%	12	46,2%	28	36,8%				
Salpingo-ovarektomie	ja	26	92,9%	13	100,0%	5	55,6%	24	92,3%	68	89,5%				
	nein	2	7,1%	0	0,0%	4	44,4%	2	7,7%	8	10,5%				
Primäre Radiatio	Tele- und Brachytherapie	3	10,7%	2	15,4%	3	33,3%	8	30,8%	16	21,1%				
	Brachytherapie	17	60,7%	7	53,8%	1	11,1%	4	15,4%	29	38,2%				
	Teletherapie	0	0,0%	1	7,7%	0	0,0%	2	7,7%	3	3,9%				
	nein/kA	8	28,6%	3	23,1%	5	55,6%	12	46,2%	28	36,8%				
	Gesamt	28	100,0%	13	100,0%	9	100,0%	26	100,0%	76	100,0%				

Tabelle 22: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten (high-grade Patientinnen; n=299).

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
25+	28	36,8	-	75,4
1-24	13	17,1	-	65,3
LK untersucht ja ohne Anzahl	9	11,8	-	88,9
LK untersucht nein/kA	26	34,2	4,7	40,7
Gesamt	76	100,0	9,7	

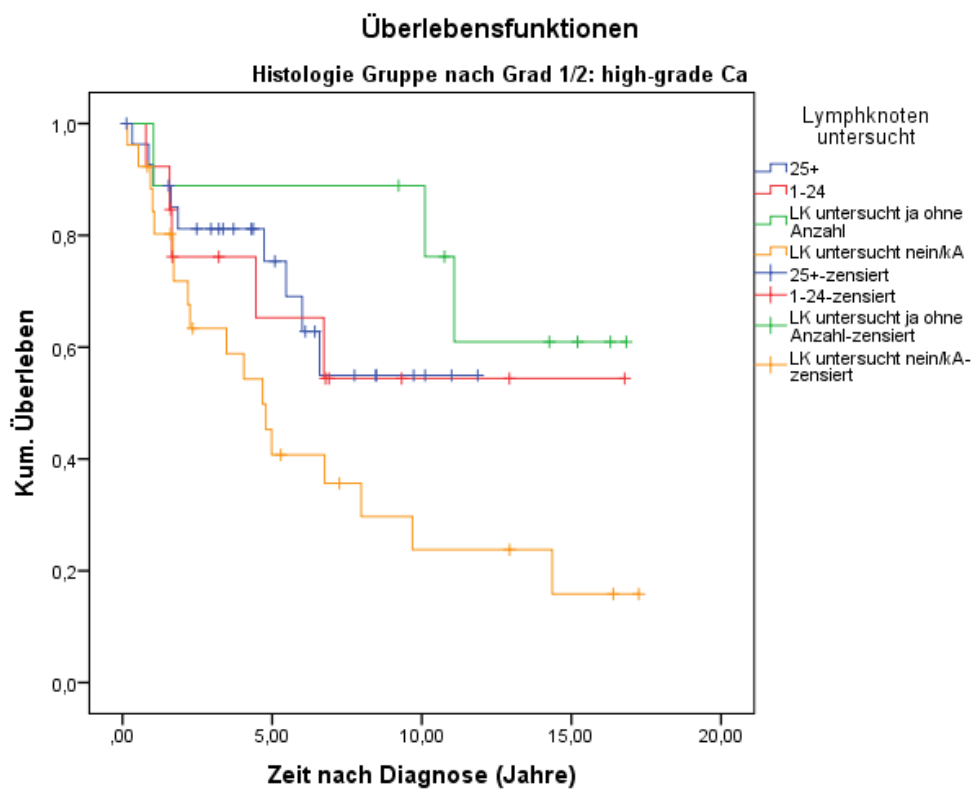


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl an untersuchten Lymphknoten

3.3 Rezidivfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten von 375 Patientinnen der untersuchten Studiengruppe noch 236 Patientinnen (62,9%) und waren frei von Rezidiven. 139 Patientinnen (37,1%) sind im Untersuchungszeitraum entweder verstorben und/oder entwickelten ein Tumorrezidiv. Für die folgenden Analysen wurde die Entwicklung eines Rezidivs oder der Tod als Endpunktereignis definiert. In der Gruppe der 299 Low-grade Patientinnen sind insgesamt 100 (33,4%) verstorben oder rezidiert, und unter den 76 high-grade Patientinnen waren dies 39 (51,3%).

3.3.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Einteilung

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug für low-grade Patientinnen (n = 299) betrug 13,1 Jahre und für high-grade Patientinnen (n = 76) betrug er 6,0 Jahre. Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben betrug 81,8% für low-grade Patientinnen, und für high-grade Patientinnen 53,7%. In Abbildung 23 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

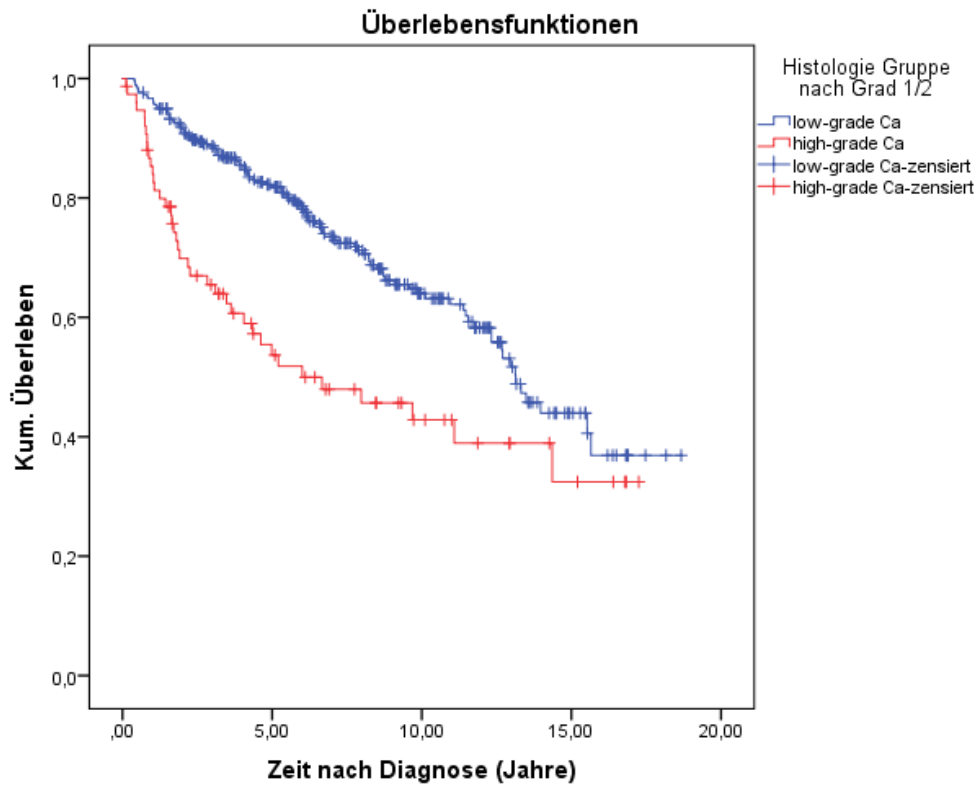


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum rezidivfreien Überleben von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Histologie (high-grade oder low-grade). Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.

3.3.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug für Patientinnen, die eine primäre Strahlentherapie erhielten ($n = 168$), 12,3 Jahre und für Patientinnen, die keine primäre Strahlentherapie erhielten ($n = 207$), 11,0 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 80,7% für die Brachytherapie-Patientinnen und 72,7% für nicht bestrahlte Patientinnen. In Abbildung 24 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch ganz knapp nicht voneinander (Log-Rank-Test: $p = 0,092$).

