

Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Vergleich der Langzeitergebnisse von Patientinnen mit  
laparoskopischer und Patientinnen mit offen chirurgischer  
paraaortaler und pelviner Lymphadenektomie bei Intermediate -  
und High Risk Endometriumkarzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Helen Rebecca Oppermann

2021



Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Vergleich der Langzeitergebnisse von Patientinnen mit  
laparoskopischer und Patientinnen mit offen chirurgischer  
paraaortaler und pelviner Lymphadenektomie bei Intermediate -  
und High Risk Endometriumkarzinom

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Helen Rebecca Oppermann

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2021

In dieser Arbeit gelten Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Epidemiologie des Endometriumkarzinoms .....	4
1.2	Ätiologie und Histologie.....	4
1.2.1	Das Typ-1-Karzinom .....	4
1.2.2	Das Typ-2-Karzinom .....	5
1.3	Grading .....	6
1.4	Symptome und Diagnostik .....	6
1.5	Stadieneinteilung.....	7
1.6	Risikogruppen .....	8
1.7	Therapie .....	8
1.7.1	Operative Therapie .....	8
1.7.2	Adjuvante Therapie .....	10
1.8	Nachsorge.....	12
1.9	Zielsetzung und Fragestellung .....	12
2	Patienten und Methoden .....	14
2.1	Studiendesign .....	14
2.2	Tumorzentrum Regensburg .....	14
2.3	Datenerhebung .....	15
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.5	Statistische Methoden und Analyse .....	16
3	Ergebnisse .....	18
3.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	18
3.1.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom OP-Zugang	20
3.2	Anzahl und Lokalisation der Lymphknotenuntersuchung nach OP-Zugang	23
3.3	Postoperative Mortalität nach Lymphadenektomie.....	23

3.4	Follow-up-Zeit im Gesamtkollektiv.....	24
3.5	Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	24
3.5.1	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom OP-Zugang.....	25
3.6	Kumulative Rezidivrate im Gesamtkollektiv.....	27
3.6.1	Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit vom OP-Zugang.....	27
3.7	Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv.....	29
3.7.1	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom OP-Zugang.....	29
3.8	Überleben nach OP-Zugang in Subgruppen.....	31
3.8.1	Gesamtüberleben nach OP-Zugang in Subgruppen.....	31
3.8.2	Rezidivfreies Überleben nach OP-Zugang in Subgruppen.....	31
3.9	Überlebensanalysen nach Propensity Score Matching.....	34
3.9.1	Patientencharakteristika nach OP-Zugang nach PS-Matching 1:3.....	34
3.9.2	Gesamtüberleben nach OP-Zugang nach PS-Matching 1:3.....	35
3.9.3	Kumulative Rezidivrate nach OP-Zugang mit PS-Matching 1:3.....	37
3.9.4	Rezidivfreies Überleben nach OP-Zugang mit PS-Matching 1:3.....	39
3.10	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
4	Diskussion.....	43
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur....	43
4.2	Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit.....	46
4.3	Schlussfolgerung.....	47
5	Zusammenfassung.....	48
6	Anhang.....	51
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	51
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	52
6.3	Tabellenverzeichnis.....	53
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Veröffentlichungen.....	59

8.1	Artikel .....	59
8.2	Poster.....	59
9	Danksagung .....	
10	Lebenslauf.....	
11	Eidesstattliche Erklärung .....	

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms**

Mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ist das Endometriumkarzinom das vierthäufigste Malignom der Frau und das häufigste Malignom der weiblichen Geschlechtsorgane.

Der Erkrankungsgipfel liegt bei ungefähr 68 Jahren, somit ist das Endometriumkarzinom eine Erkrankung der älteren und, aufgrund der Ätiologie, meistens auch postmenopausalen Frau.

In den letzten 40 Jahren ging die Sterblichkeit in Deutschland um etwa die Hälfte zurück und liegt aktuell bei ungefähr 2.700 Sterbefällen pro Jahr. Das relative 5-Jahres-Überleben wird bei etwa 80% angegeben, das Endometriumkarzinom gehört also zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen. (Robert-Koch-Institut 2019)

## **1.2 Ätiologie und Histologie**

Es werden zwei Typen des Endometriumkarzinoms unterschieden, das hormonabhängige Typ-1- und das hormonunabhängige Typ-2-Karzinom.

### **1.2.1 Das Typ-1-Karzinom**

Mit etwa 90% der Fälle ist das Typ-1-Karzinom deutlich häufiger als das Typ-2-Karzinom. Das Endometriumkarzinom entsteht nicht aus intaktem Endometrium. Beim Typ-1-Karzinom wird davon ausgegangen, dass ein nicht ausreichend durch Gestagene antagonisierter Östrogenüberschuss ursächlich ist. Dieser führt zu einer Endometriumhyperplasie, in der sich Atypien bilden können, die als Vorstufe des Endometriumkarzinoms gelten. Der häufigste Vertreter des Typ-1-Karzinoms ist das endometrioides Adenokarzinom.

Gesicherte Risikofaktoren sind eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Nulliparität, Östrogensubstitution ohne Gestagenschutz oder eine Tamoxifentherapie.

Bei diesen Medikamenten ist das damit einhergehende Risiko, ein Endometriumkarzinom im Verlauf zu entwickeln, abhängig von der Anwendungsdauer. Außerdem erhöhen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz, das metabolische Syndrom und ein erhöhter Body-Mass-Index das Risiko. Hinzu kommen andere östrogen- oder androgenproduzierende Tumoren in der Anamnese, das polyzystische Ovarialsyndrom und das HNPCC-Syndrom. Es existieren allerdings auch protektive Faktoren. So ist das Risiko des Auftretens eines Endometriumkarzinoms erniedrigt bei Raucherinnen, der Verwendung von Intrauterinpressaren und kombinierter Hormontherapie mit Östrogen und Gestagen, zu der auch orale Kontrazeption zählt. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018; Denschlag et al. 2010)

Molekulargenetisch zeichnet sich das Typ-1-Karzinom durch eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und Mutationen des PTEN- sowie des K-ras-Gens aus. (Schmidt 2003)

### **1.2.2 Das Typ-2-Karzinom**

Das Typ-2-Karzinom macht nur 10% der Diagnosen aus. Diese Tumoren sind wenig hormonabhängig, aggressiver und gehen mit einer schlechteren Prognose, auch in frühen Tumorstadien, einher. In der Histologie sieht man klassischerweise seröse oder klarzellige Tumoren, auch gemischtzellige werden zu den Typ-2-Karzinomen gezählt.

Die Karzinome entstehen aus einer Endometriumatrophie mit der Vorstufe des endometrialen, intraepithelialen Karzinoms und sind häufig mit TP53-Mutationen vergesellschaftet.

Die Risikofaktoren decken sich mit denen des Typ-1-Karzinoms, allerdings hat der Body Mass Index eine deutlich geringere Bedeutung. Zusätzlich spielen beim Typ-2-Karzinom noch höheres Alter und eine Bestrahlung des Uterus eine Rolle. (Setiawan et al. 2013)

### 1.2.2.1 Gemischtzellige Karzinome

Die gemischtzelligen Tumoren bestehen aus zwei oder mehr unterschiedlichen histologischen Subtypen, von denen mindestens einer zu den Typ-2-Karzinomen gezählt wird. Das Ausmaß dieser Komponente ist ausschlaggebend für Prognose und Therapie. Das Karzinosarkom besteht aus einem epithelialen und einem mesenchymalen Anteil. Mit 3-4% aller Endometriumkarzinome macht das Karzinosarkom den geringsten Anteil aus und hat eine sehr schlechte Prognose. (Imesch et al. 2014)

### 1.3 Grading

Ausschlaggebend für das Grading ist der histologische Tumortyp. Das Grading für endometrioides und muzinöses Karzinome erfolgt nach FIGO und ist abhängig vom Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale. Sind zusätzlich hochgradige, zelluläre Atypien zu sehen, kommt es zur Höhergraduierung um einen Grad. Seröse sowie klarzellige Karzinome und Karzinosarkome sind per definitionem als G3 einzustufen. In Tabelle 1 ist das Grading mit Definition abgebildet. (Schmidt 2013)

Tabelle 1: Grading des Endometriumkarzinoms nach FIGO (Schmidt 2013)

Grade	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	<5% solide, nicht-plattenepitheliale Areale
G2	≥5–50% solide, nicht-plattenepitheliale Areale
G3	>50% solide, nicht-plattenepitheliale Areale
G4	undifferenziert

### 1.4 Symptome und Diagnostik

Da durch Früherkennungsmaßnahmen bei asymptomatischen Frauen, mit oder ohne Risikofaktoren, die endometriumspezifische Mortalität nicht gesenkt wird, existiert kein Screeningprogramm für das Endometriumkarzinom.

Das häufigste Erst- und damit Leitsymptom des Endometriumkarzinoms ist die Postmenopausenblutung. Bei prä- und perimenopausalen Frauen können azyklische Blutungen sowie Fluor auftreten. (Denschlag et al. 2010)

Bei Auftreten dieser Symptome werden verschiedene Untersuchungen zur Diagnostik eingesetzt. An erster Stelle stehen die gynäkologische Untersuchung und der transvaginale Ultraschall. Bei Karzinomverdacht folgt schließlich die Hysteroskopie mit fraktionierter Kürettage, um Material für die histologische Untersuchung zu gewinnen.

Nach Diagnosestellung folgt die operative Therapie, die das Staging nach FIGO-Kriterien möglich macht. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018)

## 1.5 Stadieneinteilung

Die Einteilung des Endometriumkarzinoms wird nach den TNM-Kategorien der UICC, die dann den FIGO-Stadien zugeordnet werden können, vorgenommen und ist in Tabelle 2 abgebildet. (Wittekind 2017)

Tabelle 2: TNM-/FIGO-Klassifikation (2017) (Wittekind 2017)

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
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 das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)

N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

## 1.6 Risikogruppen

Zur Einschätzung des Risikos einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung und des Rezidivrisikos werden die Karzinome nach FIGO-Stadium, Typ und Grading in Risikogruppen eingeteilt, die wegweisend für die spätere Therapieentscheidung sind. Die Einteilung ist in Tabelle 3 dargestellt. (Mallmann 2013)

Tabelle 3: Risikoeinteilung des Endometriumkarzinoms (Mallmann 2013)

FIGO	G1/2 und Typ 1	G3/4
IA	Low risk	Intermediate risk
IB	Intermediate risk	High risk
II	High risk	High risk
III	High risk	High risk

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Operative Therapie

Die Basistherapie für Patientinnen mit Endometriumkarzinom und abgeschlossener Familienplanung stellt gemäß der FIGO das operative Staging, bestehend aus Uterus- und beidseitiger Adnexextirpation, dar. Zusätzliche operative Maßnahmen

sind von TNM-Stadium und Grading abhängig und in Tabelle 4 dargestellt. (Bock et al. 2018).

Tabelle 4: Empfohlene operative Therapie beim Endometriumkarzinom in verschiedenen Stadien (Bock et al. 2018)

Stadium	Empfohlene operative Therapie
pT1a G1 + G2 (Typ-I-EC)	Totale Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, Zytologie
pT1a G3 + pT1b G1–3 + pT2	Totale Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, Zytologie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie
pT3a	Totale Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, Zytologie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, Omentektomie
pT3b mit vaginalem Befall	Bei gutem Allgemeinzustand und lokaler Operabilität: erweiterte radikale Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, partielle/komplette Kolpektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie Übrige Fälle: Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, Tumordebulking in der Vagina, ggf. Lymphadenektomie
pN1 = FIGO IIIC	Totale Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie
pT4 = FIGO IVA	Bei isoliertem Befall von Harnblase und/oder Rektum ggf. vordere und/oder hintere Exenteration und Adnexexstirpation beidseits, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie
M1 = FIGO IVB	Bei lokaler Operabilität Hysterektomie und intraabdominelles Debulking
Seröse/klarzellige Karzinome	Stadiengerechte Operation wie oben beschrieben, inklusive pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie, Omentektomie, multiplen peritonealen Biopsien und bei extrauterinen Manifestationen mit maximalem Tumordebulking

Abhängig vom Operateur und anamnestischen Faktoren der Patientin kann die operative Therapie offen chirurgisch per Laparotomie oder minimal invasiv per

Laparoskopie durchgeführt werden. Auch das roboterassistierte Operationsverfahren ist möglich. Die minimal invasiven Verfahren sind dabei mit geringeren postoperativen Komplikationen und einer besseren Lebensqualität verbunden. (Ferguson et al. 2018; Morelli et al. 2007)

Wenn das Staging nach der Hysterektomie eine Lymphadenektomie erforderlich macht, erfolgen Hysterektomie und Lymphadenektomie zweizeitig.

Die Lymphadenektomie als operative Maßnahme mit durchaus relevanten Kurz- und Langzeitfolgen ist umstritten. (Volpi et al. 2019) Da nur 10% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom bereits bei Diagnose eine Metastasierung in die Lymphknoten aufweisen, profitieren nur diese von einer Lymphadenektomie. Diese Patientinnen zu identifizieren und nur bei gesichertem Lymphknotenbefall einer Lymphadenektomie zu unterziehen, würde den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall diesen Eingriff mit seinen Komplikationen und Folgen ersparen. (Wang und Liu 2018) Darum bekommt die Sentinel-Lymphadenektomie immer mehr Aufmerksamkeit als eine Möglichkeit in der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms mit weniger postoperativen Komplikationen. (Kang et al. 2011; Ansari et al. 2013; Polan et al. 2019) Während auf der einen Seite Studien die Sentinel-Lymphadenektomie als gleichwertig oder sogar gründlicher beschreiben (Bogani et al. 2018; Bogani et al. 2019), steht das Verfahren gerade bei Patientinnen mit High Risk Endometriumkarzinom in der Kritik vermehrt falsch negative Ergebnisse zu liefern. (Tanner et al. 2017)

Auch die Anzahl der entnommenen Lymphknoten spielt eine Rolle bei der postoperativen Prognose der Patienten. Intermediate- und High Risk Endometriumkarzinompatientinnen profitieren von einer systematischen Lymphadenektomie mit mehr als elf entfernten Lymphknoten. (Kim et al. 2012)

## **1.7.2 Adjuvante Therapie**

### **1.7.2.1 Strahlentherapie**

Zur Vermeidung von Lokalrezidiven kann postoperativ risikoadaptiert sowohl Brachy- als auch Teletherapie eingesetzt werden, wobei die Brachytherapie Lokalrezidiven vorbeugt und die Teletherapie auch eventuelle Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken erfasst.

Die Brachytherapie wird mittels Vaginalapplikator durchgeführt und kann aufgrund der geringen Eindringtiefe so nur Lokalrezidiven am Scheidenstumpf vorbeugen. Hier wird am häufigsten das Radionuklid Iridium-192 im Afterloading-Verfahren verwendet. Die Patientin unterzieht sich dabei drei - sechs Sitzungen von jeweils ungefähr 5 - 15 Minuten. Die Brachytherapie ist am Allgemeinen sehr gut verträglich, wenig beeinträchtigend, lässt sich schnell durchführen und hat ein geringes Risiko für Spätfolgen.

