

Prognosefaktoren des
Endometriumkarzinoms -
10-Jahresanalyse des Krebsregisters
Rostock

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Hendrikje Arndt-Miercke, geb. am 17. Dezember 1981 in Schwerin

Betreuer: PD Dr. T. Reimer

Dr. A. Martin

Gutachter: PD Dr. T. Reimer

Prof. Dr. R. Fietkau

Prof. Dr. G. Köhler

Rostock, 11. Mai 2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	5
1.2	Ätiologie, Einflussfaktoren, Risikofaktoren	6
1.2.1	Hormonersatztherapie	6
1.2.2	Metabolisches Syndrom	7
1.2.3	Tamoxifen-Therapie	8
1.2.4	Kontrazeption	8
1.2.5	Genetische Prädisposition	8
1.3	Histopathologie	9
1.3.1	Endometriumhyperplasie	9
1.3.2	Das Endometriumkarzinom	9
1.3.2.1	Histologie	9
1.3.2.2	Makroskopische Befunde	10
1.3.2.3	Tumorstadium	11
1.3.2.4	Differenzierungsgrad	11
1.3.3	Typ 1 und Typ 2 des Endometriumkarzinoms	12
1.3.3.1	Typ 1	13
1.3.3.2	Typ 2	13
1.4	Symptomatik des Endometriumkarzinoms	14
1.5	Diagnose	14

1.6	Therapie	15
1.6.1	Operative Therapie	15
1.6.2	Radioonkologische Therapie	16
1.6.3	Systemische Therapie	16
1.7	Prognose und Prognosefaktoren	17
1.7.1	Alter	17
1.7.2	Zervixbefall	17
1.7.3	Histologischer Zelltyp	18
1.7.4	Myometriuminfiltration	18
1.7.5	Differenzierungsgrad	18
1.7.6	Lymphknotenbefall	19
1.7.7	Biologische Faktoren	19
2	Material und Methoden	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Anamnestiche Daten	22
3.1.1	Lebensalter bei Diagnosestellung	22
3.1.2	Internistische Risikofaktoren	23
3.1.3	Menopausenstatus	24
3.1.4	Anzahl der Geburten	24
3.1.5	Symptome	24
3.1.6	Anamnestiche maligne Erkrankung	25
3.2	Histologie	26
3.2.1	pTNM- Klassifikation	26
3.2.2	FIGO-Klassifikation	27
3.2.3	Differenzierungsgrad	27
3.2.4	Histologischer Typ	29

3.3	Therapie	30
3.3.1	Operation	30
3.3.2	Postoperative Therapiemaßnahmen	31
3.4	Rezidive und Metastasen	33
3.4.1	Rezidive	33
3.4.2	Metastasen	36
3.5	Besprechung spezieller Patientinnenkollektive	37
3.5.1	Adipöse Patientinnen	37
3.5.2	Tamoxifentherapie	38
3.5.3	Sonographisch suspektes Endometrium	39
3.5.4	Lymphonodektomie	40
3.5.5	Angioinvasion	42
3.5.6	Scheidenmanschette	43
3.5.7	Adjuvante Strahlentherapie	43
3.6	Cox-Regressionsanalyse	44
3.7	Analyse der Überlebensraten	46
3.7.1	Überlebensraten aller Patientinnen	46
3.7.2	Auftreten der Rezidive	47
3.7.3	Rezidivüberlebensrate	47
3.7.4	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO– Klassifikation)	48
3.7.5	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad	49
3.7.6	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie	50
3.7.7	Überlebensraten in Abhängigkeit von abdominaler oder vagi- naler Hysterektomie	51
3.7.8	Überlebensraten in Abhängigkeit von einer Scheidenmanschet- tenresektion	51
3.7.9	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	52