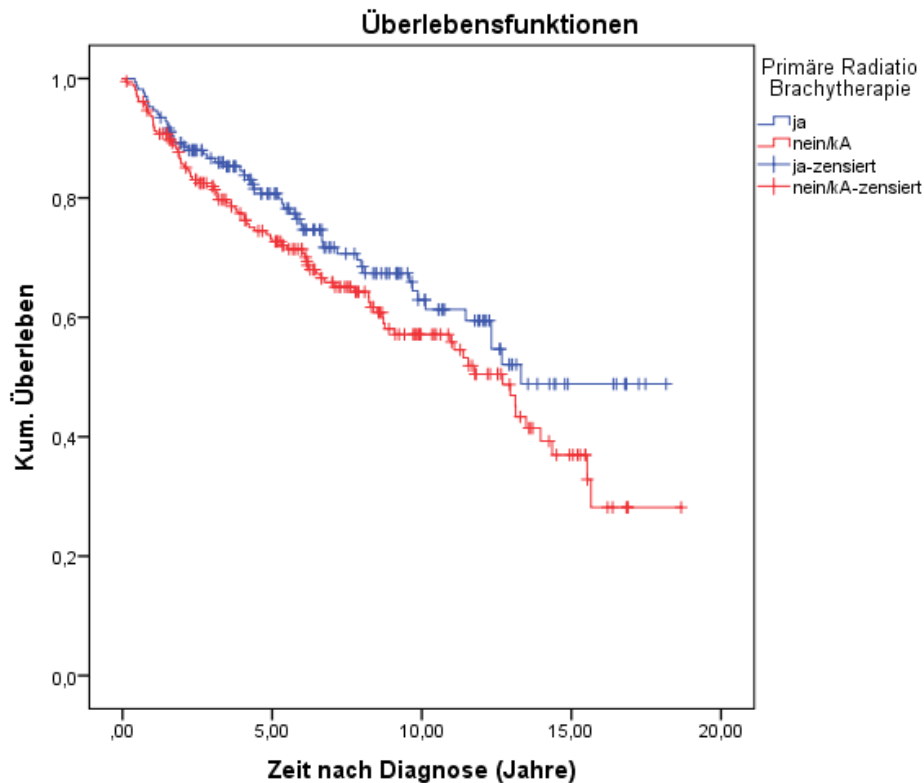


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Strahlentherapie. Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.

3.3.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lymphknotenuntersuchung im Gesamtkollektiv

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug für Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden ($n = 267$), 15,5 Jahre und für Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($n = 108$), 9,7 Jahre. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 81,5% für Patientinnen mit Lymphknotenuntersuchung und 64,3% für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung. In Abbildung 25 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch signifikant von einander (Log-Rank-Test: $p = 0,001$).

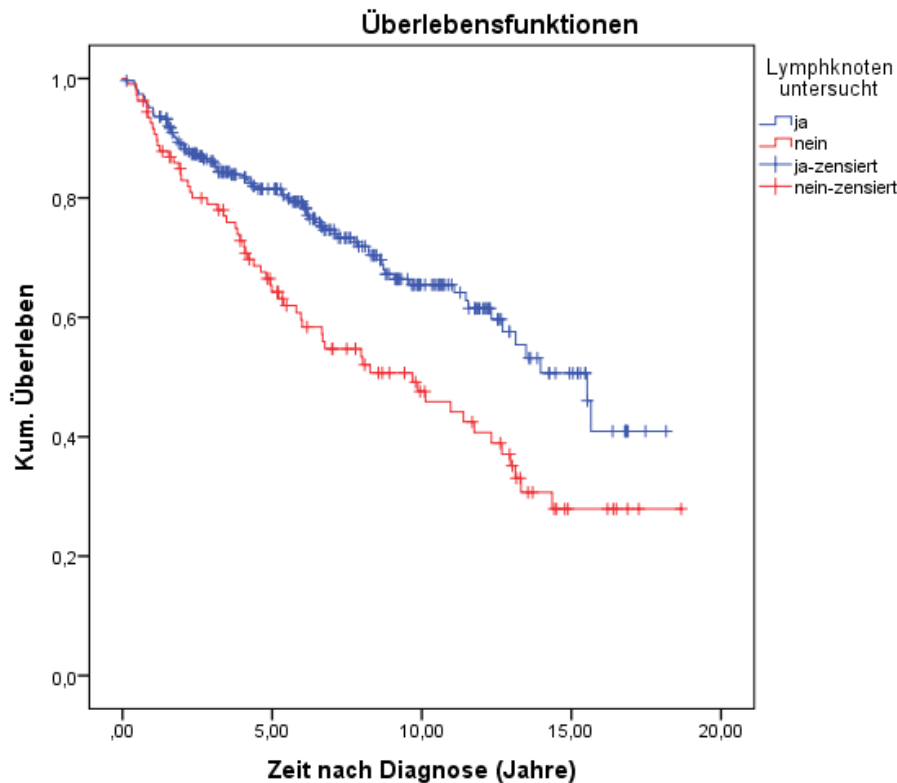


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Untersuchung der Lymphknoten. Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.

3.3.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der untersuchten Lymphknoten getrennt für low-grade und high-grade Patientinnen

Um Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Untersuchung der Lymphknoten feststellen zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse zur Bestimmung der medianen rezidivfreien Überlebensdauer und der rezidivfreien 5-Jahresüberlebensrate von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Grad des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein), durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in Tabelle 23; in Abbildung 26 und Abbildung 27 sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom, bei denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht wurden ($n = 103$), zeigten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 15,5 Jahren und eine 5-Jahresüberlebensrate von 94,5%, während low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($n = 82$), eine mediane rezidivfreie

Überlebenszeit von 11,8 Jahren und eine 5-Jahresüberlebensrate von 73,7% aufwiesen. Die Überlebenskurven bei low-grade Patientinnen unterschieden sich grenzwertig statistisch signifikant voneinander (Log-Rank-Test: $p < 0,053$; siehe Abbildung 26).

Für high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden ($n = 50$), konnte eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht ermittelt werden, und Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden ($n = 26$) hatten eine mediane Überlebenszeit von 3,5 Jahren. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten betragen 65,0% (Lymphknoten untersucht) und 34,2% (Lymphknoten nicht untersucht). Die Überlebenskurven bei high-grade Patientinnen unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (Log-Rank-Test: $p=0,003$; siehe Abbildung 27).

Tabelle 23: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein)

Histologische Unterteilung und Lymphknotenuntersuchung	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
low-grade, Lymphknoten untersucht	15,5	85,1
low-grade, Lymphknoten nicht untersucht	11,8	73,7
high-grade, Lymphknoten untersucht	-	65,0
high-grade, Lymphknoten nicht untersucht	3,5	34,2

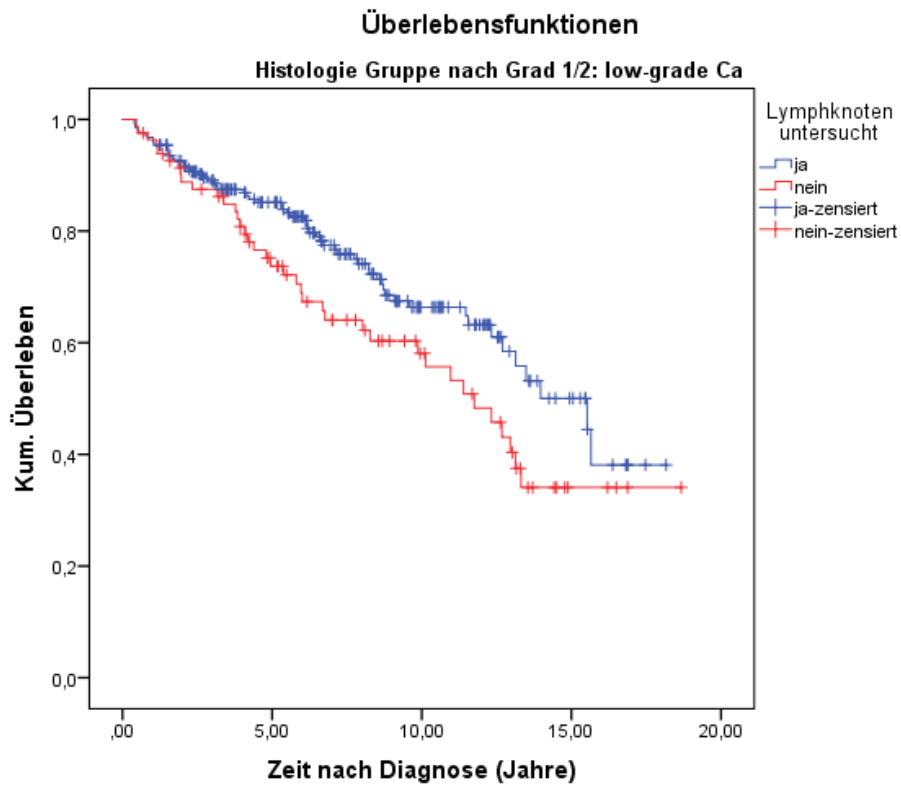


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein)