Die Teletherapie ist eine perkutane Radiotherapie, die mit einem Linearbeschleuniger erzeugt wird. Dabei werden nicht nur das zentrale kleine Becken, sondern auch die pelvinen Lymphabflussgebiete behandelt. Hier erfolgt die Therapie an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von fünf – sechs Wochen. Es können durchaus relevante Nebenwirkungen und Spätfolgen auftreten. (Höcht und Vordermark 2017)

Die vaginale Brachytherapie sollte im besten Falle der Teletherapie vorgezogen werden, da sich keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahresüberleben oder rezidivfreien Überleben zeigen (Nout et al. 2010), sie aber mit weniger gastrointestinalen Beschwerden einhergeht und so den Patientinnen eine höhere Lebensqualität bietet. (Nout et al. 2009; Kong et al. 2012)

### **1.7.2.2 Chemotherapie**

Bei Frauen mit High Risk Endometriumkarzinom wird zusätzlich zur Radiotherapie eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Das günstigste Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil hat dabei die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Es berichten in der PORTEC-3-Studie trotzdem 25% der Patientinnen über auch nach der Therapie weiterhin bestehende neurologische Symptomatik wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Extremitäten. (Boer et al. 2016)

Eine während oder nach der Strahlentherapie gegebene Chemotherapie verbessert außerdem nicht das 5-Jahres-Überleben, sondern nur das rezidivfreie Überleben. Darum muss die Toxizität einer Chemotherapie gegen den Therapieerfolg abgewogen werden. (Boer et al. 2018)

## **1.8 Nachsorge**

Die Nachsorge des Endometriumkarzinoms umfasst sowohl die Früherkennung von Rezidiven, als auch die Feststellung und Behandlung von Begleiterkrankungen der vorangegangenen Therapie und die Hilfe bei psychischen Problemen, die durch die Tumorerkrankung oder -therapie ausgelöst wurden. Es sollte auch bedacht werden, dass 6-10% der Patientinnen im Verlauf ein Zweitkarzinom, am häufigsten ein Mammakarzinom, entwickeln.

Da das Rezidivrisiko in den ersten zwei Jahren nach Primärtherapie am höchsten ist, sollte in den ersten drei Jahren in drei – sechsmonatigen Abständen eine Anamneseerhebung, die gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung durchgeführt werden. Ab dem vierten Jahr kann der Abstand auf ein halbes Jahr verlängert werden. Bildgebende Verfahren sollten nicht routinemäßig ohne Symptomatik erfolgen. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018; Eichbaum 2017)

## **1.9 Zielsetzung und Fragestellung**

### **Studienhypothese**

Laparoskopische und offen chirurgische OP-Techniken der Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Intermediate und High Risk Endometriumkarzinom sind vergleichbar in Bezug auf die Langzeiteffekte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Rezidivrate.

### **Ziel der Arbeit und Fragestellungen**

Die laparoskopische Lymphadenektomie ist ein zunehmend beliebter Eingriff aufgrund des geringeren Risikos, der besseren kurzfristigen Morbidität und den geringeren Kurzzeitfolgen. (Morelli et al. 2007; Zhang et al. 2017; Ruan et al. 2018; Ferguson et al. 2018; Salehi et al. 2019) Es fehlen jedoch Studien zu den Langzeitergebnissen und damit der onkologischen Sicherheit. In dieser Registerstudie wurde das Langzeit-Outcome der Patientinnen in Form von Gesamtüberleben, des rezidivfreien Überlebens und der Rezidivrate verglichen.

Fragestellungen, die in dieser retrospektiven Kohortenstudie erfasst wurden, sind:

Welche Charakteristika haben Frauen, die vom Intermediate- und High Risk Endometriumkarzinom betroffen sind?

Wie unterscheiden sich die Patienten mit laparoskopischer und offener Lymphadenektomie bezüglich Alter, Komorbiditäten, FIGO-Stadium, Histologie, adjuvanter Therapie und Anzahl entnommener Lymphknoten?

Wie gut sind das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben und die Rezidivrate in Abhängigkeit vom OP-Zugang und weiteren Einflussfaktoren bei Patientinnen mit Lymphadenektomie?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive, registerbasierte Kohortenstudie, in der klinische Krebsregisterdaten zu Diagnose, Therapie und Verlauf von Patientinnen mit Intermediate - und High Risk Endometriumkarzinom (ICD-10 C54 Bösartige Neubildung des Uterus) ausgewertet wurden. Der Erfassungszeitraum der Daten umfasst Diagnosen von 2011-2017 festgelegt. Die Region umfasst dabei bevölkerungsbezogen das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2,2 Mio. Einwohner), also den Regierungsbezirk Oberpfalz und Niederbayern (ohne Stadt und Land Landshut), und zusätzlich das Universitätsklinikum Erlangen, da hier ein Datenpooling stattgefunden hat.

Ziel der Analysen war ein Vergleich des Gesamtüberlebens, der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens bei Patientinnen nach einerseits offen chirurgischer und andererseits laparoskopischer pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie.

### **2.2 Tumorzentrum Regensburg**

Das Tumorzentrum Regensburg - Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg - dokumentiert seit 1991 flächendeckend und verlaufsbegleitend Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und Niederbayern.

Grundlage dafür ist die Erfassung und Rückmeldung der Diagnose- und Behandlungsdaten und des gesamten Krankheitsverlaufes in Form von schriftlichen Meldungen, histologischen Befunden und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken und niedergelassenen Ärzten. Diese Dokumente werden von Mitarbeitern des Tumorzentrums in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) erfasst und gespeichert. Der aktuelle Life-Status wird durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt und aktualisiert. Diese verlaufsbegleitende Erhebung, Dokumentation und Auswertung

der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatienten gewährleistet eine unabhängige Qualitätssicherung und Versorgungsforschung.

Ziel dessen ist vor allem die Entwicklung und kontinuierliche Verbesserung der onkologischen Versorgung von Patienten durch eine leitliniengerechte Therapie

Das Tumorzentrum arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG § 65c SGB V) und des Bayerischen Krebsregistergesetzes. Insbesondere dem Datenschutz kommt eine hohe Bedeutung zu.

### **2.3 Datenerhebung**

Als Datengrundlage für die statistischen Auswertungen dienten die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben zu durchgeführten Behandlungen aus der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums Regensburg.

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgten in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums, wo sämtliche relevanten Daten in einem einheitlichen Datensatz zusammengestellt sind.

Für die Nutzung des TUDOK-Programmes wurde eine Schweigepflichterklärung abgegeben und es wurde stets auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Datensatz wurde für alle Auswertungen pseudonymisiert und nur noch die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet.

Nach abgeschlossener Datenerhebung fand in beidseitiger Absprache ein Pooling mit einem analog strukturierten, anonymisierten Datensatz aus dem Universitätsklinikum Erlangen statt, um für beide Auswertungen ein größeres Patientenkollektiv zur Verfügung zu haben.

## **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Das Grundkollektiv bildeten Frauen mit Wohnort innerhalb von der Oberpfalz und Niederbayern, die an einem Intermediate- oder High Risk Endometriumkarzinom erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg oder im Universitätsklinikum Erlangen im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2017 erfasst wurden. Die Patientinnen unterzogen sich alle einer Lymphadenektomie, die entweder laparoskopisch oder offen chirurgisch erfolgte, und bei der eine R0-Resektion erfolgte. Konversionen wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen, ebenso Patientinnen, für die keine ausreichende Nachdokumentation vorhanden war. Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des letzten Leb- oder Sterbedatums erfolgte am 31.07.2019.

## **2.5 Statistische Methoden und Analyse**

Als Lage- und Streuungsmaße der metrischen und stetigen Variablen wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet. Zur grafischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen wurden Histogramme und Kreisdiagramme erstellt.

Für die kategorialen Variablen wurden Häufigkeits- und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten- Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Balken- und Kreisdiagrammen.

Mit einem Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test wurde die Unabhängigkeit unverbundener, kategorialer Variablen überprüft. Zum Beispiel wurde damit getestet, ob der OP-Zugang abhängig von Altersklassen war.

Die Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit und rezidivfreie Überlebenszeit wurde als Differenz zwischen Diagnosedatum und erstem Ereignis – Rezidiv oder Tod – oder letztem Lebdatum berechnet. Das einheitliche Ende der Beobachtungszeit war der 31.07.2019. Später aufgetretene Todes- und Rezidivfälle wurden nicht mehr berücksichtigt.

Das Gesamtüberleben, die kumulativen Rezidivraten und das rezidivfreie Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die Ergebnisse wurden mit der 5-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeit angegeben.

Mit dem Log-Rank-Test nach Mantel Cox wurde dann überprüft, ob sich zwei Überlebenskurven statistisch voneinander zu einem Signifikanzniveau von 5% unterscheiden.

Das relative Sterbe- bzw. Rezidivrisiko („Hazard Ratio“) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert wurde mit der Cox-Regressionsanalyse geschätzt.

Dabei wurde in den multivariablen Analysen für bestimmte Einflussfaktoren adjustiert: Alter bei Diagnose, Charlson-Comorbidity-Index, FIGO-Stadium, regionärer Lymphknotenbefall, Histologie- und Risikogruppe, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und primäre Therapie.

Die Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom Operationszugang wurden im Gesamtkollektiv, in Subgruppen und in einem durch 1:3 Propensity Score Matching (PSM) gebildeten Kollektiv durchgeführt. In der Matched pair- Analyse wurden jeder laparoskopisch operierten Patientin drei offen chirurgisch operierte Patientinnen zugeordnet und ein Abstandswert (caliper) der Scores von 0,2 festgelegt.

Die statistischen Datenanalysen wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 25.0“ durchgeführt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs**

In Abbildung 1 findet sich ein Flow-Chart mit den Ein- und Ausschlusskriterien, die zum Auswertekollektiv führten. Die Verteilung der beiden Operationstechniken sieht man in Abbildung 2.

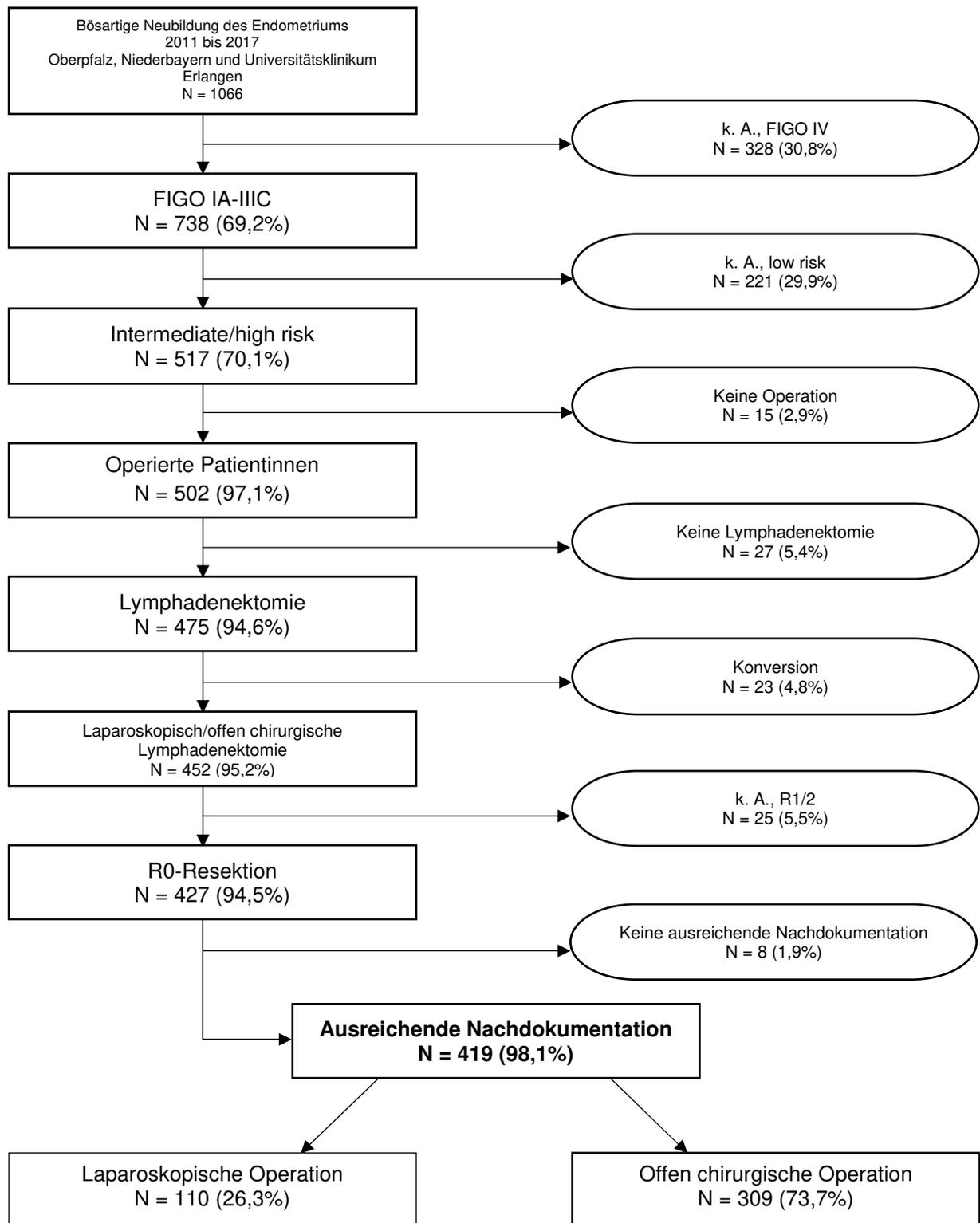


Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien

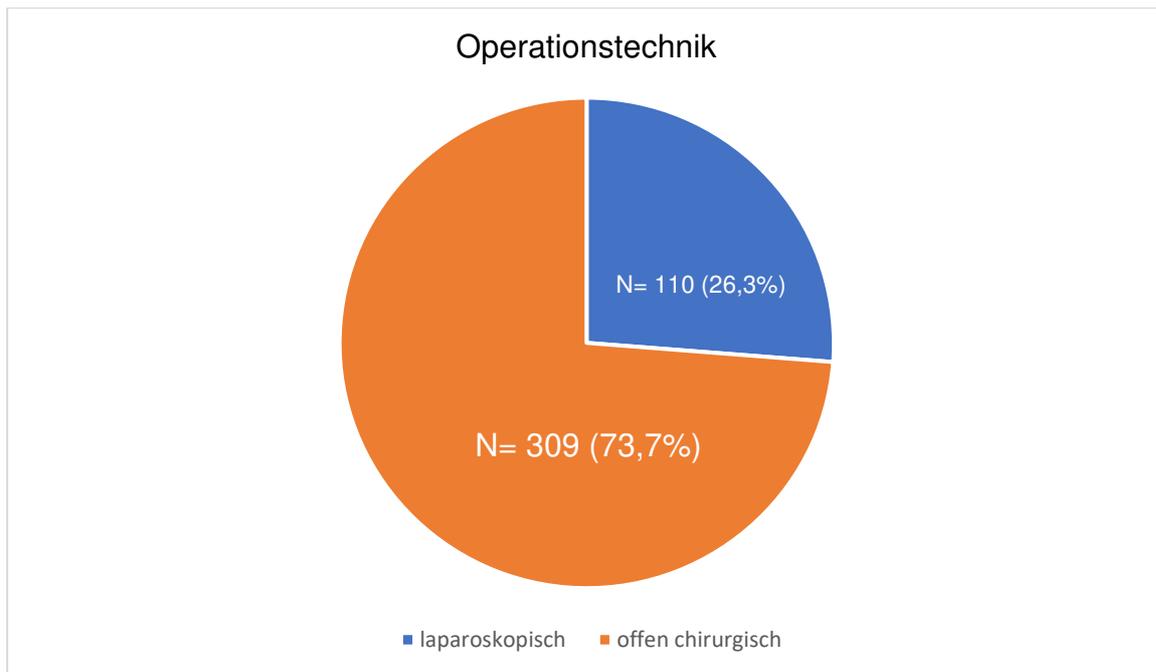


Abbildung 2: Operationstechniken im Auswertekollektiv

### 3.1.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom OP-Zugang

Die Studienpopulation bestand aus 419 Patientinnen, die sich entweder einer offen chirurgischen (N = 309, 73,7%) oder einer laparoskopischen (N = 110, 26,3%) Lymphadenektomie unterzogen haben.

Die Patientinnen waren bei Diagnosestellung zwischen 29 und 91 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug dabei 68 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,7 Jahren. Die Altersverteilung insgesamt und in den beiden OP-Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. In Abbildung 3 findet sich ein Histogramm zur Altersverteilung.