3.7.10	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphbahneinbruch . . .	52
3.7.11	Überlebensrate in Abhängigkeit von der Bestrahlung	53
3.7.12	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Meta- stasierung	54
4	Diskussion	56
4.1	Anamnestiche Daten	56
4.1.1	Alter	56
4.1.2	Konstitutionelle Faktoren	57
4.1.3	Begleiterkrankungen	57
4.2	Prognosefaktoren	59
4.2.1	FIGO-Klassifikation	59
4.2.2	Histologie	59
4.2.3	Differenzierungsgrad	60
4.2.4	Lymphknotenbefall	61
4.2.5	Lymphknotenentnahme	63
4.2.6	Angioinvasion	65
4.3	Tamoxifen	65
4.4	Rezidive	66
4.5	Operative Therapiemaßnahmen	68
4.6	Postoperative Strahlentherapie	71
5	Zusammenfassung	75

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

In Deutschland wird jährlich bei etwa 10.000 Patientinnen ein bösartiger Tumor des Corpus uteri diagnostiziert [1]. Die Neuerkrankungsrate des Endometriumkarzinoms liegt in der Bundesrepublik bei 23,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Damit ist diese deutlich höher als die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms (15 pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Mittlerweile ist das Endometriumkarzinom mit einem Anteil von 5,6% an allen malignen Tumoren der Frau nach dem Mammakarzinom der zweithäufigste Tumor bei Frauen [42]. Betreffend der Erkrankungsrate im EU-Vergleich liegt Deutschland an 6. Stelle. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Luxemburg, Italien und Finnland. In Griechenland, Großbritannien und Irland treten die niedrigsten Raten mit 9 bis 10 pro 100.000 Einwohner auf [18].

Stellt man die Inzidenz des Endometriumkarzinoms für unterschiedliche Länder einander gegenüber, lassen sich große geographische und ethnische Unterschiede erkennen [49]. In den westlichen Industrieländern sind die Inzidenzraten für diese Erkrankung bis um das 10fache höher als in Asien oder ländlichen Regionen Afrikas. In den sog. Entwicklungsländern liegen die Neuerkrankungsraten bei $3,88/10^5$. Die entwickelten Länder verzeichnen demgegenüber Inzidenzen von $11,3/10^5$. In den Industrieländern spielt v.a. der veränderte Lebensstil eine bedeutende Rolle. Einflussfaktoren wie eine verlängerte Lebenserwartung, Übergewichtigkeit, Abnahme von Schwangerschaften sowie Bewegungsarmut charakterisieren diesen Lebensstil. Deshalb wird das Endometriumkarzinom als „Wohlstandserkrankung“ bezeichnet [18].

Für das Korpuskarzinom liegt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei 63

bis 65 Jahren [32]. Es ist damit höher als das durchschnittliche Erkrankungsalter anderer gynäkologischer Krebsformen (Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom). Das Endometriumkarzinom ist nicht unter den acht häufigsten Tumoren zu finden, wenn man den Altersbereich von unter 50-jährigen betrachtet [18]. Der größte Anteil der Patientinnen liegt in der Postmenopause. 70-80% aller erkrankten Frauen haben das 55. Lebensjahr überschritten. Es können aber auch prämenopausale Frauen erkranken. Nur ca. 5% der Fälle sind jünger als 45 Jahre [32].

Das Endometriumkarzinom wird zu den prognostisch günstigeren Tumorformen gezählt. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt etwa 70%. In Deutschland versterben pro Jahr etwa 1.300 Frauen an dieser malignen Erkrankung, was einer Mortalitätsrate von $4,2/10^5$ entspricht [18].

1.2 Ätiologie, Einflussfaktoren, Risikofaktoren

Das Endometriumkarzinom gilt als klassischer hormonabhängiger Tumor. Es sind eine Vielzahl endogener und exogener Risikofaktoren beschrieben, die sein Entstehen begünstigen. Zu diesen zählen das Alter (Anstieg der Inzidenz ab dem 40. Lebensjahr mit Erreichen eines Maximums um das 65. bis 75. Lebensjahr), frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, Menopausenalter, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie, Behandlung mit Tamoxifen, polyzystisches Ovarialsyndrom, östrogenproduzierende Tumoren, die postmenopausale Östrogen-Substitutionstherapie, anovulatorische Zyklen und Corpus luteum-Insuffizienz [5]. Ein Überschuss bzw. ein Ungleichgewicht von Hormonen scheint die Ursache für ein gestörtes Gleichgewicht von Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose zu sein [18].