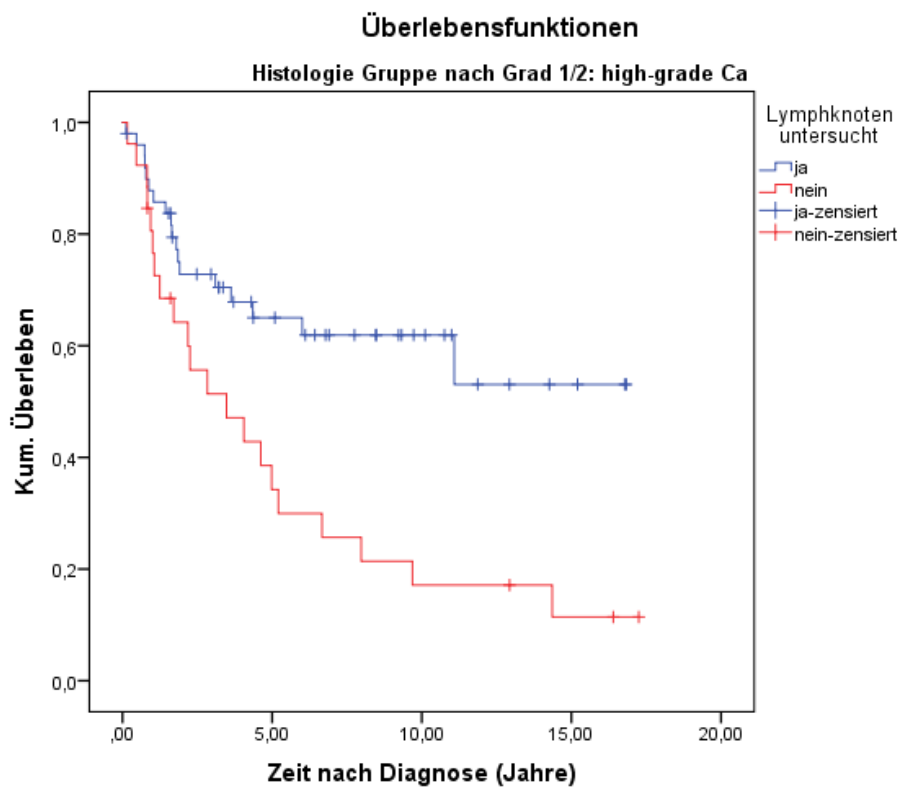


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein)

Eine univariable Cox-Regressions-Analyse ergab bei low-grade-Patienten eine Hazard Ratio von 1,488 für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung gegenüber Patientinnen mit einer Untersuchung der Lymphknoten (95%-KI: 0,992-2,231; $p=0,055$). Die Hazard Ratio reduzierte sich nach einer Adjustierung auf Kofaktoren in einem multivariablen Cox-Regressions-Modell auf nicht signifikante 1,059 (95% KI 0,689-1,626; $p=0,795$). Die Hazard Ratio für ein rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphknotenuntersuchung lag damit deutlich unter der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei low-grade Patientinnen.

Bei high-grade-Patientinnen ergab eine univariable Cox-Regressions-Analyse eine Hazard Ratio von 2,547 für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung gegenüber Patientinnen mit einer Untersuchung der Lymphknoten (95%-KI: 1,354- 4,790; $p=0,004$). Im Gegensatz zu den low-grade Patientinnen ergab sich im multivariablen Cox-Regressionsmodell eine vergleichbare und weiterhin signifikante Hazard Ratio von 2,450 (95%-KI:1,279-4,694; $p=0,007$). Diese Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben entsprach damit weitgehend dem Ergebnis aus der Analyse des Gesamtüberlebens.

3.3.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten im Gesamtkollektiv

Eine spezifische Untersuchung des Einflusses der Anzahl an untersuchten Lymphknoten auf die mediane rezidivfreie Überlebenszeit ergab, dass Patientinnen, von denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, eine signifikant längere mediane Überlebenszeit (15,5 Jahre) aufwiesen als Patientinnen mit 1-24 untersuchten Lymphknoten (11,6 Jahre) und als Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung (9,7 Jahre; Log-Rank-Test: $p < 0,01$). Die medianen Überlebenszeiten finden sich in Tabelle 24 und die entsprechenden Kaplan-Maier-Kurven sind in Abbildung 28 dargestellt. Patientinnen, bei denen die Lymphknoten ohne Angabe einer Anzahl untersucht worden waren, wiesen zwar eine mediane Überlebenszeit von 15,7 Jahren und damit ähnlich wie die von Patientinnen mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten auf, doch lag die kumulative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 75,5% statistisch signifikant ($p=0,006$) unter der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten (88,9%).

Tabelle 24: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
25+	131	34,9	15,5	88,9
1-24	76	20,3	11,6	74,1
LK untersucht ja ohne Anzahl	60	16,0	15,7	75,5
LK untersucht nein/kA	108	28,8	9,7	64,3
Gesamt	375	100,0	13,0	

Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben der Patienten ohne (bekannte) Lymphknotenuntersuchung betrug 64,3 % (Hazard Ratio = 2,713, 95%-KI 1,670 - 4,407, $p < 0,001$), mit einer unbekanntem Anzahl an untersuchten Lymphknoten 75,5 % (Hazard Ratio = 1,670, 95%-KI 0,935 - 2,982, $p = 0,083$), 74,1 % bei Patienten mit 1 bis 24 untersuchten Lymphknoten (Hazard Ratio = 2,151, 95%-KI 1,262 - 3,667, $p = 0,005$) und 88,9 % bei solchen mit 25 oder mehr untersuchten Lymphknoten (Hazard Ratio = 1,00).

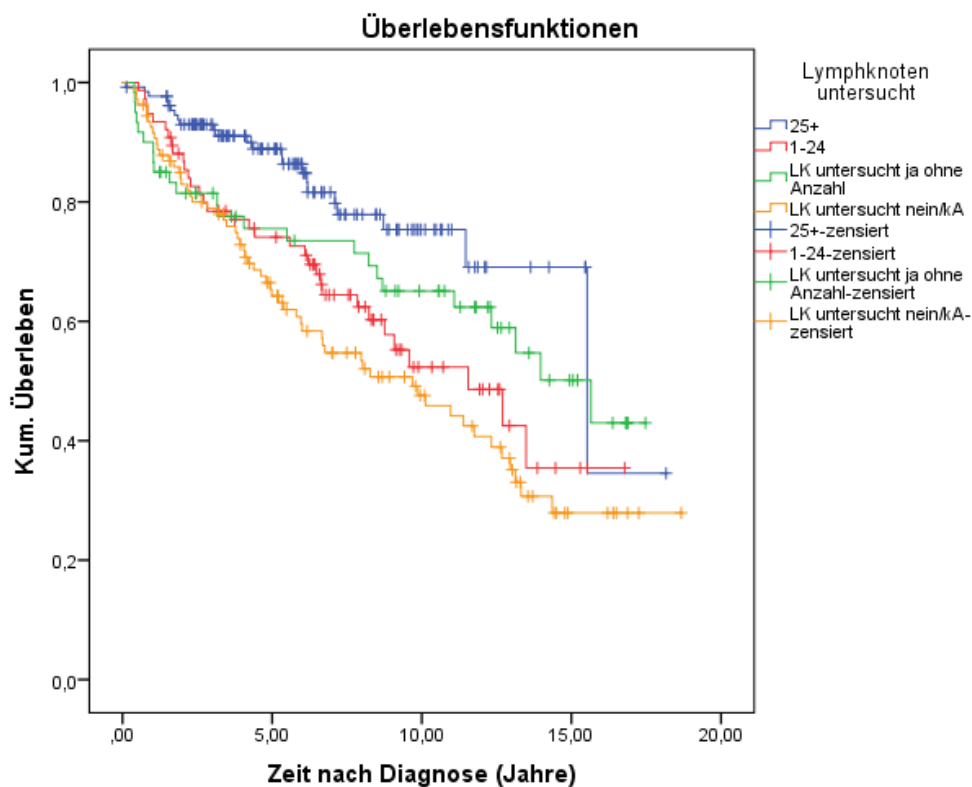


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten im Gesamtkollektiv (n=375).

Eine univariable Cox-Regressions-Analyse ergab Hazard Ratios für ein rezidivfreies Überleben von 2,151 für Patientinnen mit 1 bis 24 untersuchten Lymphknoten (95%-KI 1,262-3,667, $p = 0,005$), eine HR von 1,670 für Patientinnen mit unbekannter Anzahl an untersuchten Lymphknoten (95%-KI 0,935 - 2,982, $p = 0,083$) und 2,713 für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung (95%-KI 1,670 - 4,407, $p < 0,001$) gegenüber Patientinnen mit einer Untersuchung von mehr als 25 Lymphknoten (Tabelle 30). Die Hazard Ratios reduzierten sich nach einer Adjustierung auf Kofaktoren in einem multivariablen Cox-Regressions-Modell auf nicht signifikante 1,25 bis 1,61 (p -Werte zwischen 0,084 und 0,475).

Tabelle 25 Ergebnisse einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der Anzahl an untersuchten Lymphknoten auf die rezidivfreie Überlebenszeit im Gesamtkollektiv. Bei der multivariablen Analyse erfolgte die Adjustierung auf folgende Kofaktoren: Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Histologietyp, Therapie, Salpingoovariektomie, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Region der Lymphknotenentnahme.