Tabelle 5: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose

		OP-Zugang		
		laparoskopisch	offen chirurgisch	Total
Alter bei Diagnose	Mittelwert	66.55	68.90	68.28
	Median	67.43	69.57	69.24
	Minimum	35.26	29.16	29.16
	Maximum	83.43	91.92	91.92
	Standardabweichung	9.69	9.70	9.74

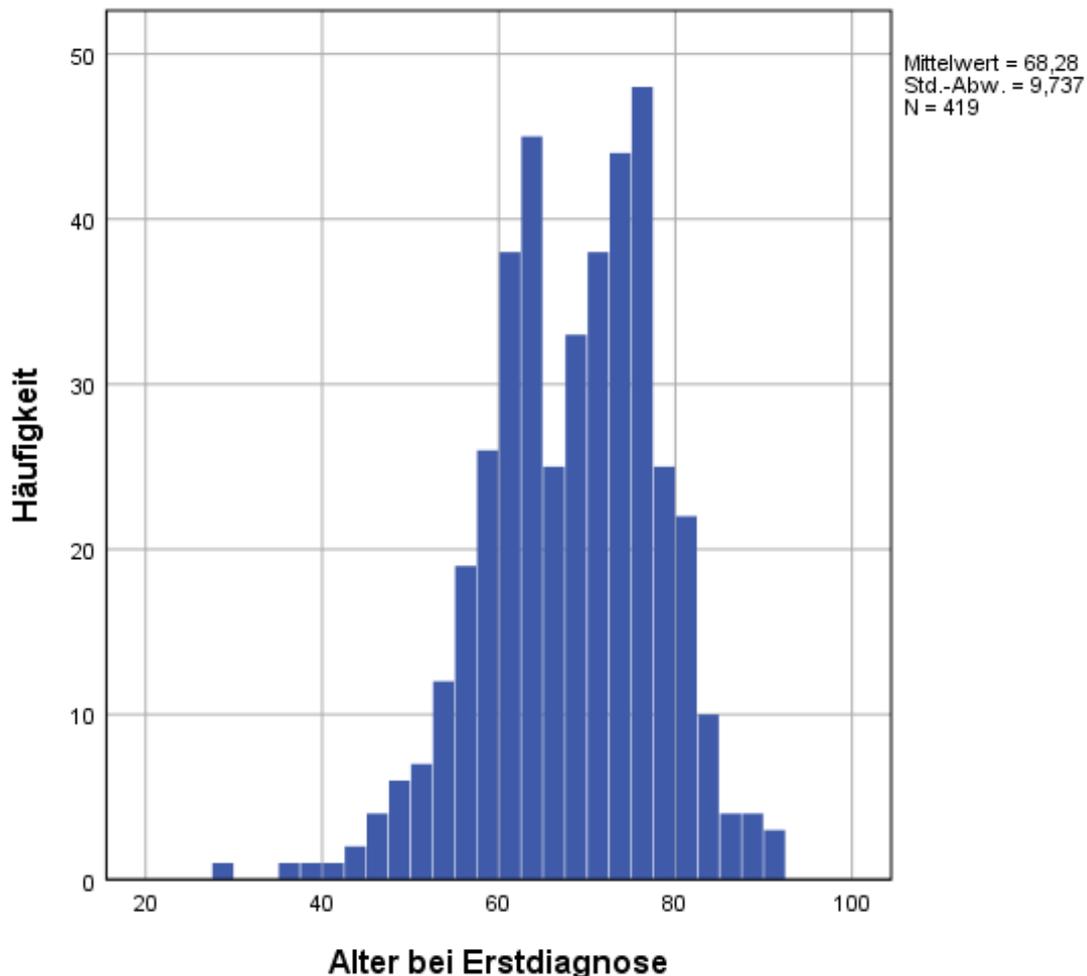


Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose

Wenn man die Verteilung verschiedener Einflussvariablen in Abhängigkeit vom OP-Zugang betrachtet (Tabelle 6), fand sich in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patientinnen eine signifikante Verschiebung zum G1/G2 und Typ 1 Endometriumkarzinom (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ ). Ebenso hatten die Patientinnen, die eine Laparoskopie erhielten, signifikant häufiger ein Karzinom aus der Risikogruppe Intermediate Risk ( $p = 0,026$ ).

Dagegen unterschieden sie sich nicht in ihrem Alter bei Diagnosestellung ( $p = 0,338$ ), den Vorerkrankungen, erfasst durch den Charlson-Comorbidity-Index, ( $p = 0,343$ ) dem FIGO-Stadium ( $p = 0,075$ ) und den weiteren Variablen.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienteneigenschaften in Abhängigkeit vom OP-Zugang

Eigenschaft		OP-Zugang						Chi-Quadrat <i>p</i>
		laparoskopisch		offen chirurgisch		Gesamt		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Alter bei Diagnose	< 65	47	42,7%	116	37,5%	163	38,9%	,338
	65+	63	57,3%	193	62,5%	256	61,1%	
Charlson-Comorbidity-Index	0	76	69,1%	228	73,8%	304	72,6%	,343
	1+	34	30,9%	81	26,2%	115	27,4%	
FIGO-Stadium	I	80	72,7%	191	61,8%	271	64,7%	0,075
	II	17	15,5%	54	17,5%	71	16,9%	
	III	13	11,8%	64	20,7%	77	18,4%	
Nodalstatus	N0	98	89,1%	251	81,2%	349	83,3%	0,163
	N1	10	9,1%	47	15,2%	57	13,6%	
	NX/kA	2	1,8%	11	3,6%	13	3,1%	
Grading/Histologie	G1/2 und Typ 1	69	62,7%	137	44,3%	206	49,2%	<b>0,001</b>
	G3/4 oder Typ 2	41	37,3%	172	55,7%	213	50,8%	
Risikogruppe	Intermediate Risk	67	60,9%	150	48,5%	217	51,8%	<b>0,026</b>
	High Risk	43	39,1%	159	51,5%	202	48,2%	
Lymphgefäßinvasion	L0	86	78,2%	228	73,8%	314	74,9%	0,619
	L1	21	19,1%	73	23,6%	94	22,4%	
	LX/kA	3	2,7%	8	2,6%	11	2,6%	
Veneninvasion	V0	98	89,1%	275	89,0%	373	89,0%	0,802
	V1	8	7,3%	26	8,4%	34	8,1%	
	VX/kA	4	3,6%	8	2,6%	12	2,9%	
Therapie primär	OP+Rad+CTX	17	15,5%	54	17,5%	71	16,9%	0,761
	OP+Rad	62	56,4%	158	51,1%	220	52,5%	
	OP+CTX	5	4,5%	12	3,9%	17	4,1%	
	OP	26	23,6%	85	27,5%	111	26,5%	
	Gesamt	110	100,0%	309	100,0%	419	100,0%	

### 3.2 Anzahl und Lokalisation der Lymphknotenuntersuchung nach OP-Zugang

In Tabelle 7 sieht man eine Übersicht über die Anzahl und die Lokalisation der entnommenen Lymphknoten im Rahmen der Lymphadenektomie. In der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patientinnen fehlte häufig die Angabe zu Anzahl und Lokalisation der entnommenen Lymphknoten (bei 20,7% bzw. 25,2%). Trotzdem lässt sich feststellen, dass bei allen Patientinnen überwiegend mehr als 25 Lymphknoten sowohl paraaortal als auch pelvin entfernt wurden. In der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patientinnen gab es einige Fälle, in denen nur die pelvinen Lymphknoten entfernt wurden.

Tabelle 7: Anzahl und Lokalisation der entnommenen Lymphknoten in Abhängigkeit vom OP-Zugang

Anzahl/Lokalisation der Lymphknoten	OP-Zugang					
	laparoskopisch		offen chirurgisch		Total	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1-24	21	19.1%	53	17.2%	74	17.7%
25+	85	77.3%	192	62.1%	277	66.1%
Keine Angabe zur Anzahl	4	3.6%	64	20.7%	68	16.2%
Paraaortal und pelvin	102	92.7%	209	67.6%	311	74.2%
Nur pelvin	4	3.6%	22	7.1%	26	6.2%
Keine Angabe zur Lokalisation	4	3.6%	78	25.2%	82	19.6%
Total	110	100.0%	309	100.0%	419	100.0%

### 3.3 Postoperative Mortalität nach Lymphadenektomie

In Tabelle 8 findet man die 30-, 60- und 90-Tages-Mortalität der laparoskopischen und offen chirurgisch operierten Patientinnen. Es starben insgesamt drei Patientinnen innerhalb von 90 Tagen nach der Lymphadenektomie (0,7%). Alle drei befanden sich in der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patientinnen. Diese beinhaltet aber auch fast dreimal so viele Patientinnen wie die Gruppe der laparoskopisch operierten Patientinnen.

Tabelle 8: 30-, 60- und 90-Tages-Mortalität nach Lymphadenektomie bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen und im Gesamtkollektiv

			OP-Zugang					
			laparoskopisch		offen chirurgisch		Gesamt	
			Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
Postoperative Mortalität 30 Tage	nein	110	100,0%	308	99,7%	418	99,8%	
	ja	0	0,0%	1	0,3%	1	0,2%	
Postoperative Mortalität 60 Tage	nein	110	100,0%	307	99,4%	417	99,5%	
	ja	0	0,0%	2	0,6%	2	0,5%	
Postoperative Mortalität 90 Tage	nein	110	100,0%	306	99,0%	416	99,3%	
	ja	0	0,0%	3	1,0%	3	0,7%	
	Gesamt	110	100,0%	309	100,0%	419	100,0%	

### 3.4 Follow-up-Zeit im Gesamtkollektiv

Die mittlere Follow-up-Zeit betrug ungefähr 4,2 Jahre, während die mediane Follow-up-Zeit ungefähr 4,3 Jahre betrug, wie in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Mittlere und mediane Follow-up-Zeit des Auswertekollektivs

Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit							
Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere			Untere	Obere
		Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
<b>4,194</b>	,113	3,973	4,414	<b>4,312</b>	,170	3,980	4,645

### 3.5 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Während des Beobachtungszeitraums starben 100 von 419 Patientinnen (23,9%), wie Tabelle 10 zeigt. Da weniger als die Hälfte der Patientinnen gestorben ist, konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. In Abbildung 4 sieht man die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Gesamtüberleben des Auswertekollektivs. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 72,0%.

Tabelle 10: Patientenzahl und Todesfälle bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	110	9
offen chirurgisch	309	91
Gesamt	419	100

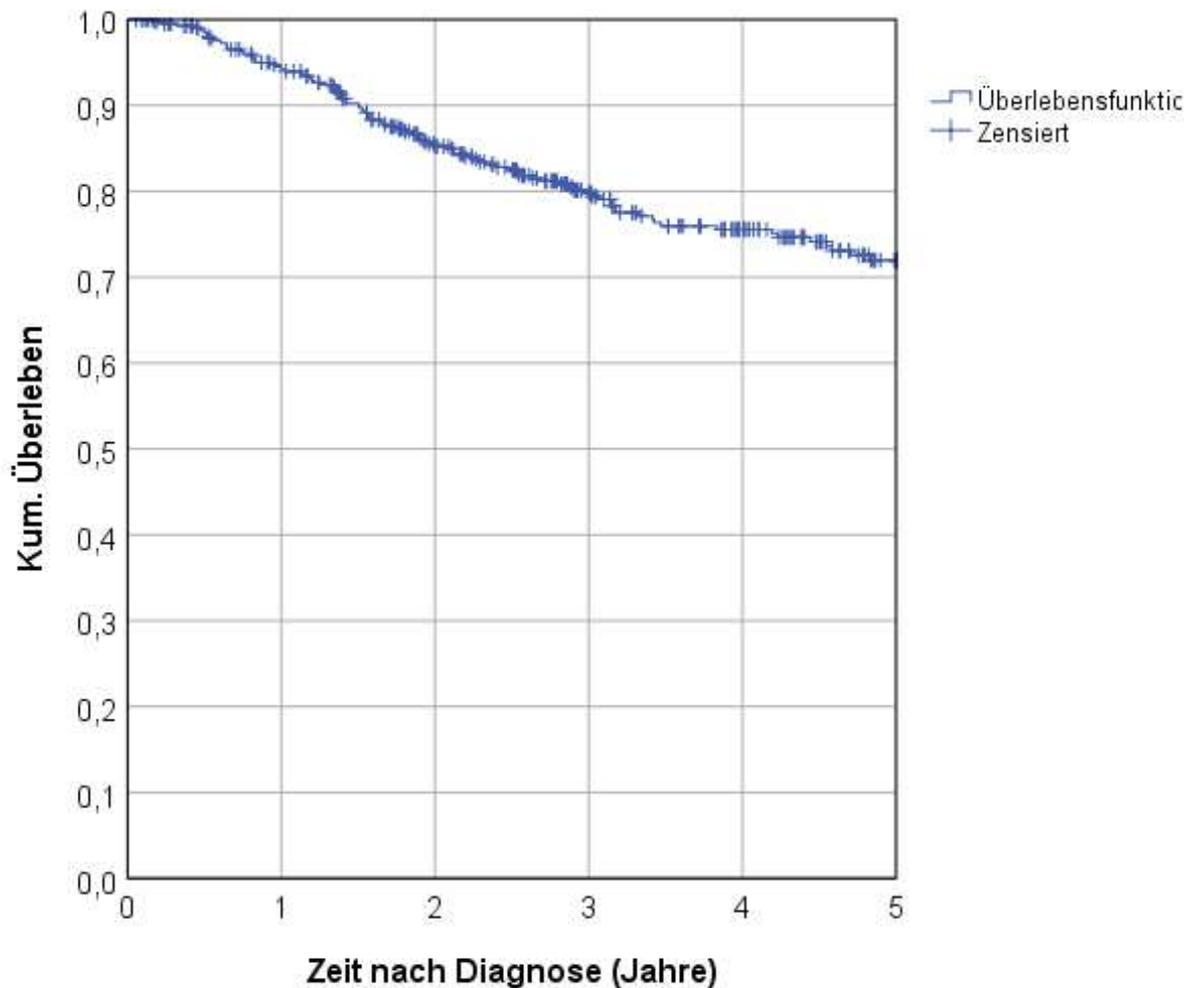


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Gesamtüberleben des Auswertekollektivs

### 3.5.1 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom OP-Zugang

In Abbildung 5 sieht man die beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen.

Während des Beobachtungszeitraums starben neun Patientinnen aus der Gruppe der laparoskopisch operierten Patientinnen (8,2%) und 91 Patientinnen aus der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patientinnen (29,4%).