1.2.1 Hormonersatztherapie

Innerhalb der letzten drei bis vier Jahrzehnte stieg die Inzidenz für das Endometriumkarzinom in den USA und in Europa um das 2- bis 8fache. So verdrängte das Endometriumkarzinom in Deutschland das Zervixkarzinom von Platz 2 der häufigsten Tumoren bei Frauen. Ein Grund dafür ist, dass Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden oft Östrogen-derivate verschrieben wurden. Erhielt eine Patientin 10 Jahre lang eine Östrogenmonotherapie, liegt das relative Risiko, ein Endometriumkarzinom zu bekommen, bei 9,5 [18]. Durch die vermehrte Verwendung von Kombinationspräparaten, d.h. mit der Zugabe von Gestagenen, konnte die An-

zahl der Erkrankungsfälle wieder verringert werden. Um den schützenden Effekt der Gestagene auszunutzen, sollten die Gestagene pro Zyklus mindestens 10 Tage lang eingenommen werden [18], [43].

Allerdings lassen sich nur etwa die Hälfte aller Korpuskarzinome mit der Theorie der langen Östrogensubstitution erklären. Daher müssen weitere Pathomechanismen gefunden werden [32].

1.2.2 Metabolisches Syndrom

Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten von Adipositas, essentieller Hypertonie, Glucoseintoleranz (Typ-2-Diabetes) und Bewegungsarmut. Das gemeinsame Auftreten dieser Faktoren führt nicht nur zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, sondern spielt auch bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms eine bedeutende Rolle. In verschiedenen Studien ist eine 4- bis 10fache Risikoerhöhung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beschrieben worden. Durch die Fettleibigkeit der Patientinnen ist stets ein hoher Anteil von freien Östrogenen vorhanden. So kommt es zu einer kontinuierlichen Proliferation des Endometriums [32]. Für adipöse Frauen stellen sich zusätzlich verschiedene endokrine Veränderungen dar. Dazu zählen eine erhöhte ovarielle Produktion von Östradiol und Östron, eine verminderte Inaktivierung dieser Hormone sowie eine erhöhte Umwandlung von Androstendion zu Östron im Fettgewebe [13], [18], [32].

Allerdings hat eine regelmäßige körperliche Aktivität einen schützenden Effekt unabhängig vom Body-mass Index (BMI in kg/m^2).

Eine Risikoerhöhung um den Faktor 3 ergibt sich durch eine zusätzliche arterielle Hypertonie [1], [18], [32].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Adipositas die entscheidende ätiologische Bedeutung zuzuschreiben ist. Hypertonie und Diabetes mellitus sind bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom eher als Folge des Übergewichts zu betrachten. Trotzdem sollte die Trias Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus im endometriumkarzinomgefährdeten Alter als Risikofaktor angesehen werden [49].

1.2.3 Tamoxifen-Therapie

Tamoxifen ist ein Antiöstrogen und wird in der Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms eingesetzt. Auch das Tamoxifen mit seiner proöstrogenen Funktion bewirkt am Endometrium eine ständige Proliferation. Viele Studien haben eine Beziehung zwischen einer Tamoxifen-Therapie und der Entstehung von verschiedenen Endometriumveränderungen wie Polypen, Hyperplasien und Karzinomen beschrieben [32]. Asymptomatische, postmenopausale Frauen, die bei einem Mammakarzinom Tamoxifen als weiterführende Therapie erhielten, haben eine Inzidenz von 4% an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Für Patientinnen mit einer endometrialen Hyperplasie erhöht sich die Inzidenz auf 9% und beim Auftreten von Endometriumpolypen auf 27% [18], [20], [41].

1.2.4 Kontrazeption

Kombinationspräparate stellen für die nullipare Frau einen gewissen Schutz vor der Entstehung eines Endometriumkarzinoms dar. Das relative Risiko für die Bildung eines Endometriumkarzinoms wird durch die Einnahme von Kombinationspräparaten auf 0,5 verringert. Allerdings ist bei der Verordnung von sequenzierten Präparaten auf eine ausreichende Dosierung und Einnahmedauer des Gestagenanteils zu achten [18], [49].