Anzahl an untersuchten Lymphknoten	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	
Univariable Analyse				
25+		1,000		
1-24	,005	2,151	1,262	3,667
LK untersucht ja ohne Anzahl	,083	1,670	,935	2,982
LK untersucht nein/kA	<,001	2,713	1,670	4,407
Multivariable Analyse				
25+		1,000		
1-24	,120	1,568	,890	2,765
LK untersucht ja ohne Anzahl	,475	1,251	,677	2,311
LK untersucht nein/kA	,084	1,607	,938	2,754

3.3.6 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten getrennt für low-grade und high-grade Patientinnen

Um Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten feststellen zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse zur Bestimmung der medianen rezidivfreien Überlebensdauer und der rezidivfreien 5-Jahresüberlebensrate von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Grad des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in Tabelle 27.

In Abbildung 29 und Abbildung 30 sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Bei der low-grade Gruppe wiesen Patientinnen, von denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen die längste mediane rezidivfreie Überlebensdauer (15,5 Jahre) und die höchste rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate (94,5%) auf (Tabelle 26). Diese Patientinnengruppe war in der Überlebensrate statistisch signifikant allen anderen drei Untersuchungsgruppen überlegen (Tabelle 26).

Low-grade Patientinnen mit 1-24 untersuchten Lymphknoten, keinen untersuchten Lymphknoten oder mit unbekannter Anzahl an untersuchten Lymphknoten wiesen 5-Jahresüberlebensraten zwischen 73,7% – 77,4% (Tabelle 26) auf. Diese drei Patientinnengruppen unterschieden sich statistisch nicht in ihren Überlebenszeiten (Tabelle 26).

Tabelle 26: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
25+	103	34,4	15,5	94,5
1-24	63	21,1	11,6	77,4
LK untersucht ja ohne Anzahl	51	17,1	14,0	77,0
LK untersucht nein/kA	82	27,4	11,8	73,7
Gesamt	299	100,0	13,1	

Tabelle 27: Ergebnisse (p-Werte) aus Log-Rank-Tests zum paarweisen Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten bei low-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

Lymphknoten untersucht	25+	1-24	LK untersucht ja ohne Anzahl	LK untersucht nein/kA
25+		0,002	0,039	0,001
1-24	0,002		0,325	0,976
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,039	0,325		0,377
LK untersucht nein/kA	0,001	0,976	0,377	

Bei der high-grade Gruppe wiesen Patientinnen, von denen mehr als 25 Lymphknoten untersucht worden waren, nur im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung eine statistisch signifikant längere rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate auf (67,5% versus 34,2% (Tabelle 28).

High-grade Patientinnen mit 1-24 untersuchten Lymphknoten, keinen untersuchten Lymphknoten oder mit unbekannter Anzahl an untersuchten Lymphknoten wiesen 5-Jahresüberlebensraten zwischen 34,2% – 67,7% auf. Diese drei Patientinnengruppen unterschieden sich statistisch nicht in ihren Überlebensraten (Tabelle 28).

Tabelle 28: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)	5-Jahres-Überleben (%)
25+	28	36,8	.	67,5
1-24	13	17,1	.	57,0
LK untersucht ja ohne Anzahl	9	11,8	11,1	66,7
LK untersucht nein/kA	26	34,2	3,5	34,2
Gesamt	76	100,0	6,0	

Tabelle 29: Ergebnisse (p-Werte) aus Log-Rank-Tests zum paarweisen Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten bei high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.

Lymphknoten untersucht	25+	1-24	LK untersucht ja ohne Anzahl	LK untersucht nein/kA
25+		0,630	0,939	0,010
1-24	0,630		0,944	0,109
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,939	0,944		0,054
LK untersucht nein/kA	0,010	0,109	0,054	

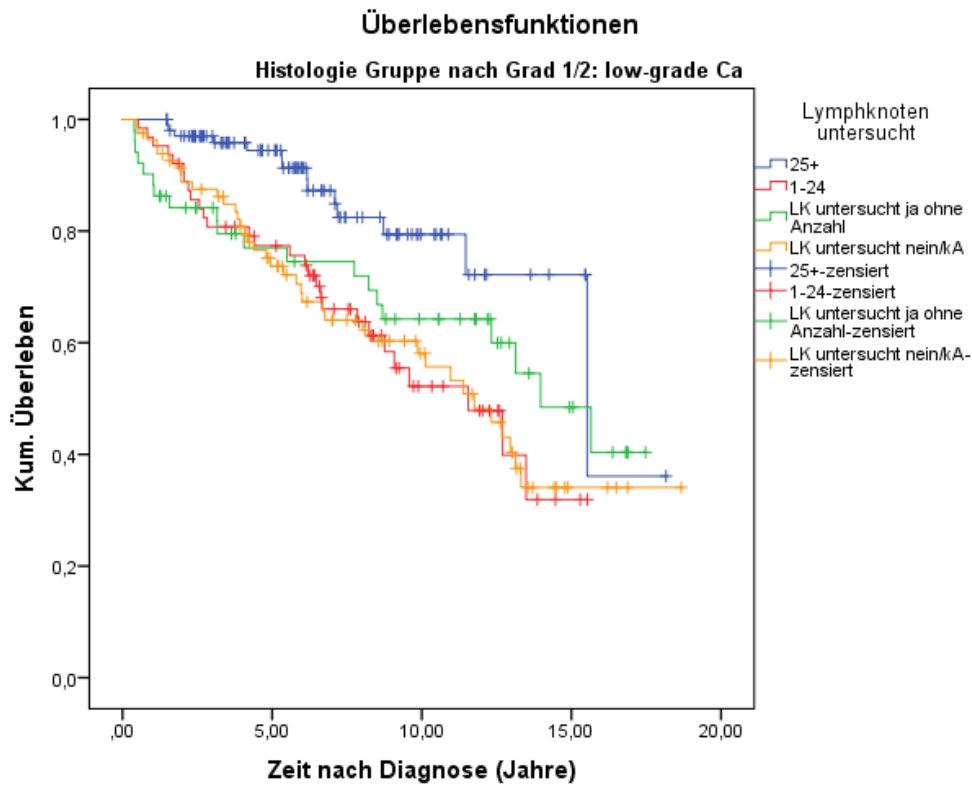


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von low-grade Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten.

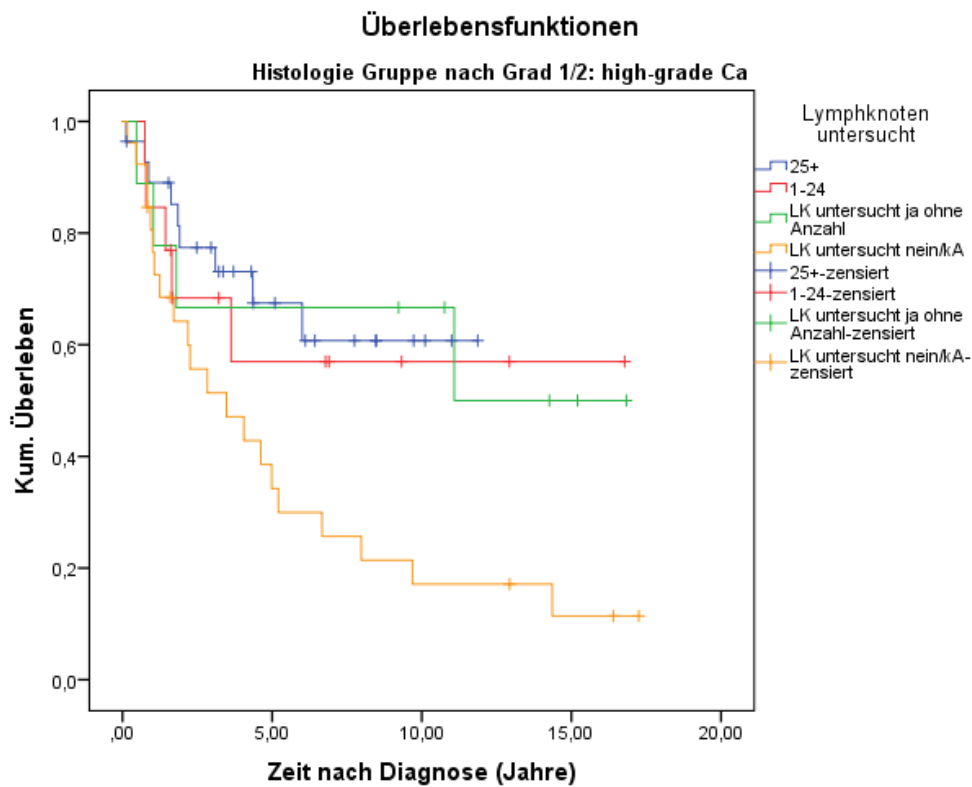


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von high-grade Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten.

Eine univariable Cox-Regressions-Analyse ergab bei low-grade-Patienten durchwegs statistisch signifikante Hazard Ratios für ein rezidivfreies Überleben zwischen 2,1 – 2,8 für Patientinnen mit 1-24 untersuchten Lymphknoten, mit unbekannter Anzahl an untersuchten Lymphknoten und ohne Lymphknotenuntersuchung gegenüber Patientinnen mit einer Untersuchung von mehr als 25 Lymphknoten (Tabelle 30). Die Hazard Ratios reduzierten sich nach einer Adjustierung auf Kofaktoren in einem multivariablen Cox-Regressions-Modell auf grenzwertig nicht signifikante 1,7 – 1,9 (p-Werte zwischen 0,06 und 0,10).