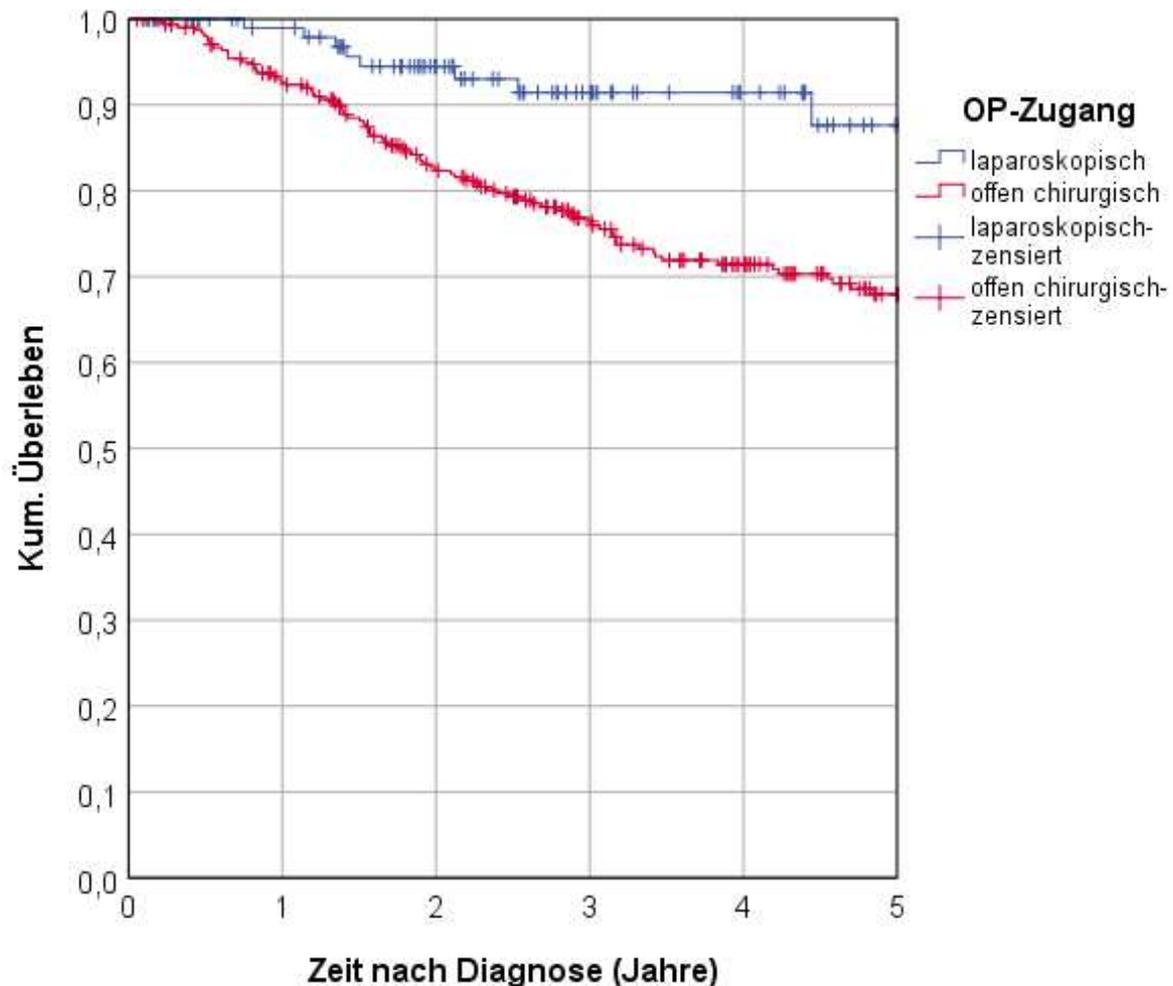


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 110 Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie 87,6% und für die 309 Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie 68,0% (Abbildung 5).

Es muss allerdings beachtet werden, dass die laparoskopisch operierten Patientinnen mit einem Verhältnis von ungefähr 1:3 deutlich unterrepräsentiert gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen waren

Der Log-Rank-Test lieferte einen signifikanten Überlebensvorteil der laparoskopisch operierten Patientinnen gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen ( $p = 0,002$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab ein signifikantes Hazard Ratio von 0,346 (95%-KI: 0,174 – 0,688;  $p = 0,002$ ) für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich das Hazard Ratio auf 0,435 (95%-KI: 0,217 – 0,871;  $p = 0,019$ ), das Ergebnis blieb aber signifikant.

### 3.6 Kumulative Rezidivrate im Gesamtkollektiv

Bei den 419 Patientinnen traten insgesamt im Beobachtungszeitraum 77 Rezidive auf (18,4%). Die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate des Gesamtkollektivs lag bei 21,5%. Eine Übersicht der Zahlen ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Patientenzahl und Anzahl der Rezidive bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	110	11
offen chirurgisch	309	66
Gesamt	419	77

#### 3.6.1 Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit vom OP-Zugang

In der Gruppe der laparoskopisch operierten Frauen erlitten elf von 110 Patientinnen ein Rezidiv (10,0%), während bei den offen chirurgisch operierten Frauen 66 von 309 Patientinnen an einem Rezidiv erkrankten (21,4%). Die Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abbildung 6.

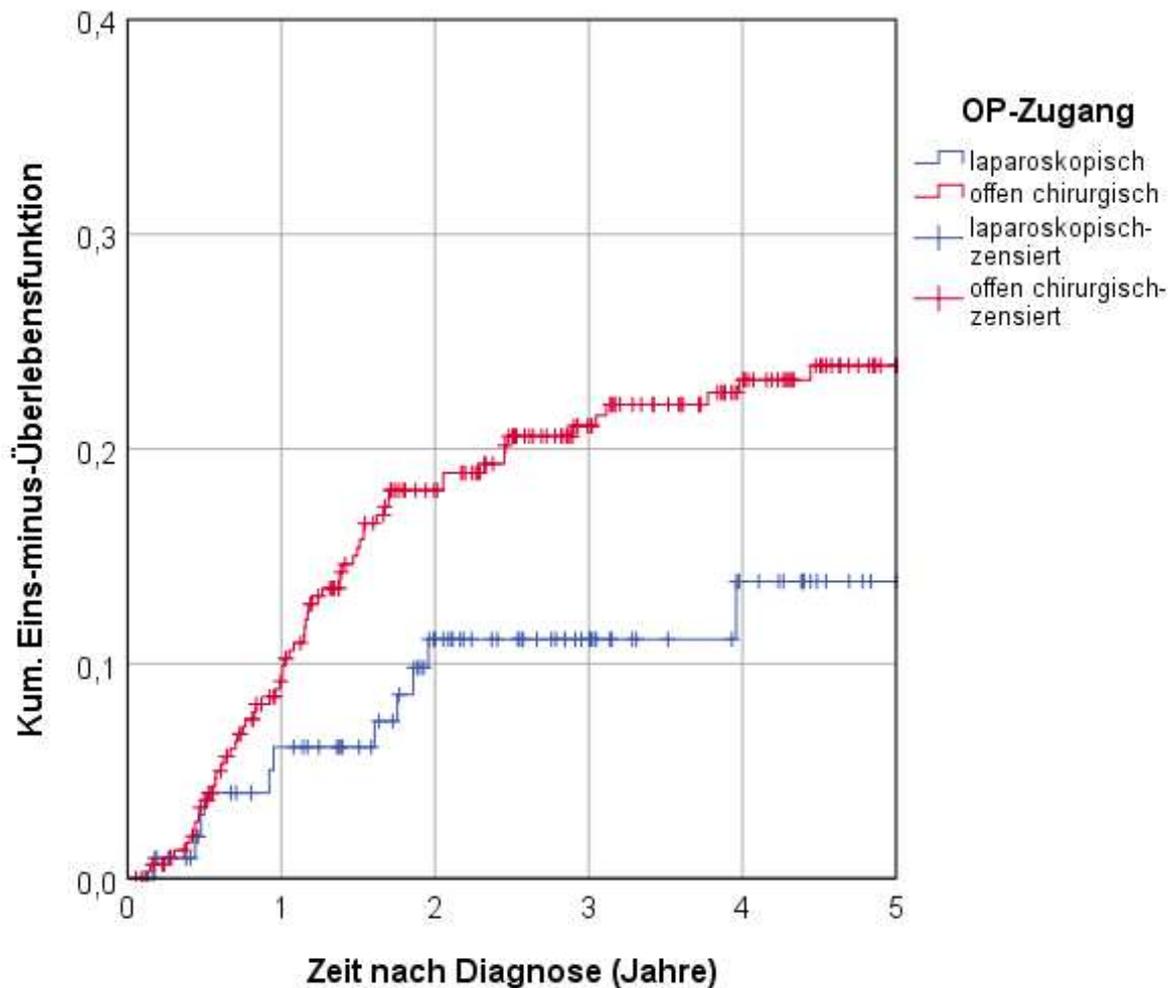


Abbildung 6: Kumulative Rezidivrate der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie

Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 5-Jahres-Rezidivrate lag für die laparoskopisch operierten Frauen bei 13,8% und für die offen chirurgisch operierten Frauen bei 23,9% (Abbildung 6).

Der Log-Rank-Test zeigte eine signifikant niedrigere kumulative Rezidivrate bei laparoskopisch operierten Frauen gegenüber offen chirurgisch operierten Frauen ( $p = 0,039$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab hier ein knapp signifikantes Hazard Ratio von 0,516 (95%-KI: 0,272 – 0,979;  $p = 0,043$ ) für die kumulative Rezidivrate von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie.

Allerdings reduzierte sich nach der multivariablen Cox-Regression das Hazard Ratio auf nicht signifikante 0,706 (95%-KI: 0,367 – 1,358;  $p = 0,297$ ).

### 3.7 Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 125 Ereignisse, also ein Rezidiv oder der Tod, festgestellt. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben des Gesamtkollektivs betrug 66,6%. Die Verteilung der Ereignisse ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	110	15
offen chirurgisch	309	110
Gesamt	419	25

#### 3.7.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom OP-Zugang

In Abbildung 7 sieht man die Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben bei Patientinnen mit laparoskopischer und offen chirurgischer Lymphadenektomie. In der Gruppe der 110 laparoskopisch operierten Patientinnen gab es während des Beobachtungszeitraums 15 Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ (13,8%). In der Gruppe der 309 offen chirurgisch operierten Patientinnen gab es 125 (33,6%).

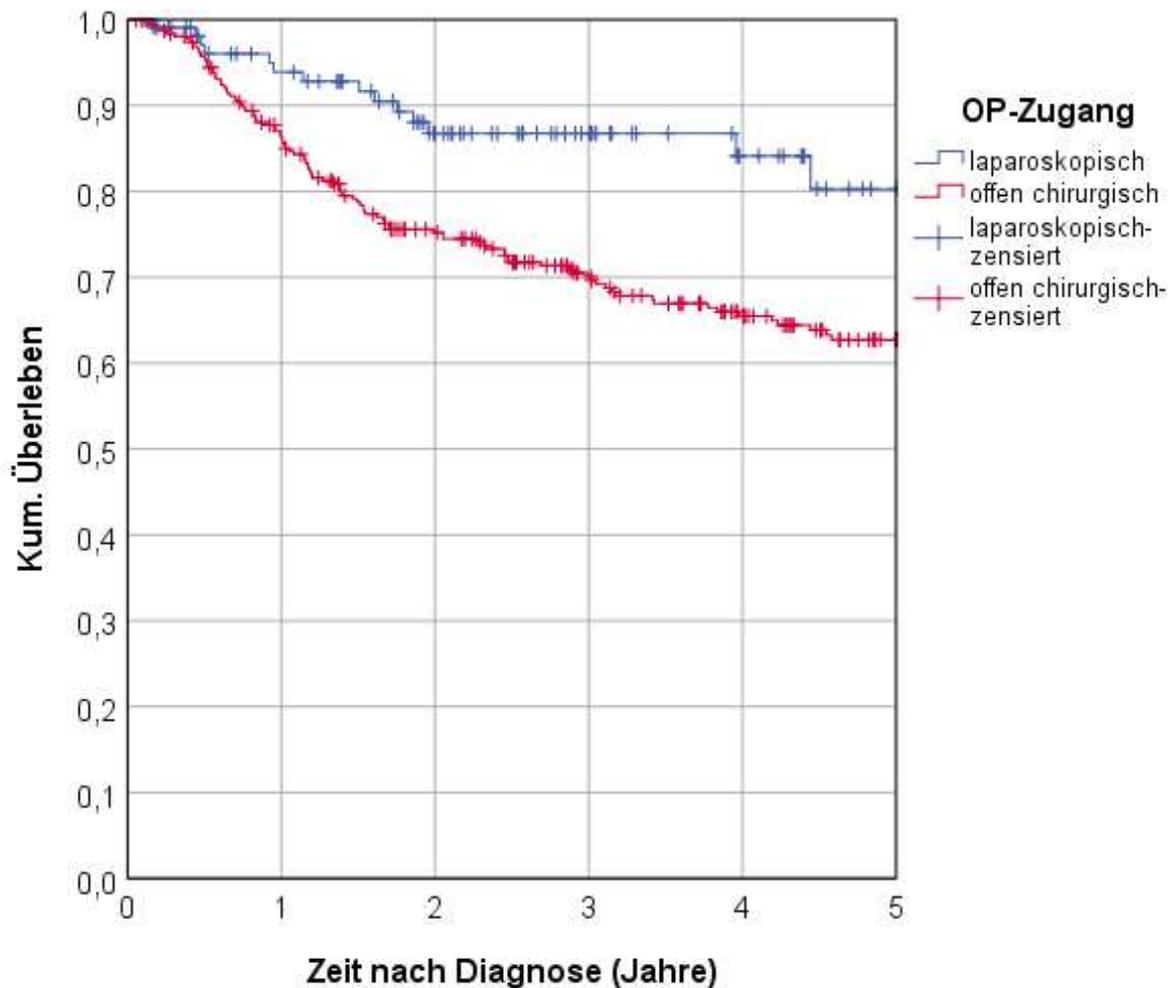


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach laparoskopischer oder offener chirurgischer Lymphadenektomie

Der Kaplan-Meier-Schätzer für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug bei den 110 Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie 80,3% und für die 309 Patientinnen mit offener chirurgischer Lymphadenektomie 62,7% (Abbildung 7).

Im Log-Rank Test zeigte sich, dass die laparoskopisch operierten Patientinnen gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben ( $p = 0,003$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab ein signifikantes Hazard Ratio von 0,447 (95%-KI: 0,260 – 0,767;  $p = 0,003$ ) für das rezidivfreie Überleben von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offener chirurgischer Lymphadenektomie.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich das Hazard Ratio auf nicht signifikante 0,635 (95%-KI: 0,635 – 1,104;  $p = 0,108$ ).

### **3.8 Überleben nach OP-Zugang in Subgruppen**

#### **3.8.1 Gesamtüberleben nach OP-Zugang in Subgruppen**

Auch für die einzelnen Subgruppen wurde mit der uni- und multivariablen Cox-Regression das Gesamtüberleben berechnet und in Tabelle 12 zusammengefasst.

Die einzigen Subgruppen, in denen das Gesamtüberleben der laparoskopisch operierten Patientinnen auch in der multivariablen Cox-Regression signifikant besser war, als das der offen chirurgisch operierten Patientinnen, waren die Patientinnen mit einem Alter von über 65 Jahren ( $p = 0,032$ ) und die Patientinnen ohne Komorbiditäten ( $p = 0,031$ ).

Allerdings ließen sich einige Tendenzen auch in den anderen Einflussvariablen in den univariablen Cox-Regressionen erkennen, die dann in der multivariablen Cox-Regression knapp nicht mehr signifikant waren: Laparoskopisch operierte Patientinnen mit den Einflussvariablen FIGO-Stadium I, Nodalstatus N0, G1/2 und Typ 1-Karzinom, High Risk Karzinom, Lymphgefäßinvasion L0, Veneninvasion V0 oder OP und Radiotherapie als primäre Therapie hatten nur in der univariablen Cox-Regression ein signifikant besseres Gesamtüberleben.

#### **3.8.2 Rezidivfreies Überleben nach OP-Zugang in Subgruppen**

In der univariablen Cox-Regression ließen sich die gleichen Tendenzen in den Einflussvariablen erkennen wie beim Gesamtüberleben, außer, dass hier die Patientinnen mit einem Charlson-Comorbidity-Index von 1 oder höher den Überlebensvorteil aufwiesen und nicht die Patientinnen ohne Vorerkrankungen.

Beim rezidivfreien Überleben hatte keine Subgruppe in der multivariablen Cox-Regression einen signifikanten Überlebensvorteil der laparoskopisch operierten Patientinnen gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen. Die Hazard

ratios zeigten fast ausnahmslos eine Tendenz zu günstigerem rezidivfreien Überleben an.

Tabelle 13: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben in den Subgruppen des Auswertekollektivs für den laparoskopischen OP-Zugang gegenüber dem offen chirurgischen OP-Zugang

		Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Anamnese Faktoren	Alter bei Diagnose < 65	,179	,365	,084	1,588	,288	,433	,092	2,028
	65+	<b>,007</b>	,343	,158	,746	<b>,032</b>	,419	,189	,929
Charlson-Comorbidity-Index	0	<b>,021</b>	,397	,182	,869	<b>,031</b>	,418	,189	,925
	1+	,055	,245	,058	1,033	,167	,334	,070	1,582
FIGO-Stadium	I	<b>,020</b>	,297	,107	,828	,052	,353	,123	1,009
	II	,912	1,076	,291	3,982	,393	2,020	,403	10,127
	III	,070	,268	,064	1,115	,054	,241	,057	1,025
Nodalstatus	N0	<b>,022</b>	,400	,182	,878	,100	,511	,229	1,137
	N1	,135	,334	,079	1,408	,068	,252	,057	1,110
	NX/kA		-*				-*		
Grading/Histologie	G1/2 und Typ 1	<b>,023</b>	,190	,045	,796		-*		
	G 3/4 und Typ 2	,126	,542	,248	1,188	,248	,623	,279	1,390
Risikogruppe	Intermediate Risk	,069	,382	,135	1,080	,185	,436	,128	1,488
	High Risk	<b>,025</b>	,350	,140	,874	,051	,397	,157	1,004
Lymphgefäßinvasion	L0	<b>,022</b>	,372	,160	,867	,060	,433	,181	1,036
	L1	,110	,382	,117	1,245	,064	,323	,098	1,067
	LX/kA		-*				-*		
Veneninvasion	V0	<b>,016</b>	,427	,213	,853	,166	,604	,296	1,233
	V1	,214	,033	,000	7,176		-*		
	VX/kA		-*				-*		
Residualtumor	R0		-*				-*		
Therapie primär	OP+Rad+CTX	,285	,325	,042	2,546	,313	,297	,028	3,145
	OP+Rad	<b>,027</b>	,266	,082	,860	,159	,421	,126	1,405
	OP+CTX	,790	1,260	,229	6,917	1,000	1,000	,150	6,660
	OP	,055	,315	,097	1,023	,089	,337	,096	1,180

\* keine Konvergenz des Modells

Tabelle 14: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Rezidivfreie Überleben in den Subgruppen des Auswertekollektivs für den laparoskopischen OP-Zugang gegenüber dem offen chirurgischen OP-Zugang

		Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		<i>p</i>	HR*	Lower 95%-KI	Upper 95%-KI	<i>p</i>	HR*	Lower 95%-KI	Upper 95%-KI
Alter bei Diagnose	< 65	,092	,287	,067	1,229	,156	,338	,075	1,512
	65+	<b>,018</b>	,495	,276	,885	,260	,706	,385	1,294
Charlson-Comorbidity-Index	0	,067	,577	,320	1,040	,329	,738	,401	1,358
	1+	<b>,022</b>	,187	,045	,783	,077	,260	,058	1,155
FIGO-Stadium	I	<b>,035</b>	,448	,213	,944	,090	,516	,240	1,109
	II	,993	1,005	,330	3,065	,534	1,473	,434	5,001
	III	,099	,373	,115	1,206	,205	,453	,133	1,541
Nodalstatus	N0	<b>,035</b>	,518	,280	,955	,214	,672	,360	1,257
	N1	,262	,506	,154	1,665	,404	,590	,171	2,035
	NX/kA		-*				-*		
Grading/Histologie	G1/2 und Typ 1	<b>,029</b>	,385	,163	,909	,226	,575	,235	1,408
	G3/4 und Typ 2	,154	,603	,300	1,209	,638	,842	,411	1,725
Risikogruppe	Intermediate Risk	,084	,493	,221	1,100	,225	,576	,237	1,403
	High Risk	<b>,041</b>	,465	,223	,969	,227	,629	,296	1,334
Lymphgefäßinvasion	L0	,059	,540	,284	1,025	,160	,623	,321	1,207
	L1	,059	,372	,133	1,039	,088	,397	,137	1,146
	LX/kA		-*				-*		
Veneninvasion	V0	<b>,021</b>	0,513	0,292	0,903	,282	,726	,406	1,300
	V1	,100	,184	,024	1,380	,222	,256	,029	2,278
	VX/kA		-*				-*		
Residualtumor	R0		-*				-*		
Therapie primär	OP+Rad+CTX	,308	,461	,104	2,044	,269	,389	,073	2,075
	OP+Rad	<b>,015</b>	,318	,127	,799	,117	,466	,179	1,212
	OP+CTX	,728	1,352	,247	7,399	,691	,607	,052	7,132
	OP	,161	,542	,230	1,276	,455	,699	,274	1,785

\* keine Konvergenz des Modells

### 3.9 Überlebensanalysen nach Propensity Score Matching

#### 3.9.1 Patientencharakteristika nach OP-Zugang nach PS-Matching 1:3

Beim Propensity Score Matching wurden jeder laparoskopisch operierten Patientin drei offen chirurgisch operierte Patientinnen zugeordnet. Dabei konnten 62 Patientinnen kein Partner zugeordnet werden. Übrig blieben 357 Patientinnen, davon wurden 107 laparoskopisch (30,0%) und 250 (70,0%) offen chirurgisch operiert.

Wenn man die Verteilung verschiedener Einflussvariablen in Abhängigkeit vom OP-Zugang betrachtet (Tabelle 15), fand sich keine signifikante Verschiebung innerhalb der beiden OP-Zugangsgruppen zu einer der Subgruppen.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienteneigenschaften in Abhängigkeit vom OP-Zugang im Matched-pair-Kollektiv nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

Eigenschaft		OP-Zugang						Chi- Quadrat
		laparoskopisch		offen chirurgisch		Gesamt		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	<i>p</i>
Alter bei Diagnose	< 65	45	42,1%	103	41,2%	148	41,5%	0,880
	65+	62	57,9%	147	58,8%	209	58,5%	
Charlson- Comorbidity-Index	0	75	70,1%	190	76,0%	265	74,2%	0,242
	1+	32	29,9%	60	24,0%	92	25,8%	
FIGO-Stadium	I	77	72,0%	170	68,0%	247	69,2%	0,632
	II	17	15,9%	40	16,0%	57	16,0%	
	III	13	12,1%	40	16,0%	53	14,8%	
Nodalstatus	N0	95	88,8%	211	84,4%	306	85,7%	0,535
	N1	10	9,3%	31	12,4%	41	11,5%	
	NX/kA	2	1,9%	8	3,2%	10	2,8%	
Grading/Histologie	G1/2 und Typ 1	66	61,7%	130	52,0%	196	54,9%	0,092
	G3/4 oder Typ 2	41	38,3%	120	48,0%	161	45,1%	
Risikogruppe	Intermediate Risk	64	59,8%	137	54,8%	201	56,3%	0,382
	High Risk	43	40,2%	113	45,2%	156	43,7%	
Lymphgefäßinvasion	L0	83	77,6%	192	76,8%	275	77,0%	0,949
	L1	21	19,6%	52	20,8%	73	20,4%	
	LX/kA	3	2,8%	6	2,4%	9	2,5%	

Veneninvasion	V0	96	89,7%	226	90,4%	322	90,2%	0,970
	V1	8	7,5%	18	7,2%	26	7,3%	
	VX/kA	3	2,8%	6	2,4%	9	2,5%	
Residualtumor	R0	107	100,0%	250	100,0%	357	100,0%	
Therapie primär	OP+Rad+CTX	16	15,0%	44	17,6%	60	16,8%	0,940
	OP+Rad	61	57,0%	140	56,0%	201	56,3%	
	OP+CTX	5	4,7%	11	4,4%	16	4,5%	
	OP	25	23,4%	55	22,0%	80	22,4%	
	Gesamt	107	100,0%	250	100,0%	357	100,0%	

### 3.9.2 Gesamtüberleben nach OP-Zugang nach PS-Matching 1:3

Nach Propensity Score Matching starben im Beobachtungszeitraum 75 Patientinnen, davon 9 aus der Gruppe der 107 laparoskopisch operierten Patientinnen (8,4%) und 66 aus der Gruppe der offen chirurgisch operierten Patientinnen (26,4%, Tabelle 16).

Tabelle 16: Patientenzahl und Todesfälle bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	107	9
offen chirurgisch	250	66
Gesamt	357	75

In Abbildung 8 sieht man die beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen.

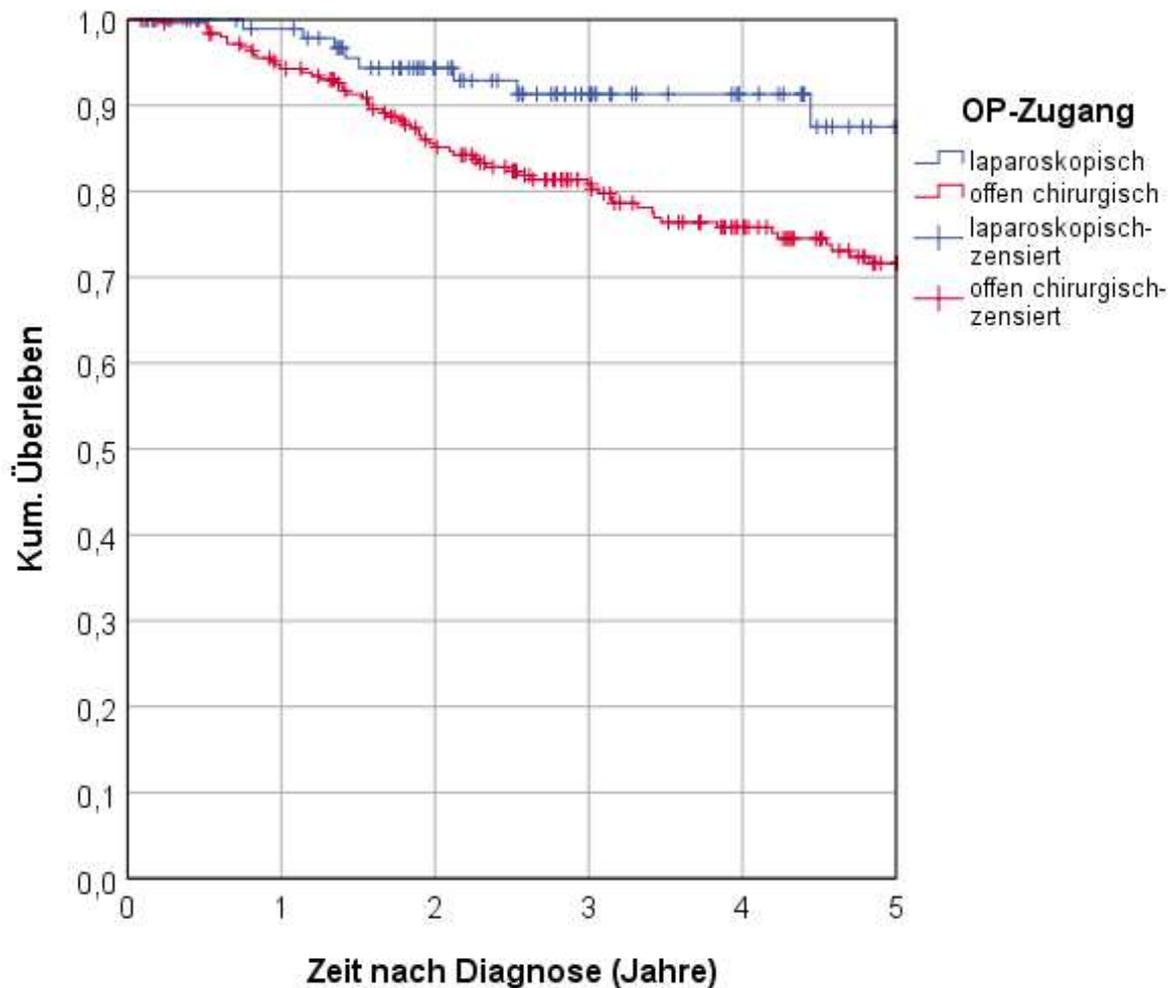


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 107 Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie 87,5% und für die 250 Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie 71,6% (Abbildung 8).

Der Log-Rank-Test lieferte auch nach Propensity Score Matching einen signifikanten Überlebensvorteil der laparoskopisch operierten Patientinnen gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen ( $p = 0,013$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab ein signifikantes Hazard Ratio von 0,422 (95%-KI: 0,210 – 0,849;  $p = 0,013$ ) für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich das Hazard Ratio auf 0,362 (95%-KI: 0,174 – 0,757; p = 0,007), das Ergebnis blieb aber signifikant.

### 3.9.3 Kumulative Rezidivrate nach OP-Zugang mit PS-Matching 1:3

Nach Propensity Score Matching wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 60 Rezidive bei den 357 Patientinnen dokumentiert (16,8%). In der Gruppe der 107 laparoskopisch operierten Patientinnen gab es während des Beobachtungszeitraums 11 Rezidive (10,3%). In der Gruppe der 250 offen chirurgisch operierten Patientinnen gab es 49 (19,6%). In Tabelle 17 ist die Verteilung noch einmal dargestellt.

Tabelle 17: Patientenzahl und Anzahl der Rezidive bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	107	11
offen chirurgisch	250	49
Gesamt	357	60

In Abbildung 9 sieht man die Kaplan-Meier-Kurven zur kumulativen Rezidivrate bei Patientinnen mit laparoskopischer und offen chirurgischer Lymphadenektomie.

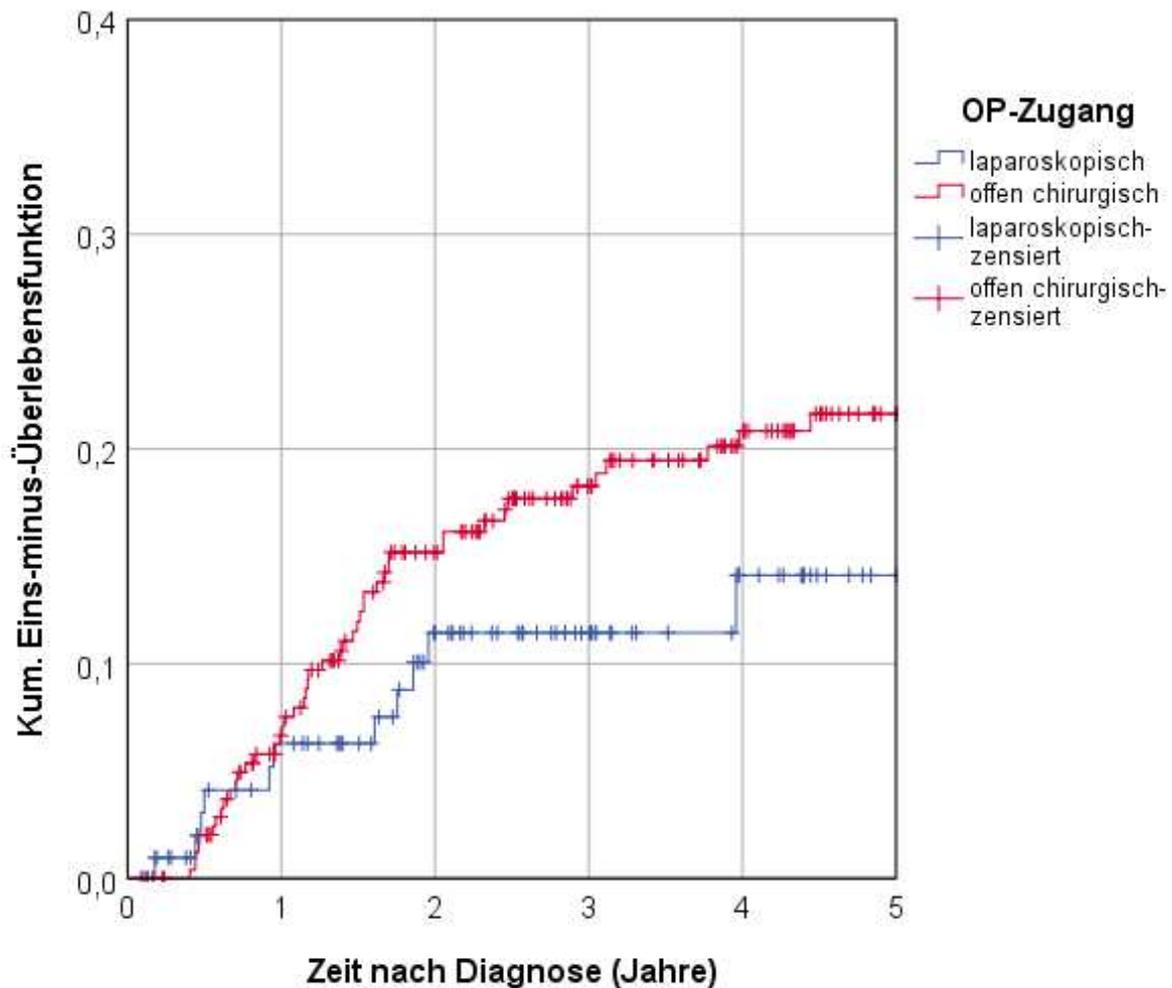


Abbildung 9: Kumulative Rezidivrate der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte kumulative 5-Jahres-Rezidivrate lag für die laparoskopisch operierten Frauen bei 14,1% und für die offen chirurgisch operierten Frauen bei 21,6% (Abbildung 9).