Tabelle 30: Ergebnisse einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der Anzahl an untersuchten Lymphknoten auf die rezidivfreie Überlebenszeit bei low-grade Patientinnen. Bei der multivariablen Analyse erfolgte die Adjustierung auf folgende Kofaktoren: Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Histologietyp, Therapie, Salpingoovariektomie, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Region der Lymphknotenentnahme.

Anzahl an untersuchten Lymphknoten	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Univariable Analyse			
25+		1,000	
1-24	0,002	2,794	1,469 – 5,313
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,037	2,087	1,044 – 4,171
LK untersucht nein/kA	0,001	2,753	1,486 – 5,101
Multivariable Analyse			
25+		1,000	
1-24	0,061	1,925	0,971 – 3,817
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,092	1,846	0,905 – 3,767
LK untersucht nein/kA	0,106	1,735	0,890 – 3,384

Bei high-grade-Patientinnen ergab eine univariable Cox-Regressions-Analyse nur für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung eine statistisch signifikante höhere Hazard Ratio von 2,698 (95%-KI: 1,229 – 5,924; p=0,013) gegenüber Patientinnen, die mehr als 25 untersuchte Lymphknoten aufwiesen (Tabelle 31). Bei Patientinnen mit weniger als 24 oder einer unbekanntem Anzahl untersuchter Lymphknoten waren die unvariablen Hazard-Ratios nicht signifikant.

Diese Beobachtung bestätigte sich im multivariablen Cox-Regressionsmodell (Tabelle 31). Es ergab sich für Patientinnen ohne Lymphknotenuntersuchung eine vergleichbare und weiterhin signifikante Hazard Ratio von 2,304 (95%-KI: 1,022 – 5,192; p=0,044). Die Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben entsprach damit weitgehend dem Ergebnis aus der Analyse des Gesamtüberlebens.

Tabelle 31: Ergebnisse einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der Anzahl an untersuchten Lymphknoten auf die mediane Überlebenszeit bei high-grade Patientinnen. Bei der multivariablen Analyse erfolgte die Adjustierung auf folgende Kofaktoren: Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Histologietyp, Therapie, Salpingoovariektomie, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Region der Lymphknotenentnahme.

Anzahl an untersuchten Lymphknoten	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Univariable Analyse			
25+		1,000	
1-24	0,710	1,231	0,411 – 3,684
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,978	1,017	0,309 – 3,350
LK untersucht nein/kA	0,013	2,698	1,229 – 5,924
Multivariable Analyse			
25+		1,000	
1-24	0,639	1,309	0,425 – 4,036
LK untersucht ja ohne Anzahl	0,433	0,599	0,166 – 2,157
LK untersucht nein/kA	0,044	2,304	1,022 – 5,192

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur

Der Nutzen der Lymphknotenentfernung bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mit einem geringen bis mittleren Risiko wurde bisher als gering bewertet (May et al., 2010; Frost et al., 2015; Ghanem et al., 2016). Allerdings gibt es keine Studien speziell zum Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB. Das Hauptziel dieser Studie war die Ermittlung der medianen Überlebenszeiten und der rezidivfreien Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie und der Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB. Dazu sollten die folgenden Forschungsfragen beantwortet werden:

1. Wie häufig wird eine Operation mit Lymphadenektomie bei Patientinnen im FIGO-Stadium IB durchgeführt? Wie viele Lymphknoten werden entnommen?

Bei 280 Patientinnen (74,7%) wurden die Lymphknoten entnommen und untersucht. Im Durchschnitt wurden $31,6 \pm 18,9$ Lymphknoten analysiert. Bei Patientinnen mit einem low-grade Karzinom wurden im Durchschnitt $31,0 \pm 18,5$ Lymphknoten und bei Patientinnen mit einem high-grade Karzinom durchschnittlich $33,8 \pm 20,6$ Lymphknoten auf Metastasen hin untersucht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl an untersuchten Lymphknoten zwischen low-grade und high-grade Patientinnen.

Im Vergleich zur aktuellen Literatur war die Rate an durchgeführten Lymphknotenresektionen hoch. Aus dem Krebsregister der USA (74.365 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom) wurde ersichtlich, dass im Untersuchungszeitraum zwischen 1998 und 2012 zwischen 48,7% bis 65,5% der Patientinnen eine Lymphadenektomie erhalten hatten, wobei zwischen 1998 bis 2007 die Rate an Lymphknotenresektionen jährlich um 4,2% zunahm und von 2007 bis 2012 die Frequenz von Lymphknotenresektionen jährlich um 1,6% abnahm (Melamed et al., 2015). In den USA geht der Trend also eher in Richtung Reduktion von Lymphknotenresektionen.

Bei drei Patientinnen (0,8%), von denen zwei an einem low-grade Karzinom litten, konnte ein Lymphknotenbefall festgestellt werden. Bei 48 Patientinnen konnte eine Invasion der Lymphgefäße festgestellt werden. Dabei waren Patientinnen mit einem high-grade Karzinom statistisch signifikant häufiger von einer Lymphgefäßinvasion betroffen.

2. Wie gut ist im FIGO-Stadium IB das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie, der Anzahl untersuchter Lymphknoten und weiteren Faktoren unter low-grade- und high-grade Patientinnen im Vergleich?

Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom (9,7 Jahre) war statistisch signifikant kürzer als die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom (13,3 Jahre). Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom wiesen ein fast doppelt so hohes Risiko auf, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom.

Eine Studie zur 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von low-grade im Vergleich zu high-grade Korpuskarzinomen im Stadium FIGO IA und FIGO IB fand eine 100%-ige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von low-grade Patientinnen und eine 67-76%-ige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von high-grade Patientinnen (Lax et al., 2000). Die Unterscheidung in low-grade und high-grade beim Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB ist also in Übereinstimmung mit unseren Daten ein wesentlicher prognostischer Faktor.

Die längste Überlebensdauer wiesen Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten entfernt wurden (13,2 Jahre), gefolgt von low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden (11,6 Jahre). Es folgten high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten entfernt wurden (10,2 Jahre), und Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden, wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (7,1 Jahre).

Diese präzise Klassifikation konnte in dieser Studie erstmalig für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB vorgenommen werden, da es bisher keine vergleichbare Studie gibt, welche eine so große Anzahl speziell FIGO IB Patientinnen analysiert hat. Die Abschätzung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Grading und von der Durchführung einer Lymphadenektomie kann also als Neuwert dieser Studie angeführt werden.

Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben der Patienten ohne (bekannte) Lymphknotenuntersuchung betrug 64,3 % (Hazard Ratio = 2,713, 95%-KI 1,670 - 4,407, $p < 0,001$), mit einer unbekanntem Anzahl an untersuchten Lymphknoten 75,5 % (Hazard Ratio = 1,670, 95%-KI 0,935 - 2,982, $p = 0,083$), 74,1 % bei Patienten mit 1 bis 24 untersuchten Lymphknoten (Hazard Ratio = 2,151, 95%-KI 1,262 - 3,667, $p = 0,005$) und 88,9 % bei solchen mit 25 oder mehr untersuchten Lymphknoten (Hazard Ratio = 1,00).

Eine rezente Studie an 1160 Korpuserkarzinom-Patientinnen fand eindeutig heraus, dass Lymphknotenmetastasen oder ein unbekanntes Staging der Lymphknoten die Überlebenswahrscheinlichkeit markant reduzierten (Seagle et al., 2016).

Die Strahlentherapie zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche Überlebensdauer. Obwohl in unserer Studie kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten von Patientinnen mit und ohne adjuvante Strahlentherapie festgestellt werden konnte, so verlief die Kaplan-Meier-Kurve der Patientinnen, welche eine Strahlentherapie erhalten hatten, doch kontinuierlich über der Kaplan-Meier-Kurve jener Patientinnen, welche keine Strahlentherapie erhalten hatten. Eine aktuelle Studie an 51 Patientinnen mit einem Korpuserkarzinom im Stadium FIGO IB Grade 3 zeigte eine signifikant reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen, welche keine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten (21,4% versus 80,0% für Patienten mit Strahlentherapie) (Ly et al., 2015). Gerade also für high-grade Endometriumkarzinome empfiehlt sich daher eine adjuvante Strahlentherapie. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass eine pelvine Lymphadenektomie die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erhöhte (Ly et al., 2015).

Patientinnen, bei denen ein Rezidiv auftrat ($n = 48$), zeigten eine mediane Überlebensdauer von 7,2 Jahren und Patientinnen, bei denen kein Tumorrezidiv auftrat ($n = 327$), zeigten eine mediane Überlebensdauer von 13,2 Jahren. Patientinnen mit einem Tumorrezidiv wiesen ein 3,4-fach höheres Risiko auf, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen ohne Tumorrezidiv. Die Vermeidung des Auftretens eines Tumorrezidives ist also von höchster Priorität.