Der Log-Rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der kumulativen Rezidivrate in beiden Gruppen ( $p = 0,144$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab hier kein signifikantes Hazard Ratio von 0,617 (95%-KI: 0,320 – 1,188;  $p = 0,148$ ) für die kumulative Rezidivrate von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich das Hazard Ratio auf ebenfalls nicht signifikante 0,732 (95%-KI: 0,378 – 1,419;  $p = 0,356$ ).

### 3.9.4 Rezidivfreies Überleben nach OP-Zugang mit PS-Matching 1:3

Nach Propensity Score Matching wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 96 Ereignisse, also ein Rezidiv oder der Tod, bei den 357 Patientinnen festgestellt (26,8%). In der Gruppe der 107 laparoskopisch operierten Patientinnen gab es während des Beobachtungszeitraums 15 Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ (14,0%). In der Gruppe der 250 offen chirurgisch operierten Patientinnen gab es 81 (32,4%). In Tabelle 18 ist die Verteilung noch einmal dargestellt.

Tabelle 18: Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

OP-Zugang	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
laparoskopisch	107	15
offen chirurgisch	250	81
Gesamt	357	96

In Abbildung 10 sieht man die Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben bei Patientinnen mit laparoskopischer und offen chirurgischer Lymphadenektomie.

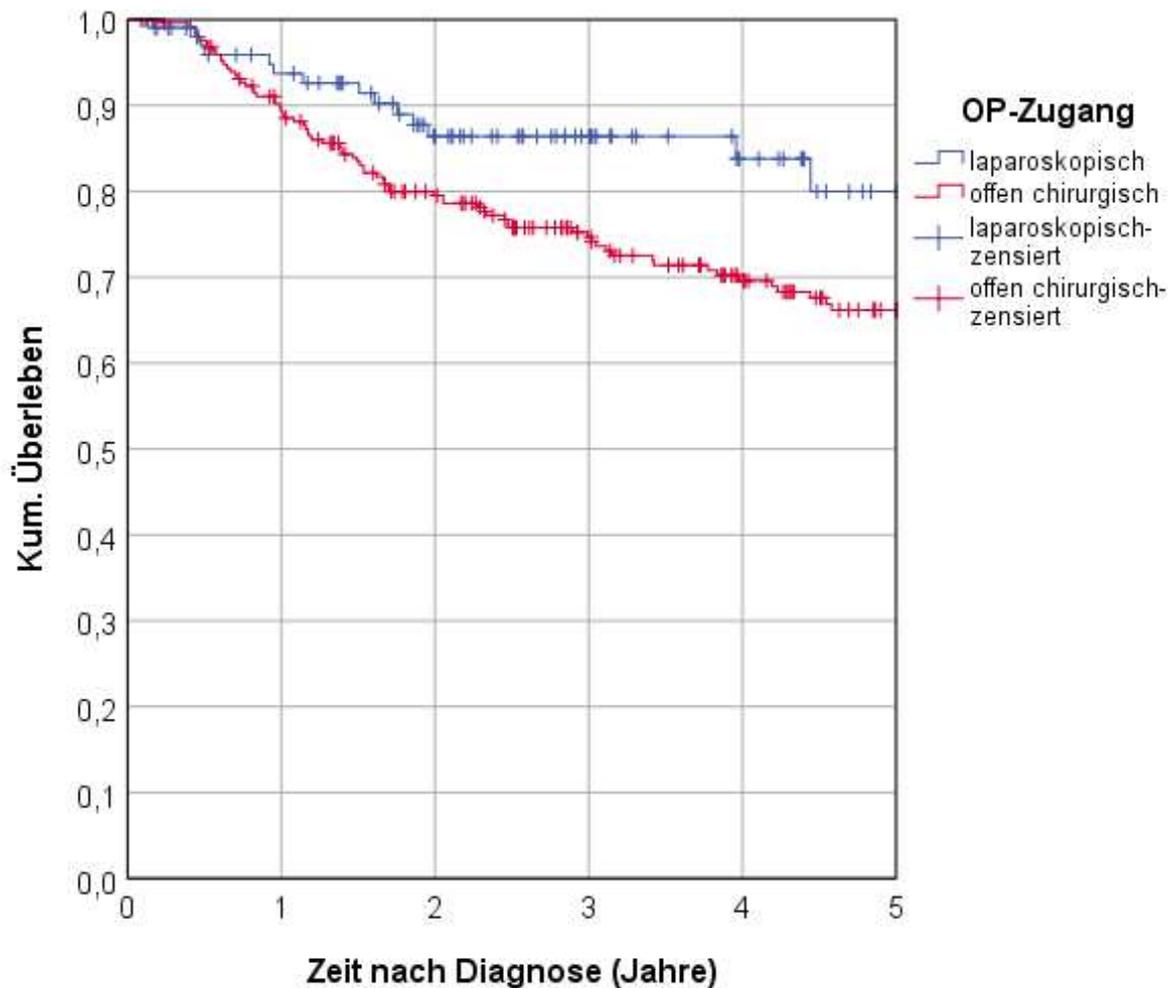


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2

Der Kaplan-Meier-Schätzer für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug bei den 109 Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie 80,0% und für die 250 Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie 66,2% (Abbildung 10).

Im Log-Rank Test zeigte sich, dass die laparoskopisch operierten Patientinnen gegenüber den offen chirurgisch operierten Patientinnen einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben zugunsten der laparoskopisch operierten Patientinnen aufwiesen ( $p = 0,027$ ).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab ein signifikantes Hazard Ratio von 0,541 (95%-KI: 0,311 – 0,940;  $p = 0,029$ ) für das rezidivfreie Überleben von Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie gegenüber Patientinnen mit offen chirurgischer Lymphadenektomie.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich das Hazard Ratio auf nicht signifikante 0,640 (95%-KI: 0,366 – 1,120;  $p = 0,118$ ).

### **3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In Tabelle 19 findet sich eine Übersicht über den Life- und Rezidivstatus der Patientinnen zum Ende des Beobachtungszeitraums am 31.07.2019.

In Tabelle 20 findet sich eine Übersicht über die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionen für Gesamtüberleben, Rezidivrate und rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs und nach Propensity Score Matching für den Vergleich des laparoskopischen Zugangs gegenüber dem offen chirurgischen Zugang.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Gesamtüberleben der Patientinnen mit laparoskopischer Lymphadenektomie signifikant besser war im Vergleich mit offen chirurgisch operierten Patientinnen. Dies konnte in der univariablen und multivariablen Cox-Regression des Auswertekollektivs und auch nach Propensity Score Matching nachgewiesen werden.

Das rezidivfreie Überleben des Auswertekollektivs war in der univariablen Cox-Regression auch signifikant besser. In der multivariablen Cox-Regression lag das Hazard Ratio immer noch bei 0,635, allerdings ließ sich hier keine Signifikanz mehr nachweisen. Auch nach Propensity Score Matching blieben diese Ergebnisse gleich. Ebenso verhielt es sich mit der kumulativen Rezidivrate. In der univariablen Cox-Regression war die Rezidivrate der laparoskopisch operierten Patientinnen signifikant besser verglichen mit den offen chirurgisch operierten Patientinnen. In der multivariablen Cox-Regression ließ sich sowohl vor als auch nach Propensity Matching Score keine Signifikanz mehr nachweisen, lediglich die Tendenz blieb bestehen.

Tabelle 19: Übersicht über Life- und Rezidivstatus des Gesamtkollektivs und der beiden OP-Gruppen im Einzelnen

		OP-Zugang					
		laparoskopisch		offen chirurgisch		Total	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Lifestatus	lebt	101	91.8%	218	70.6%	319	76.1%
	verstorben	9	8.2%	91	29.4%	100	23.9%
Rezidivstatus	Rezidiv nein	99	90.0%	243	78.6%	342	81.6%
	Rezidiv ja	11	10.0%	66	21.4%	77	18.4%
Lokalrezidivstatus	Lokalrezidiv nein	101	91.8%	276	89.3%	377	90.0%
	Lokalrezidiv ja	9	8.2%	33	10.7%	42	10.0%
Lymphknotenrezidivstatus	Lymphknotenrezidiv nein	110	100.0%	301	97.4%	411	98.1%
	Lymphknotenrezidiv ja	0	0.0%	8	2.6%	8	1.9%
lokoregionärer Rezidivstatus	Lokoregionäres Rezidiv nein	101	91.8%	272	88.0%	373	89.0%
	Lokoregionäres Rezidiv ja	9	8.2%	37	12.0%	46	11.0%
Fernmetastasenrezidivstatus	Fernmetastasenrezidiv nein	105	95.5%	266	86.1%	371	88.5%
	Fernmetastasenrezidiv ja	5	4.5%	43	13.9%	48	11.5%
Life- und Rezidivstatus	lebt ohne Rezidiv	95	86.4%	199	64.4%	294	70.2%
	verstorben oder Rezidiv	15	13.6%	110	35.6%	125	29.8%
	Total	110	100.0%	309	100.0%	419	100.0%

Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression für den Vergleich von laparoskopischer gegenüber offener chirurgischer Lymphadenektomie

		Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		<i>p</i>	HR*	Lower 95%-CI	Upper 95%-CI	<i>p</i>	HR*	Lower 95%-CI	Upper 95%-CI
Gesamtkollektiv (N=419)	Gesamtüberleben	0.002	0.346	0.174	0.688	0.019	0.435	0.217	0.871
	Rezidivrate	0.043	0.516	0.272	0.979	0.297	0.706	0.367	1.358
	Rezidivfreies Überleben	0.003	0.447	0.260	0.767	0.108	0.635	0.365	1.104
Gesamtkollektiv nach Propensity Score Matching (N=357)	Gesamtüberleben	0.016	0.422	0.210	0.849	0.007	0.362	0.174	0.757
	Rezidivrate	0.148	0.617	0.320	1.188	0.356	0.732	0.378	1.419
	Rezidivfreies Überleben	0.029	0.541	0.311	0.940	0.118	0.640	0.366	1.120

## 4 Diskussion

### 4.1 Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur

Die minimalinvasive Tumorchirurgie erlangt auch in der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms immer mehr Popularität, da bereits mehrfach die niedrigere Komplikationsrate und verbesserte postoperative Lebensqualität belegt wurde. (Morelli et al. 2007; Zhang et al. 2017; Ruan et al. 2018; Ferguson et al. 2018; Salehi et al. 2019) Doch es fehlen momentan noch Studien, die beweisen, dass die langfristigen Ergebnisse, wie Gesamt- und rezidivfreies Überleben, und damit die onkologische Sicherheit mindestens gleichwertig gegenüber der offenen Chirurgie sind.

Der aktuelle Stand der Forschung wird in Tabelle 21 dargestellt. Wie man erkennen kann, mangelt es an Studien mit Ergebnissen zum Langzeiterfolg der verschiedenen operativen Therapien des Endometriumkarzinoms, besonders für die fortgeschrittenen Stadien. Die einzigen Studien, die fortgeschrittenere Stadien beschrieben, und in der alle Patientinnen und nicht nur ein Teil eine Lymphadenektomie erhielten, waren Papadia et al. (2019) und Nasioudis et al. (2020). Bei Papadia et al. unterschied sich das Gesamtüberleben der laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patienten im Stadium IIIC nicht signifikant voneinander und die Zugänge konnten als gleich sicher interpretiert werden. Leider umfasste die Studie nur 66 Patientinnen. Bei Nasioudis et al. wurden ebenfalls fortgeschrittenere Stadien untersucht (Stage I, High grade). Die Studie umfasste fast 13.000 Patientinnen und kam zu einem ähnlichen Ergebnis wie die vorliegende Arbeit. Nur, dass bei Nasioudis et al. das Gesamtüberleben der laparoskopisch operierten Patientinnen nur in der univariablen Analyse signifikant besser war als das der offen chirurgisch operierten Patientinnen und dieser Effekt in der multivariablen Analyse verschwand. Es stellte sich Gleichwertigkeit der beiden Zugangswege heraus, was das Gesamtüberleben betraf.

Zullo (2009) und Kyrgiou (2015) inkludierten nur frühe Stadien des Endometriumkarzinoms, die nicht alle eine Lymphadenektomie erhielten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Langzeitergebnisse.

Holub (2002) und Park (2016) erfassten alle Stadien. Da das Endometriumkarzinom aber meist in einem frühen Stadium entdeckt wird, sind diese auch hier überrepräsentiert. Diese Studien ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen dem laparoskopischen und dem offen chirurgischen Operationszugang, was Langzeitfolgen anging.

In dieser Arbeit haben sich die beiden Zugänge sowohl für die Rezidivrate als auch für das rezidivfreie Überleben ebenfalls als gleichwertig dargestellt. Im Kontrast dazu steht das Gesamtüberleben, für das ein signifikanter Vorteil der laparoskopisch operierten Patientinnen geschätzt wurde.

Kürzlich wurde eine randomisierte, multizentrische, internationale Studie zur radikalen Uterusexstirpation beim frühen Zervixkarzinom veröffentlicht, deren Ergebnis war, dass das laparoskopische Verfahren mit einem signifikant schlechteren Gesamt- und rezidivfreien Überleben einherging. (Ramirez et al. 2018). Das Ergebnis deckte sich auch mit dem einer Kohorten- und Registerstudie aus den USA. (Melamed et al. 2018) Dies stellte die Entwicklung in der gynäkologischen Tumorchirurgie zum minimal invasiven Zugangsweg in Frage und führte zu Verunsicherung. Die vorliegende Arbeit kann den gleichen Effekt für das Endometriumkarzinom nicht bestätigen. Die Hazard Ratios von 0,435 für das Gesamtüberleben, 0,706 für die Rezidivrate und 0,635 für das rezidivfreie Überleben zeigen hier eine onkologische Gleichwertigkeit des laparoskopischen Zugangswegs bei der Lymphadenektomie.

Tabelle 21: Aktuelle Studien zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms

Studie und Studiendesign	Patientenanzahl	Patientenkollektiv	Therapie	Gesamtüberleben	Rezidivrate	Rezidivfreies Überleben
(Holub et al. 2002) Prospektive Studie multizentrisch	221	k. A.	Hysterektomie, Adnexektomie und teilweise Lymphadenektomie; Laparoskopie vs. Laparotomie	k. A.	$p = 0,99$ Kein signifikanter Unterschied	$p = 0,86$ Kein signifikanter Unterschied
(Kyrgiou et al. 2015) Randomisierte Studie multizentrisch	1408	Early stage	Hysterektomie und teilweise Lymphadenektomie; Laparoskopie vs. Laparotomie	HR: 0,67 (95% KI: 0,31– 1,43; $p = 0,30$ ) Kein signifikanter Unterschied	k. A.	k. A.
(Nasioudis et al. 2020) Retrospektive Studie Multizentrisch	12.852	Stage I, High Grade	Hysterektomie und Lymphadenektomie Laparoskopie vs. Laparotomie	HR: 1,06 (95% KI: 0,97 – 1,15) Kein signifikanter Unterschied	k. A.	k. A.
(Papadia et al. 2019) Retrospektive Studie	66	FIGO IIIC	Tumorresektion und pelvine und paraaortale Lymphadenektomie	Kein signifikanter Unterschied	k. A.	k. A.
(Park et al. 2016) Metaanalyse	k. A.	k. A.	Roboterassistiert vs. Laparoskopie und Roboterassistiert vs. Laparotomie	k. A.	k. A.	k. A.
(Zullo et al. 2009) Randomisierte Studie	78	FIGO I	Laparoskopie vs. Laparotomie	Laparoskopie: 82,5% Laparotomie: 84,2% $p = 0,839$ Kein signifikanter Unterschied	Laparoskopie: 20,0% Laparotomie: 18,4% $p = 0,860$ Kein signifikanter Unterschied	k. A.
Vorliegende Arbeit Retrospektive Studie Multizentrisch	418	Intermediate- und High Risk	Lymphadenektomie; Laparoskopie vs. Laparotomie	HR: 0,435 (95% KI: 0,217- 0,871; $p = 0,019$ ) Signifikanter Unterschied	HR: 0,706 (95% KI: 0,367-1,358; $p = 0,297$ ) Kein signifikanter Unterschied	HR: 0,635 (95% KI: 0,365-1,104; $p = 0,108$ ) Kein signifikanter Unterschied

## 4.2 Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit

Eine Schwäche dieser Studie ist, dass die laparoskopisch operierten Patientinnen im Gegensatz zu den offen chirurgisch operierten Patientinnen fast im Verhältnis von 1:3 unterrepräsentiert sind. Da die laparoskopische Chirurgie allerdings in den letzten Jahren immer häufiger angewandt wird, können eventuell zukünftige Studien dieses Verhältnis besser angleichen. Ein weiterer Nachteil ist die bei retrospektiven Studien mögliche Verzerrung insbesondere bei der Untersuchung des therapieabhängigen Überlebens durch nicht ausgeglichene Vergleichsgruppen. Diesem Bias wurde durch Einsatz von multivariablen Regressionsmethoden und durch eine zusätzliche matched-pair-Analyse bestmöglichst entgegengewirkt.

Zu den Stärken dieser Studie zählt vor allem die große Patientenzahl von 419 Patientinnen mit Intermediate oder High Risk Endometriumkarzinom. Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Karzinome befasst sich ein Großteil der Studien eher mit den häufiger auftretenden wenig fortgeschrittenen Karzinomen, sodass die vorliegende Arbeit eine Lücke schließt.

Ebenfalls als positiv zu bewerten ist, dass die Vorerkrankungen der Patientinnen durch den Charlson-Comorbidity-Index erfasst und in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Vorerkrankungen wie auch das in den Überlebensanalysen mit berücksichtigte Diagnosealter sind wichtige Confounder im Hinblick auf das therapieabhängige Überleben.

Durch das angewendete Propensity Score Matching wurde - neben dem Einsatz multivariabler Regressionsmethoden - versucht, eine Verzerrung bestmöglich auszugleichen und so für Unterschiede in den beiden Patientengruppen, die zu Verzerrung der Ergebnisse hätten führen können, zu adjustieren.

Die Untersuchung kann außerdem als versorgungsnahe Bevölkerungsstudie dienen, da die Rekrutierung der Studienkohorte aus der Region Niederbayern, Oberpfalz und dem Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Erlangen erfolgte und somit – im Gegensatz zu randomisierten klinischen Studien – einen direkten Bezug zur Versorgung der Krebspatienten in einer „real-world“-Situation hat.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die beiden operativen Zugangswege unterschieden sich lediglich im Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant voneinander. Hier ergab sich ein Vorteil der laparoskopisch operierten Patientinnen. Der laparoskopische Zugangsweg ist dem offen chirurgischen somit in der onkologischen Sicherheit nicht unterlegen und kann bedenkenlos angewendet werden.

## 5 Zusammenfassung

**Ziel:** Die primäre Therapie für Intermediate und High Risk Endometriumkarzinome umfasst die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie. Bei diesem Eingriff gewinnt der laparoskopische Zugangsweg immer mehr Beliebtheit, da er ein geringeres Risiko für peri- und postoperative Komplikationen birgt und mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht. Es fehlen allerdings Studien, die die Langzeitergebnisse und damit die onkologische Sicherheit dieses Eingriffs belegen. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde der Einfluss des Operationszugangs auf das Gesamtüberleben, die kumulative Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben untersucht.

**Methoden:** Die Studie umfasste 419 Patientinnen, die zwischen 2011 und 2017 mit einem Intermediate oder High Risk Endometriumkarzinom diagnostiziert wurden und von denen 309 eine offene chirurgische und 110 eine laparoskopische Lymphadenektomie erhielten. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt. Die angewendeten Testverfahren waren der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test und Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests, sowie uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen. Außerdem wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Es ergab sich ein Vorteil der Laparoskopie gegenüber der offenen chirurgischen Operation für das Gesamtüberleben sowohl in univariablen ( $p = 0,002$ ; PSM:  $p = 0,016$ ) als auch in multivariablen Analysen ( $p = 0,019$ ; PSM:  $p = 0,007$ ). Im Gegensatz dazu gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich der kumulativen Rezidivrate. Die univariablen Analysen zeigten einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ( $p = 0,003$ ; PSM:  $p = 0,029$ ), doch die multivariablen Analysen konnten diesen Befund nicht bestätigen ( $p = 0,108$ ; PSM:  $p = 0,118$ ).

**Schlussfolgerung:** Diese Arbeit liefert den Nachweis, dass die laparoskopische systematische Lymphadenektomie beim Intermediate- und High Risk

Endometriumkarzinom eine mindestens gleichwertige onkologische Sicherheit bietet wie das offen chirurgische Verfahren.

## Summary

**Objective:** The primary therapy for intermediate and high-risk endometrial carcinomas includes pelvic and paraaortic lymphadenectomy. In this procedure, the laparoscopic access is becoming increasingly popular because it carries a lower risk of peri- and postoperative complications and is associated with an improved quality of life. However, there is a lack of studies that prove the long-term results and thus the oncological safety of this intervention. This retrospective cohort study examined the influence of surgical access on overall survival, recurrence rate and recurrence-free survival.

**Methods:** The study included 419 patients diagnosed with intermediate or high-risk endometrial cancer between 2011 and 2017, of whom 309 received open surgery and 110 laparoscopic lymphadenectomy. The statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 25). The test procedures used were the Chi-square independence test, Kaplan-Meier analyses with log-rank tests, and uni- and multivariable Cox-regression method. Propensity score matching was also performed.

**Results:** There was an advantage of laparoscopy over open surgery for overall survival in both univariable ( $p = 0.002$ ; PSM:  $p = 0.016$ ) and multivariable analyses ( $p = 0.019$ ; PSM:  $p = 0.007$ ).

In contrast, there was no statistically significant difference between the two groups of patients in terms of cumulative relapse rate. The univariable analyses showed a significant advantage for laparoscopy in terms of recurrence-free survival ( $p = 0.003$ ; PSM:  $p = 0.029$ ), but the multivariable analyses could not confirm this finding ( $p = 0.108$ ; PSM:  $p = 0.118$ ).

**Conclusion:** This work provides evidence that laparoscopic systematic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial carcinoma offers at least equivalent oncological safety as the open surgical procedure.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ca.	zirka
CTX	Chemotherapie
HR	Hazard Ratio
k.A. oder kA	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
M	Fernmetastasen
N	Lymphknoten
OP	Operation
$p$	Signifikanz
Rad	Radiotherapie
Rad+CTX	kombinierte Radiochemotherapie
T	Tumorgröße
Tab.	Tabelle
vs.	versus

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
Abbildung 2: Operationstechniken im Auswertekollektiv .....	20
Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose.....	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Gesamtüberleben des Auswertekollektivs .....	25
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie ..	26
Abbildung 6: Kumulative Rezidivrate der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie.....	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie ..	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	36
Abbildung 9: Kumulative Rezidivrate der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	38
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach laparoskopischer oder offen chirurgischer Lymphadenektomie nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	40

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading des Endometriumkarzinoms nach FIGO (Schmidt 2013) .....	6
Tabelle 2: TNM-/FIGO-Klassifikation (2017) (Wittekind 2017).....	7
Tabelle 3: Risikoeinteilung des Endometriumkarzinoms (Mallmann 2013).....	8
Tabelle 4: Empfohlene operative Therapie beim Endometriumkarzinom in verschieden Stadien (Bock et al. 2018) .....	9
Tabelle 5: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose.....	20
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienteneigenschaften in Abhängigkeit vom OP-Zugang .....	22
Tabelle 7: Anzahl und Lokalisation der entnommenen Lymphknoten in Abhängigkeit vom OP-Zugang .....	23
Tabelle 8: 30-, 60- und 90-Tages-Mortalität nach Lymphadenektomie bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen und im Gesamtkollektiv .....	24
Tabelle 9: Mittlere und mediane Follow-up-Zeit des Auswertekollektivs.....	24
Tabelle 10: Patientenzahl und Todesfälle bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen .....	25
Tabelle 11: Patientenzahl und Anzahl der Rezidive bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen .....	27
Tabelle 12: Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen.....	29
Tabelle 13: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben in den Subgruppen des Auswertekollektivs für den laparoskopischen OP-Zugang gegenüber dem offen chirurgischen OP-Zugang.....	32
Tabelle 14: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Rezidivfreie Überleben in den Subgruppen des Auswertekollektivs für den laparoskopischen OP-Zugang gegenüber dem offen chirurgischen OP-Zugang.....	33
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienteneigenschaften in Abhängigkeit vom OP-Zugang im Matched-pair-Kollektiv nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	34

Tabelle 16: Patientenzahl und Todesfälle bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	35
Tabelle 17: Patientenzahl und Anzahl der Rezidive bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2 .....	37
Tabelle 18: Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ bei laparoskopisch und offen chirurgisch operierten Patientinnen nach Propensity Score Matching 1:3 mit caliper 0.2.....	39
Tabelle 19: Übersicht über Life- und Rezidivstatus des Gesamtkollektivs und der beiden OP-Gruppen im Einzelnen .....	42
Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regression für den Vergleich von laparoskopischer gegenüber offen chirurgischer Lymphadenektomie .....	42
Tabelle 21: Aktuelle Studien zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms.	45

## 7 Literaturverzeichnis

- Abu-Rustum, Nadeem R.; Khoury-Collado, Fady; Pandit-Taskar, Neeta; Soslow, Robert A.; Dao, Fanny; Sonoda, Yukio et al. (2009): Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? In: *Gynecologic oncology* 113 (2), S. 163–169. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.01.003.
- Ansari, M.; Rad, M. A. Ghodsi; Hassanzadeh, M.; Gholami, H.; Yousefi, Z.; Dabbagh, V. R.; Sadeghi, R. (2013): Sentinel node biopsy in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. In: *European journal of gynaecological oncology* 34 (5), S. 387–401.
- Bock, N.; Vordermark, D.; Emons, G. (2018): Endometriumkarzinom. In: *Onkologe* 24 (2), S. 177–188. DOI: 10.1007/s00761-017-0316-5.
- Boer, Stephanie M. de; Powell, Melanie E.; Mileschkin, Linda; Katsaros, Dionyssios; Bessette, Paul; Haie-Meder, Christine et al. (2016): Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet. Oncology* 17 (8), S. 1114–1126. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30120-6.
- Boer, Stephanie M. de; Powell, Melanie E.; Mileschkin, Linda; Katsaros, Dionyssios; Bessette, Paul; Haie-Meder, Christine et al. (2018): Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet. Oncology* 19 (3), S. 295–309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
- Bogani, Giorgio; Murgia, Ferdinando; Ditto, Antonino; Raspagliesi, Francesco (2019): Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *Gynecologic oncology*. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254.
- Bogani, Giorgio; Raspagliesi, Francesco; Leone Roberti Maggiore, Umberto; Mariani, Andrea (2018): Current landscape and future perspective of sentinel node mapping in endometrial cancer. In: *Journal of gynecologic oncology* 29 (6), e94. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e94.
- Denschlag, Dominik; Ulrich, Uwe; Emons, Günter (2010): The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (34-35), S. 571–577. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0571.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2018): S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom.
- Eichbaum, Michael H. R. (2017): Nachsorge des Endometriumkarzinoms. In: *Onkologe* 23 (1), S. 37–41. DOI: 10.1007/s00761-016-0162-x.
- Ferguson, Sarah E.; Panzarella, Tony; Lau, Susie; Gien, Lilian T.; Samouëlian, Vanessa; Giede, Christopher et al. (2018): Prospective cohort study comparing quality of life and sexual health outcomes between women undergoing robotic, laparoscopic and open surgery for endometrial cancer. In: *Gynecologic oncology* 149 (3), S. 476–483. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.558.
- Höcht, Stefan; Vordermark, Dirk (2017): Adjuvante Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom. In: *Onkologe* 23 (1), S. 29–33. DOI: 10.1007/s00761-016-0148-8.
- Holub, Z.; Jabor, A.; Bartos, P.; Eim, J.; Urbanek, S.; Pivovarnikova, R. (2002): Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. In: *European journal of gynaecological oncology* 23 (4), S. 305–310.

- Imesch, Patrick; Fehr, Mathias K.; Fink, Daniel (2014): Karzinom des Uterus (maligne Müller-Mischtumoren des Uterus, maligne mesodermale Mischtumoren, maligne gemischte mesenchymale Tumoren). In: Edgar Petru, Walter Jonat, Daniel Fink und Ossi R. Köchli (Hg.): Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Bd. 98. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 57–63.
- Kang, Sokbom; Yoo, Heon Jong; Hwang, Jong Ha; Lim, Myong-Cheol; Seo, Sang-Soo; Park, Sang-Yoon (2011): Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. In: *Gynecologic oncology* 123 (3), S. 522–527. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.034.
- Kim, Hee Seung; Suh, Dong Hoon; Kim, Mi-Kyung; Chung, Hyun Hoon; Park, Noh Hyun; Song, Yong Sang (2012): Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. In: *Japanese journal of clinical oncology* 42 (5), S. 405–412. DOI: 10.1093/jjco/hys019.
- Kong, Anthony; Johnson, Nick; Kitchener, Henry C.; Lawrie, Theresa A. (2012): Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003916. DOI: 10.1002/14651858.CD003916.pub4.
- Kyrgiou, Maria; Swart, Anne-Marie; Qian, Wendi; Warwick, Jane (2015): A Comparison of Outcomes Following Laparoscopic and Open Hysterectomy With or Without Lymphadenectomy for Presumed Early-Stage Endometrial Cancer: Results From the Medical Research Council ASTEC Trial. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 25 (8), S. 1424–1436. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000521.
- Mallmann, P. (2013): Adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom. Online verfügbar unter [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO\\_State\\_of\\_the\\_Art/Donnerstag/07\\_Endometriumkarzinom\\_Adj\\_Chemother\\_State\\_of\\_the\\_Art\\_2013.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Donnerstag/07_Endometriumkarzinom_Adj_Chemother_State_of_the_Art_2013.pdf), zuletzt geprüft am 01.10.2019.
- Melamed, Alexander; Margul, Daniel J.; Chen, Ling; Keating, Nancy L.; Del Carmen, Marcela G.; Yang, Junhua et al. (2018): Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. In: *The New England journal of medicine* 379 (20), S. 1905–1914. DOI: 10.1056/NEJMoa1804923.
- Morelli, M.; Noia, R.; Costantino, A.; Chiodo, D.; Mocchiari, R.; Caruso, M. et al. (2007): Laparoscopic lymphadenectomy as treatment of endometrial cancer. In: *Minerva ginecologica* 59 (2), S. 111–116.
- Nasioudis, Dimitrios; Heyward, Quetrell D.; Haggerty, Ashley F.; Giuntoli li, Robert L.; Burger, Robert A.; Morgan, Mark A. et al. (2020): Surgical and oncologic outcomes of minimally invasive surgery for stage I high-grade endometrial cancer. In: *Surgical oncology* 34, S. 7–12. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.02.015.
- Nout, R. A.; Smit, V. T. H. B. M.; Putter, H.; Jürgenliemk-Schulz, I. M.; Jobsen, J. J.; Lutgens, L. C. H. W. et al. (2010): 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. In: *Lancet (London, England)* 375 (9717), S. 816–823. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
- Nout, Remi A.; Putter, Hein; Jürgenliemk-Schulz, Ina M.; Jobsen, Jan J.; Lutgens, Ludy C. H. W.; van der Steen-Banasik, Elzbieta M. et al. (2009): Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (21), S. 3547–3556. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.2424.