In dieser Studie lag die Rate an Patientinnen, bei welchen ein Tumorrezidiv auftrat, im oberen Durchschnitt aktueller Studien zu diesem Thema (12,8%). Zwar fanden frühere Studien Rezidivraten von 6% (Han et al., 2017), jedoch wurden in neueren Studien über Rezidivraten von 11,4% (Takahashi et al., 2017), von 11,0% (Kihara et al., 2017) beziehungsweise 7,9 – 8,0% berichtet (Janda et al., 2017).

3. Wie gut ist im FIGO-Stadium IB das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie und der Anzahl entfernter Lymphknoten unter low-grade- und high-grade Patientinnen im Vergleich?

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten noch 236 Patientinnen (62,9%) und waren frei von Rezidiven. 139 Patientinnen (37,1%) waren im Untersuchungszeitraum entweder verstorben und/oder entwickelten ein Tumorrezidiv.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug für low-grade Patientinnen 12,2 Jahre und für high-grade Patientinnen 8,7 Jahre. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich statistisch signifikant voneinander.

Die längste rezidivfreie Überlebensdauer wiesen Patienten mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten entfernt wurden (12,5 Jahre), gefolgt von low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden (11,2 Jahre). Es folgten high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten untersucht wurden (9,3 Jahre), und Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht untersucht wurden, wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (6,4 Jahre).

Eine spezifische Untersuchung des Einflusses der Anzahl an entfernten Lymphknoten auf die mediane rezidivfreie Überlebenszeit ergab, dass nur Patientinnen, von denen mehr als 25 Lymphknoten entfernt worden waren, eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit aufwiesen, während Patientinnen, deren Lymphknoten gar nicht entfernt wurden oder bei denen die Anzahl der entfernten Lymphknoten unbekannt war, sich nicht in der rezidivfreien Überlebenszeit unterschieden.

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aktueller Studien zur Lymphadenektomie. Bei 476 Korpuskarzinom-Patientinnen mit einem mittleren bis hohen Risiko (FIGO Stadium IB bis IIC2) nahm die Anzahl an paraaortalen Lymphknotenmetastasen umso stärker ab, je mehr pelvine Lymphknoten entfernt wurden (Kim et al., 2016). Je mehr Lymphknoten (paraaortal und pelvin) als frei von Tumorzellen eingestuft wurden, umso länger waren das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientinnen (Kim et al., 2016). Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen im FIGO Stadium IB bis IIC2 so viele pelvine Lymphknoten wie möglich operativ entfernt werden sollten, um die Überlebensraten zu verbessern (Kim et al., 2016).

4. Wie sind die folgenden Leitlinienempfehlungen in der Versorgung von Patientinnen im Stadium IB mit low-grade und high-grade Endometriumkarzinom umgesetzt? Welche Therapieformen kommen zum Einsatz?

Im Durchschnitt vergingen $18,7 \pm 26,5$ Tage von der Erstdiagnose bis zum operativen Eingriff an der Gebärmutter. Alle 375 Patientinnen wurden einer Hysterektomie unterzogen. 19 Patientinnen (5,1%) wurden gleichzeitig mit der Operation am Uterus auch am Verdauungstrakt operiert. 81 Patientinnen (21,6%) wurden gleichzeitig mit der Operation am Uterus auch an den Eierstöcken und Eileitern operiert. Bei 36 Patientinnen (9,6%) wurde zusätzlich eine Omentektomie durchgeführt. Bei 280 der 375 Endometriumkarzinom-Patientinnen (74,7%) wurden im Zuge der Hysterektomie Lymphknoten entfernt.

In den Leitlinien zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms wird empfohlen, die Niedrigrisiko-Endometriumkarzinome durch eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Salpingoovarektomie ohne partielle Kolpektomie zu behandeln (Runnebaum, 2017). In unserer Studienpopulation wurden 51,2% der Low-grade-Patientinnen mit einer Hysterektomie mit beidseitiger Salpingoovarektomie mit einem offenen Zugang behandelt, während der Prozentsatz für diesen Eingriff bei den High-grade-Patientinnen bei 39,5% lag. Dafür wurden bei 22,4% der High-grade-Patientinnen eine radikale Uterusexstirpation mit paraaortaler und pelviner Lymphadenektomie durchgeführt, während der Prozentsatz für diesen Eingriff bei den Low-grade-Patientinnen bei 11,7% lag.

Von den 375 analysierten Patientinnen bekamen neun (2,4%) eine Chemotherapie. Zwei Patientinnen erhielten eine Hormontherapie. 194 Patientinnen wurden mit einer Strahlentherapie behandelt.

In den Leitlinien zur adjuvanten Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom wird für das Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB für die Grade 1 und 2 keine Strahlentherapie empfohlen, und auch für den Grad 3 nur mit Einschränkungen (Höcht & Vordermark, 2017). In unserer Studienpopulation wurden 41,1% der Low-grade-Patientinnen (Grad 1 und Grad 2) mit einer Strahlentherapie behandelt. Das würde eindeutig den Leitlinien im Sinne einer Übertherapierung widersprechen.

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die relativ große Fallzahl von 375 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom FIGO IB und der lange Beobachtungszeitraum zählen zu den Stärken dieser Studie, welche sich nach der Einteilung in 299 low-grade Patientinnen und 76 high-grade- Patientinnen leider schwächte. Durch den langen Nachsorgezeitraum konnten Schätzer mit engen Konfidenzintervallen für die medianen Überlebenszeiten und relativen Risiken ermittelt werden. Die präzise Charakterisierung der Studienpopulation und die detaillierte Aufzeichnung der Therapievarianten ergaben ein sehr differenziertes Bild der Behandlung des Endometriumkarzinoms in der Oberpfalz. Die Fokussierung dieser Studie auf ein einziges Tumorstadium stellt eine Novität dar, da anderen Studien sich meist mit dem Endometriumkarzinom in allen Stadien beschäftigen. Durch diese fokussierte Analyse und durch den Vergleich von high-grade und low-grade Tumoren konnten spezifische Aussagen mit einer bisher nie da gewesenen hohen Präzision getroffen werden, die im Sinne einer personalisierten Medizin für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom FIGO IB eigentlich in die Leitlinien aufgenommen werden sollten.

Die Entstehung eines Lymphödems zählt zu den häufigsten Komplikationen einer Lymphadenektomie im Rahmen einer operativen Therapie des Endometriumkarzinoms. Je mehr Lymphknoten entfernt werden, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Lymphödems (Lindqvist et al., 2017). Zu den Komplikationen einer pelvinen Lymphadenektomie zählen das Auftreten von Lymphozelen (10% der Patientinnen), Thrombosen (6% der Patientinnen) und Embolien (1% der Patientinnen) (Loidl & Weckermann, 2009). Die Tatsache, dass keine von den mit einer Lymphadenektomie assoziierten Komplikationen im Tumorregister erfasst wurden und damit auch keine Aussagen zum Auftreten dieser Komplikationen gemacht werden konnten, zählt zu den Schwächen dieser Studie.

4.3 Schlussfolgerung

Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom wiesen ein fast doppelt so hohes Risiko auf, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom.

Die längste mediane Überlebensdauer wiesen Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten entfernt wurden (13,2 Jahre), gefolgt von low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden, (11,6 Jahre) und von high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten entfernt wurden (10,2 Jahre). Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden, wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (7,1 Jahre). Daher empfiehlt sich gerade für high-grade Patientinnen eine Lymphadenektomie, da damit die Lebenserwartung signifikant gesteigert werden könnte und im Gegensatz zu früheren Beobachtungen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom liefert diese Studie Beweise dafür, dass die Lymphadenektomie, insbesondere die systematische Lymphadenektomie, bei Patienten mit low-grade Typ I FIGO IB Endometriumkarzinom hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben nicht von Vorteil ist.

5 Zusammenfassung

Zielsetzung: Der Nutzen der Lymphknotenentfernung bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mit einem geringen bis mittleren Risiko wurde bisher als gering bewertet. Allerdings gibt es keine Studien speziell zum Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB. Das Hauptziel dieser Studie war die Ermittlung der medianen Überlebenszeiten und der rezidivfreien Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie und der Anzahl entfernter Lymphknoten bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium FIGO IB.

Methodik: Diese retrospektive Kohortenstudie befasste sich mit Frauen aus der Oberpfalz, die an einem low-grade oder high-grade Endometriumkarzinom FIGO I-B erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum von 01.01.1998 bis 31.12.2015 erfasst und vor der statistischen Analyse pseudonymisiert worden waren. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 23) durchgeführt. Als Testverfahren kamen Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Tests, Mann-Whitney-U-Test, Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests zum Einsatz.

Ergebnisse: Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom wiesen ein fast doppelt so hohes Risiko auf, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom. Die längste mediane Überlebensdauer wiesen Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten entfernt wurden (13,2 Jahre), gefolgt von low-grade Patientinnen, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden (11,6 Jahre). Es folgten high-grade Patientinnen, deren Lymphknoten entfernt wurden (10,2 Jahre), und Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden, diese wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (5-Jahresüberleben = 64,3 %; Hazard Ratio = 2,71). Patientinnen, bei denen mehr als 25 Lymphknoten entfernt worden waren, wiesen eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit (5-Jahresüberleben = 88,9 %; Referenzgruppe mit Hazard Ratio = 1,00) auf. Patientinnen mit einem Rezidiv wiesen ein 3,4-fach höheres Risiko auf, an ihrer Erkrankung zu sterben, als Patientinnen ohne Tumorrezidiv. Außerdem beobachteten signifikante Vorteile von LND in der univariablen Überlebensanalyse ohne Risikoadjustierung. Wir haben diesen Effekt jedoch nicht in der multivariablen Regressionsanalyse nach Risikoanpassung bestätigt gesehen. In diesem Fall reduzierte sich die Hazard Ratio (HR) für OAS bei Patienten ohne LND im Vergleich zu Patienten mit LND auf 1,214 (95% CI 0,771–1,911; p=0,402), die HR für RFS auf 1,059

(95% CI 0,689–1,626; $p=0,795$). Ebenso konnte ein Nutzen systematischer gegenüber elektiver LND nach Risikoanpassung nicht mehr bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom FIGO IB wiesen ein doppelt so hohes Sterberisiko auf als low-grade Patientinnen.

Die längste Überlebensdauer wiesen Patienten mit einem low-grade Endometriumkarzinom auf, deren Lymphknoten entfernt wurden (13,2 Jahre). Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom, deren Lymphknoten nicht entfernt wurden, wiesen die kürzesten Überlebensraten auf (7,1 Jahre).

Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom liefert diese Studie Beweise dafür, dass die Lymphadenektomie, insbesondere die systematische Lymphadenektomie, bei Patienten mit low-grade Typ I FIGO IB Endometriumkarzinom hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben nicht von Vorteil ist.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Manhattan Plot einer Meta-Analyse zum Endometriumkarzinom. Auf der Abszisse sind die Genregionen auf den 22 autosomalen Chromosomen aufgetragen. Auf der Ordinate finden sich die negativ dekadisch logarithmisch transformierten p-Werte einer multiplen Regressionsanalyse mit der Präsenz eines Endometriumkarzinoms als abhängige Variable und den untersuchten Polymorphismen als Einflussfaktoren. Jeder Punkt entspricht einem p-Wert der Regressionsanalyse. Jene sieben Genorte, welche nach Korrektur auf multiples Testen noch statistisch signifikante Assoziationen mit der Entstehung eines Korpuskarzinoms aufwiesen, wurden hervorgehoben. Quelle der Abbildung: (Cheng et al., 2016).....	2
Abbildung 2: Histopathologische Darstellung eines endometrioiden Adenokarzinoms nach Hematoxylin-Eosin-Färbung. Quelle der Abbildung: (KGH, 2005).....	3
Abbildung 3: Therapie des Endometriumkarzinoms im Primärfall. Abbildung modifiziert nach (Brams & Kiechle, 2017).....	7
Abbildung 4: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
Abbildung 5: Histogramm zur Illustration der Altersverteilung der Studienpopulation. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.....	24
Abbildung 6: Balkendiagramm zur Häufigkeit der Erstellung der Diagnose „Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB“ je Kalenderjahr	25
Abbildung 7: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und histologischem Befund. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.	26
Abbildung 8: Kreisdiagramm zur Veranschaulichung des Östrogenrezeptorstatus.....	26
Abbildung 9: Balkendiagramm zum Tumor-Grading.....	27
Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten	28
Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumor-Grading. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtgruppe der low-grade bzw. high-grade Patientinnen (z.B. bei 21,07 % der low-grade Patientinnen und bei 17,11 % der high-grade Patientinnen wurden 1-24 Lymphknoten untersucht).....	29
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Lymphgefäßinvasion in Abhängigkeit vom Tumor-Grading. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtgruppe der low-grade bzw. high-grade Patientinnen.	29

Abbildung 13: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Erstdiagnose und Operation. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.	30
Abbildung 14: Histogramm zur Illustration des Zeitraumes zwischen Operation oder Diagnose und Beginn der Strahlentherapie. Eine Normalverteilungskurve wurde den Balken hinzugefügt.....	36
Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens von Tumorrezidiven in Abhängigkeit der histologischen Gruppe	37
Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens von Fernmetastasenrezidiven in Abhängigkeit der histologischen Gruppe	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade). Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.	41
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit einer Strahlentherapie.....	42
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein). Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.	44
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein). Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an.....	47
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl an untersuchten Lymphknoten. Auf der Abszisse wurde die Zeit in Jahren nach der Diagnose aufgetragen. Die Ordinate gibt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an (low -Grade n=299).....	51
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl an untersuchten Lymphknoten	54
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum rezidivfreien Überleben von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Histologie (high-	

grade oder low-grade). Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.	56
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Strahlentherapie. Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.	57
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Untersuchung der Lymphknoten. Als Negativereignis wurde das Auftreten eines Rezidivs oder der Tod definiert.	58
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein).....	60
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein).....	61
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten im Gesamtkollektiv (n=375).	63
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von low-grade Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten.	67
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von high-grade Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten.	67

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms. Quelle der Tabelle: (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010).....	4
Tabelle 2: Risikogruppen für die Wahl der operativen Therapie. Tabelle adaptiert und modifiziert nach (Colombo et al., 2016; Runnebaum, 2017).....	8
Tabelle 3: Histopathologische Prognosefaktoren und Fünfjahresüberlebensraten für das Endometriumkarzinom.....	14
Tabelle 4: Gründe für die Erstellung der Diagnose „Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB“	25
Tabelle 5: Histologische Befunde der analysierten Endometriumkarzinome (FIGO IB). o. n. A. = ohne nähere Angabe.....	27
Tabelle 6: Art des chirurgischen Eingriffs an der Gebärmutter	31
Tabelle 7: Simultane zusätzliche Eingriffe am Verdauungstrakt.....	32
Tabelle 8: Simultane zusätzliche Eingriffe an den Ovarien und Eileitern	33
Tabelle 9: Simultane zusätzliche Eingriffe am Peritoneum	33
Tabelle 10: Häufigkeit und Ort der Lymphadenektomie in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).	33
Tabelle 11: Häufigkeit und Ort der Lymphadenektomie, nach Lokation gruppiert, in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).....	34
Tabelle 12: Auflistung der postoperativen Komplikationen	34
Tabelle 13: Häufigkeit und Art der primären Strahlentherapie in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).	36
Tabelle 14: Häufigkeit der primären Strahlentherapie in den beiden Risikogruppen.	37
Tabelle 15: Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven in den untersuchten Subgruppen und in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Untersuchungsgruppe (low-grade, high-grade, gesamt).	38
Tabelle 16: Auflistung der Todesursachen nach ICD-10 und deren Häufigkeiten	39
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnesefaktoren in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden oder nicht.....	43

Tabelle 18: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein).....	46
Tabelle 19: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnese Faktoren bei low-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	49
Tabelle 20: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5 Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten (low grade Patientinnen; n=299).	50
Tabelle 21: Häufigkeitsverteilungen diverser Anamnese Faktoren bei high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	53
Tabelle 22: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeiten und 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten (high-grade Patientinnen; n=299).....	54
Tabelle 23: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Stadium des Endometriumkarzinoms (low-grade oder high-grade) und in Abhängigkeit davon, ob die Lymphknoten untersucht wurden (ja oder nein)	59
Tabelle 24: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten	62
Tabelle 25: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem low-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	65
Tabelle 26: Ergebnisse (p-Werte) aus Log-Rank-Tests zum paarweisen Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten bei low-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	65
Tabelle 27: Mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeiten und 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen mit einem high-grade Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	66
Tabelle 28: Ergebnisse (p-Werte) aus Log-Rank-Tests zum paarweisen Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten bei high-grade Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl an untersuchten Lymphknoten.....	66

Tabelle 29: Ergebnisse einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei low-grade Patientinnen. Bei der multivariablen Analyse erfolgte die Adjustierung auf folgende Kofaktoren: Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Histologietyp, Therapie, Salpingoovariektomie, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Region der Lymphknotenentnahme.	68
Tabelle 30: Ergebnisse einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss der Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei high-grade Patientinnen. Bei der multivariablen Analyse erfolgte die Adjustierung auf folgende Kofaktoren: Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Histologietyp, Therapie, Salpingoovariektomie, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Region der Lymphknotenentnahme.	69