- Papadia, Andrea; Garbade, Alicia; Gasparri, Maria Luisa; Wang, Junjie; Radan, Anda Petronela; Mueller, Michael D. (2019): Minimally invasive surgery does not impair overall survival in stage IIIc endometrial cancer patients. In: *Archives of gynecology and obstetrics*. DOI: 10.1007/s00404-019-05393-5.
- Park, D. A.; Lee, D. H.; Kim, S. W.; Lee, S. H. (2016): Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42 (9), S. 1303–1314. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.400.
- Polan, Rosa M.; Rossi, Emma C.; Barber, Emma L. (2019): Extent of lymphadenectomy and postoperative major complications among women with endometrial cancer treated with minimally invasive surgery. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 220 (3), 263.e1-263.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.1102.
- Ramirez, P. T.; Frumovitz, M.; Pareja, R.; Lopez, A.; Vieira, M. A.; Ribeiro, R. (2018): Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic versus abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. In: *Gynecologic oncology* 149, S. 245. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.552.
- Robert-Koch-Institut (2019): Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Gebärmutterkörper C45-C55.
- Ruan, Xu Cong; Wong, Wai Loong; Yeong, Hui Qing; Lim, Yong Kuei Timothy (2018): Comparison of outcomes following laparoscopic and open hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early stage endometrial carcinoma. In: *Singapore medical journal* 59 (7), S. 366–369. DOI: 10.11622/smedj.2018088.
- Salehi, Sahar; Avall-Lundqvist, Elisabeth; Brandberg, Yvonne; Johansson, Hemming; Suzuki, Chikako; Falconer, Henrik (2019): Lymphedema, serious adverse events, and imaging 1 year after comprehensive staging for endometrial cancer: results from the RASHEC trial. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 29 (1), S. 86–93. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000019.
- Schmidt, D. (2003): Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen. In: *Der Onkologe* 9 (11), S. 1211–1218. DOI: 10.1007/s00761-003-0595-x.
- Schmidt, Dietmar (2013): Pathologie und Prognoseparameter. Online verfügbar unter [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO\\_State\\_of\\_the\\_Art/Donnerstag/03%20Pathologie%20und%20Prognoseparameter.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Donnerstag/03%20Pathologie%20und%20Prognoseparameter.pdf), zuletzt geprüft am 30.09.2019.
- Setiawan, Veronica Wendy; Yang, Hannah P.; Pike, Malcolm C.; McCann, Susan E.; Yu, Herbert; Xiang, Yong-Bing et al. (2013): Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (20), S. 2607–2618. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
- Tanner, Edward J.; Ojalvo, Lauren; Stone, Rebecca Lynn; Levinson, Kimberly; Temkin, Sarah M.; Murdock, Tricia et al. (2017): The Utility of Sentinel Lymph Node Mapping in High-Grade Endometrial Cancer. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 27 (7), S. 1416–1421. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001047.
- Volpi, Lavinia; Sozzi, Giulio; Capozzi, Vito Andrea; Ricco', Matteo; Merisio, Carla; Di Serio, Maurizio et al. (2019): Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 29 (2), S. 312–319. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000084.

- Wang, Lijun; Liu, Fang (2018): Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 298 (3), S. 505–510. DOI: 10.1007/s00404-018-4845-y.
- Wittekind, Christian (Hg.) (2017): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Online verfügbar unter <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34280-8/>.
- Zhang, Xuyin; Ding, Jingxin; Hua, Keqin (2017): Laparoscopic local extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy: Description of a novel technique. In: *Molecular and clinical oncology* 6 (3), S. 377–380. DOI: 10.3892/mco.2017.1136.
- Zullo, Fulvio; Palomba, Stefano; Falbo, Angela; Russo, Tiziana; Mocciaro, Rita; Tartaglia, Eduardo et al. (2009): Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 200 (3), 296.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.056.

## **8 Veröffentlichungen**

### **8.1 Artikel**

Long-term outcome of patients with intermediate and high-risk endometrial cancer after pelvic and paraaortic lymph node dissection – a comparison of laparoscopic vs. open procedure

Thomas Papatthemelis, Helen Oppermann, Stella Grafl, Michael Gerken, Armin Pauer, Sophia Scharl, Anton Scharl, Elisabeth Inwald, Atanas Ignatov, Olaf Ortmann, Monika Klinkhammer-Schalke, Alexander Hein, Matthias W. Beckmann, Michael P. Lux

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2020 Apr;146(4):961-969.  
<https://doi.org/10.1007/s00432-019-03122-8>

### **8.2 Poster**

34. Deutscher Krebskongress, Februar 2020, Berlin  
Oncology Research and Treatment 43(suppl) VII-265 (2020)

5. Interdisziplinärer Kongress Quality of Cancer Care, Februar 2021

## Long-term outcome of patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer after pelvic and paraaortic lymph node dissection: a comparison of laparoscopic vs. open procedure

Thomas Papathelemis<sup>1</sup>, Helen Oppermann<sup>2</sup>, Stella Graf<sup>3</sup>, Alexandra Radloff<sup>4</sup>, Michael Gerken<sup>5</sup>, Sophia Scharf<sup>6</sup>, Anton Johann Scharf<sup>7</sup>, Elisabeth C. Inwald<sup>8</sup>, Atanas Ignatov<sup>9</sup>, Olaf Ortmann<sup>10</sup>, Armin Pauer<sup>11</sup>, Michael Patrick Lutz<sup>12</sup>, Monika Klinghammer-Schäfer<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Klinikum St. Marien, Frauenklinik, Amberg, Deutschland

<sup>2</sup> Tumor center - Institute for quality assurance and health services research, University of Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>3</sup> Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup> Department of Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

<sup>5</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>6</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Paderborn, Deutschland

### Purpose

The primary therapy for intermediate and high risk endometrial cancer includes pelvic and paraaortic lymph node evaluation. Laparoscopic surgery is an increasingly popular intervention due to decreased risk and better short term morbidity. Nevertheless, there is a lack of reliable information about this intervention concerning oncological long-term outcomes such as recurrence and survival rate.

In this cancer registry study, we sought to evaluate the benefit of laparoscopy and retrospectively overall survival, recurrence rates and recurrence-free survival among patients with intermediate and high-risk endometrial cancer who underwent either laparoscopic or open surgery.

### Patients and methods

**Study design:** population-based, retrospective cohort study including 419 patients who have been diagnosed with intermediate- or high-risk endometrial cancer from 2011 to 2017

**Data:** using data from the clinical cancer register at the Regensburg Tumor Center and the University Hospital of Erlangen

**Inclusion criteria:** patients with intermediate- or high-risk endometrial cancer who underwent laparoscopic or open lymphadenectomy, no conversion, with R0-resection and sufficient follow-up

**Statistical analysis:** Kaplan-Meier-method, uni- and multivariable Cox-regression, with and without propensity score matching

**Endpoints:** overall survival, recurrence rates, recurrence free survival according to surgery approach

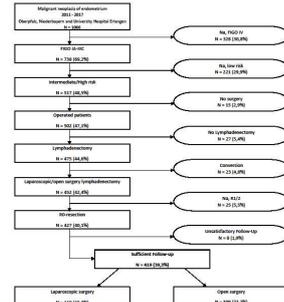


Fig. 1: Flowchart for inclusion and exclusion criteria

### Results

The mean age of the patients in the cohort was 68.3 years (mean 69.2). Considering the distribution of various influencing variables as a function of surgical access, a significant shift towards G1/G2 and type 1 endometrial carcinoma was found in the group of patients operated laparoscopically (Chi-square test:  $p = 0.001$ ). Similarly, the patients who underwent laparoscopy were significantly more likely to have a carcinoma from the intermediate risk group ( $p = 0.026$ ). On the other hand, they did not differ in age at diagnosis ( $p = 0.338$ ), the previous diseases, as measured by the Charlson-Comorbidity-Index, ( $p = 0.343$ ) or the FIGO stage ( $p = 0.075$ ).

Table 1: Patient characteristics according to surgery approach in total cohort

	Surgery approach						X2	p
	Laparoscopic		Open surgery		Total			
Age at diagnosis	N	%	N	%	N	%		
< 65	47	42.7%	116	37.5%	163	38.9%	0.338	
Charlson-Comorbidity-Index								
0	76	69.1%	228	73.8%	304	72.6%	0.343	
1+	34	30.9%	81	26.2%	115	27.4%		
FIGO stage								
I	80	72.7%	191	61.8%	271	64.7%	0.075	
II	17	15.5%	54	17.5%	71	16.9%		
III	13	11.8%	64	20.7%	77	18.4%		
Nodal status								
NO	98	89.1%	251	81.2%	349	83.3%	0.163	
N1	10	9.1%	47	15.2%	57	13.6%		
NX/na	2	1.8%	11	3.6%	13	3.1%		
Histologic type/grading								
G1/G2 and type 1	69	62.7%	137	44.3%	206	49.2%	0.001	
G3/G4 or type 2	41	37.3%	172	55.7%	213	50.8%		
Risk group								
Intermediate risk	67	60.9%	150	48.5%	217	51.8%	0.026	
High risk	43	39.1%	159	51.5%	202	48.2%		
Lymph vessel invasion								
L0	86	78.2%	228	73.8%	314	74.9%	0.619	
L1	21	19.1%	73	23.6%	94	22.4%		
LX/na	3	2.7%	8	2.6%	11	2.6%		
Vein invasion								
VO	98	89.1%	275	89.0%	373	89.0%	0.802	
V1	8	7.3%	26	8.4%	34	8.1%		
VX/na	4	3.6%	8	2.6%	12	2.9%		
Primary therapy								
Surgery+Rad+CT	17	15.5%	54	17.5%	71	16.9%	0.761	
Surgery+Rad	62	56.4%	158	51.1%	220	52.5%		
Surgery+CTX	5	4.5%	12	3.9%	17	4.1%		
Surgery only	26	23.6%	85	27.5%	111	26.5%		
Total	110	100.0%	309	100.0%	419	100.0%		

**5-year overall survival:** The 5-year-overall survival rate in the total cohort was 72.0% but was statistically significantly better for laparoscopic surgery (87.6%) than for laparotomic surgery (68.0%, logrank  $p = 0.002$ ). The univariable Cox-regression presented a hazard ratio (HR) of 0.346 (95% CI 0.174–0.688;  $p = 0.002$ ) for laparoscopic as opposed to open surgery (Fig. 2). A multivariable Cox-regression confirmed the benefit for laparoscopic surgery, rendering a HR of 0.435 (95% CI 0.217–0.871;  $p = 0.019$ ).

**5-year cumulative recurrence rate:** The 5-year cumulative recurrence rate was assessed as 21.5% in the entire cohort. We found a weak statistically significant difference ( $p = 0.039$ ) in the 5-year cumulative recurrence rate between the patients who underwent laparoscopic surgery (13.8%) and who underwent laparotomic surgery (23.9%), corresponding to a HR of 0.516 (95% CI 0.272–0.979;  $p = 0.043$ ) (Fig. 3). The multivariable Cox-regression did not present any significant differences between both interventions (HR of 0.706 95% CI 0.367–1.358;  $p = 0.297$ ).

**5-year recurrence free survival:** The 5-year recurrence-free survival in the cohort was 66.6%. We obtained a strong statistically significant difference between both interventions (80.3% vs. 62.7%,  $p = 0.003$ ) indicating that laparoscopic surgery is associated with a better outcome for the patient. The univariable Cox-regression showed a benefit for the laparoscopic intervention (HR of 0.4476 with 95% CI from 0.260 to 0.767;  $p = 0.003$ ) (Fig. 4); however, the multivariable Cox-regression failed to present a significant difference between both procedures (HR of 0.635 with 95% CI from 0.365 to 1.104;  $p = 0.108$ ).

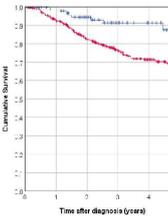


Fig. 2: 5-year overall survival

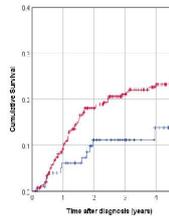


Fig. 3: 5-year recurrence rate

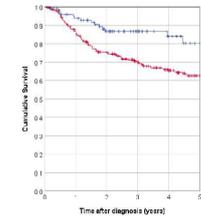


Fig. 4: 5-year recurrence free survival

### Results after Propensity Score Matching with a cohort of 357 patients matched 1:3

**5-year overall survival after PSM:** Survival after laparoscopic surgery (87.5%) was significantly higher than after open surgery (71.6%,  $p = 0.013$ ). Both univariable Cox-regression (HR of 0.422 with 95% CI from 0.210 to 0.849;  $p = 0.016$ ) and multivariable Cox-regression (HR of 0.362 with 95% CI from 0.174 to 0.757;  $p = 0.007$ ), confirmed statistical significance, suggesting that laparoscopic surgery is associated with a better patient outcome.

**5-year recurrence rate after PSM:** The rate was lower for laparoscopic surgery (14.1%) than for laparotomic surgery (21.6%). This difference was not significant (Cox-Mantel:  $p = 0.144$ ). In agreement with this finding, neither the univariable Cox-regression (HR of with 95% CI from 0.320 to 1.188;  $p = 0.148$ ) nor the multivariable Cox-regression (HR of 0.732 with 95% CI from 0.378 to 1.419;  $p = 0.356$ ) lead to a statistical significant difference between both interventions.

**5-year recurrence free survival after PSM:** The 5-year recurrence-free overall survival was significantly ( $p = 0.027$ ) higher for patients who underwent laparoscopic surgery (80.0%) than for patients who underwent laparotomic surgery (66.2%). Univariable Cox-regression analysis revealed only a weak statistical significance (HR = 0.541 with 95% CI from 0.311 to 0.940;  $p = 0.029$ ) between laparoscopic and laparotomic surgery. Moreover, the multivariable analysis did not present a statistically significant difference (HR of 0.640 with 95% CI from 0.366 to 1.120;  $p = 0.118$ ) at all.

### Conclusion

We found a benefit for laparoscopic over open surgery in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer for overall survival in both univariable ( $p = 0.002$ ; PSM:  $p = 0.016$ ) and multivariable analysis ( $p = 0.019$ ; PSM:  $p = 0.007$ ). In contrast, there was no statistically significant difference between both patient groups regarding the cumulative recurrence rates. A univariable analysis identified a significant benefit for laparoscopy regarding recurrence free survival ( $p = 0.003$ ; PSM:  $p = 0.029$ ) but a multivariable analysis failed to confirm this finding ( $p = 0.108$ ; PSM:  $p = 0.118$ ). Our study provides evidence that with regard to oncological safety laparoscopic systematic lymphadenectomy does not fare worse than open surgery in the treatment of endometrial cancer.

### Contact

Kontakt: Tumorzentrum Regensburg - Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Am BioPark 9, 93053 Regensburg, zentrum.tumor@ur.de

## 9 Danksagung

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei allen, die diese Arbeit durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. Michael Gerken für sein außerordentliches Engagement, die zuverlässige Erreichbarkeit und die umfassende Hilfe beim statistischen Auswerten so wie allen anderen Belangen zur Arbeit. Ihre gute Betreuung dieser Arbeit war unverzichtbar.

Danke auch an das Tumorzentrum Regensburg, besonders Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit an Ihrem Institut und die immer hilfsbereite und verlässliche Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gilt zudem Herrn PD Dr. Thomas Papatthemelis für die Überlassung des interessanten Themas und die Mithilfe jeglicher Art bei der Datenerhebung.

Auch möchte ich mich bei der Doktorandin Frau Stella Grafl und ihrem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Lux für die Möglichkeit des Datenpoolings mit der Universitätsklinik Erlangen und die kooperative Zusammenarbeit bedanken.

Von Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben, für die unermüdliche Unterstützung und den starken Rückhalt in den letzten Jahren.



## **11 Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Helen Rebecca Oppermann, Regensburg am 30.06.2021