8 Literaturverzeichnis

- Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1957-1967
- Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 137-146
- Bortz J und Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg, Berlin: *Springer Verlag*, 2010
- Brams C und Kiechle M. Behandlungsalgorithmen Endometriumkarzinom. Therapie Primärfall und Rezidiv. *Onkologe* 2017; 23: 5-6
- Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67-73
- Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823-1830
- Cheng TH, Thompson DJ, O'Mara TA, Painter JN, Glubb DM, Flach S, Lewis A, French JD, Freeman-Mills L, Church D, Gorman M, Martin L, National Study of Endometrial Cancer Genetics G, Hodgson S, Webb PM, Australian National Endometrial Cancer Study G, Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Henders AK, Martin NG, Montgomery GW, Nyholt DR, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Dennis J, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Hall P, Czene K, Darabi H, Li J, Dork T, Durst M, Hillemanns P, Runnebaum I, Amant F, Schrauwen S, Zhao H, Lambrechts D, Depreeuw J, Dowdy SC, Goode EL, Fridley BL, Winham SJ, Njolstad TS, Salvesen HB, Trovik J, Werner HM, Ashton K, Otton G, Proietto T, Liu T, Mints M, Tham E, Rendocas, Consortium C, Li MJ, Yip SH, Wang J, Bolla MK, Michailidou K, Wang

- Q, Tyrer JP, Dunlop M, Houlston R, Palles C, Hopper JL, Group A, Peto J, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Chang-Claude J, Couch FJ, Giles GG, Kristensen VN, Cox A, Cunningham JM, Pharoah PD, Dunning AM, Edwards SL, Easton DF, Tomlinson I, Spurdle AB. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet* 2016; 48: 667-674
- Chino JP, Jones E, Berchuck A, Secord AA, Havrilesky LJ. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1872-1879
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C, Group E-E-EECCW. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16-41
- Cox D. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B* 1972; 34: 187-220
- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 47-86
- Creutzberg CL und Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 472-478
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *AWMF-Leitlinien-Register* 2010; 032/034: 1-30
- Eichbaum MHR. Nachsorge des Endometriumkarzinoms. *Onkologe* 2017; 23: 37-41
- Finas D, Hornemann A, Diedrich K, Altgassen C. Prognosefaktoren und Prognose des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe* 2007; 40

- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007585
- Ghanem AI, Khan NT, Mahan M, Ibrahim A, Buekers T, Elshaikh MA. The impact of lymphadenectomy on survival endpoints in women with early stage uterine endometrioid carcinoma: A matched analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 210: 225-230
- Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6976
- Harms V. Medizinische Statistik. Lindhöft: *Harms Verlag*, 2012
- Höcht S und Vordermark D. Adjuvante Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom. *Onkologie* 2017; 23: 29-33
- Hogberg T. What is the role of chemotherapy in endometrial cancer? *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 433-441
- Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, Armfield NR, Graves N, McCartney AJ, Obermair A. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1224-1233
- Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD003175
- Kaplan EL und Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53: 457-481
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG, Gynecologic Oncology G. A phase III trial of surgery with or without

- adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744-751
- KGH, 2005: Histopathologic representation of endometrioid adenocarcinoma demonstrated in endometrial biopsy. Hematoxylin-eosin stain.,
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometrial_adenocarcinoma_\(1\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometrial_adenocarcinoma_(1).jpg)
(Zugriffsdatum: 15.03.2017)
- Kiechle M und Schlag PM. Endometriumkarzinom. Einführung zum Thema. *Onkologe* 2017; 23: 2-4
- Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, Kitagawa M, Hiraoka N. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 896-905
- Kim TH, Kim HS, Kim TJ, Chang SJ, Kim DY, Ryu SY, Kim BG, Kim YT, Bae DS, Ryu HS, Nam JH. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high-grade groups of endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 440-446
- Kimmig R, Aktas B, Heubner M. Endometriumkarzinom – operative Strategie und Adjuvant. Ein möglicher Paradigmenwechsel. *Onkologe* 2017; 46: 339-344
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1625-1634
- Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C. Kurzlehrbuch Pathologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2013
- Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1201-1208

- Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017:
- Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjolhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer - A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 112-121
- Loidl W und Weckermann D. Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Prostatakarzinom – ein logisches Konzept? *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2009; 16: 4-6
- Ly D, Soisson PA, Dodson MK, Sause WT, Gaffney DK. Adjuvant radiation therapy is associated with improved pelvic control and overall survival in FIGO IB endometrial carcinoma with high grade histology. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 526-531
- Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 348-356
- May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007585
- Mehta CR und Patel NR. Algorithm 643. FEXACT: A Fortran subroutine for Fisher's exact test on unordered r*c contingency tables. *ACM Transactions on Mathematical Software* 1986; 12: 154-161
- Melamed A, Rauh-Hain JA, Clemmer JT, Diver EJ, Hall TR, Clark RM, Uppal S, Goodman A, Boruta DM, 2nd. Changing Trends in Lymphadenectomy for Endometrioid Adenocarcinoma of the Endometrium. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 815-822
- Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-grade and low-grade groups. *Cancer* 1988; 61: 538-545
- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL, Group PS. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk

(PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816-823

Painter JNO'Mara TABatra JCheng TLoose FADennis JMichailidou KTyrer JPAhmed SFerguson KHealey CSKaufmann SHillman KMWalpole CMoya LPollock PJones AHowarth KMartin LGorman MHodgson SNational Study of Endometrial Cancer Genetics GConsortium CDe Polanco MMSans MCarracedo ACastellvi-Bel SRojas-Martinez ASantos ETeixeira MRCarvajal-Carmona LShu XOLong JZheng WXiang YBAustralian National Endometrial Cancer Study GMontgomery GWWebb PMScott RJMcEvoy MAttia JHolliday EMartin NGNyholt DRHenders AKFasching PAHein ABeckmann MWRenner SPDork THillemanns PDurst MRunnebaum ILambrechts DCoenegrachts LSchrauwen SAMant FWinterhoff BDowdy SCGoode ELTeoman ASalvesen HBTrovik JNjolstad TSWerner HMAshon KProietto TOTton GTzortzatos GMints MTham ERendocasHall PCzene KLi JLi JHopper JLSouthey MCAustralian Ovarian Cancer SEkici ABRuebner MJohnson NPeto JBurwinkel BMarme FBrenner HDieffenbach AKMeindl ABrauch HNetwork GLindblom ADepreeuw JMoisse MChang-Claude JRudolph ACouch FJOlson JEGiles GGBruinsma FCunningham JMFridley BLBorresen-Dale ALKristensen VNCox ASwerdlow AJOrr NBolla MKWang QWeber RPChen ZShah MFrench JDPPharoah PDDunning AMTomlinson IEaston DFEwards SLThompson DJ und Spurdle AB. Fine-mapping of the HNF1B multicancer locus identifies candidate variants that mediate endometrial cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 1478-1492

Pearson K. On the criterion that a given system of derivations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. . *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 1900; 50: 157–175

Querleu D und Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297-303

Rodriguez AM, Schmeler KM, Kuo YF. Disparities in endometrial cancer outcomes between non-Hispanic White and Hispanic women. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 525-533

Runnebaum I. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. *Onkologie* 2017; 23: 15-23

- Seagle BL, Dayno M, Strohl AE, Graves S, Nieves-Neira W, Shahabi S. Survival after pelvic exenteration for uterine malignancy: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 472-478
- Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Landrum L, Moore K, Thomas SG, Windhorn A, Rose PG. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 98-104
- Steiner E. Diagnostik und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms. *Onkologe* 2017; 23: 23-28
- Steiner E, Eienkel J, Schmidt D, Horn LC. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Onkologe* 2012; 18: 853-865
- Takahashi A, Matsuura M, Matoda M, Nomura H, Okamoto S, Kanao H, Kondo E, Omatsu K, Kato K, Utsugi K, Takeshima N. Clinicopathological Features of Early and Late Recurrence of Endometrial Carcinoma After Surgical Resection. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 967-972
- Tempfer C. Endometriumkarzinom: Epidemiologie und Ätiologie. *Onkologe* 2017; 23: 7-14
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165-1172
- Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD003915
- Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1945; 1: 80-83
- Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, Weaver AL, Dowdy SC. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 307-315

9 Wissenschaftliche Publikation

Paper:

Papathemelis, T., Hassas, D., Gerken, M. *et al.* Is there a benefit of lymphadenectomy for overall and recurrence-free survival in type I FIGO IB G1-2 endometrial carcinoma? A retrospective population-based cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* **144**, 2019–2027 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2715-4>

© 2019 Hassas et al.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Poster:

https://www.researchgate.net/publication/339457313_Is_there_an_advantage_of_lymphadenectomy_for_overall_and_recurrence-free_survival_in_endometrial_carcinoma_type_I_FIGO_IB_G1-2_A_retrospective_population-based_cohort_analysis

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern und meinem Partner Dank für die Geduld und den Zuspruch während des Studiums und der Arbeit an der Dissertation aussprechen.