1.2.5 Genetische Prädisposition

Für das Endometriumkarzinom spielt die genetische Prädisposition eine geringe Rolle. Allerdings zeigen Frauen bei einem vorhandenen Lynch-II-Syndrom, auch als hereditäres nonpolypöses Kolonkarzinom bezeichnet, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Korpuskarzinoms. Verschiedene Forschergruppen konnten für diese Karzinome charakteristische Mutationen sog. Mikrosatelliteninstabilitäten nachweisen, die auf eine erhöhte Mutationsanfälligkeit des Genoms hinweisen [6], [32].

1.3 Histopathologie

1.3.1 Endometriumhyperplasie

Das Endometriumkarzinom entwickelt sich über Vorstufen zum infiltrierenden Krebs. Es entsteht niemals aus intaktem Endometrium. Für das Endometriumkarzinom werden bestimmte Hyperplasien als Vorläufer eingestuft. Das durch Östrogene hervorgerufene Wachstum von Drüsen und Stroma wird als Endometriumhyperplasie bezeichnet. Derzeit ist die Nomenklatur dieser Hyperplasien im Fluss. Das Entartungsrisiko einer Hyperplasie ist abhängig von der Art der Hyperplasie und dem Vorhandensein von Atypien. So hat eine einfache Hyperplasie ohne Atypien ein Risiko von 1% und eine komplexe Hyperplasie mit Atypien ein Risiko von 30% zum Endometriumkarzinom zu entarten. Dabei gilt die komplexe Hyperplasie als obligate Präkanzerose und muss bei einer Patientin, die sich in der Postmenopause befindet, hysterektomiert werden [16].

Die klinische Bedeutung der endometrialen Hyperplasie liegt in der Tatsache, dass sich bei einem kontinuierlich stark erhöhten Östrogenspiegel ein endometroides Adenokarzinom entwickeln kann. Studien haben gezeigt, dass bei einem Endometriumkarzinom in bis zu 45% der Fälle im Abradat eine atypische Hyperplasie nachzuweisen war [9].

Die mögliche Therapie der einfachen Endometriumhyperplasie ohne Atypien ist nach Ausschluss eines Östrogen produzierenden Tumors eine adäquate Gestagentherapie. Auch bei der komplexen Hyperplasie ohne Atypien ist eine konservative Therapie durchführbar. Treten allerdings Atypien auf, ist die sicherste Therapie die Hysterektomie [46], [47].

1.3.2 Das Endometriumkarzinom

1.3.2.1 Histologie

Die endometroiden Adenokarzinome sind mit einem Anteil von 60% bis 80% die häufigsten Endometriumkarzinome. Im Jahr 2005 kam es zu einer Zusammenfassung in der histopathologischen Untergruppe des endometroiden Adenokarzinoms. So werden nun vier histologische Varianten in die Untergruppe des endometroiden Adenokarzinoms eingeordnet. Dazu zählen das endometroide Adenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung. An nächster Stelle ist das endometroide Ade-

nokarzinom mit villoglandulären Anteilen zu nennen. Die sekretorische Variante sowie die mit Wimpern besetzte Zellvariante sind nur in einem kleinen Anteil vorzufinden [7].

Neben der großen Gruppe der endometrioiden Adenokarzinome gibt es vier weitere zu unterscheidende Adenokarzinome.

Das früher eher seltene muzinöse Adenokarzinom hat in den letzten Jahren in der Häufigkeit zugenommen. Sicherlich ist eine Ursache darin zu sehen, dass dieses Karzinom besonders nach der Therapie mit synthetischen Gestagenen oder Antiöstrogenen (Tamoxifen) aufgetreten ist [9].

Etwa 5-10% der Fälle machen seröse Adenokarzinome aus. Seröse Adenokarzinome werden zu den Typ 2 (siehe Abschnitt 1.3.3) Tumoren gezählt, da in ihrer Pathogenese kein Zusammenhang mit endogenem oder exogenem Hyperöstrogenismus zu erkennen ist. Das Charakteristische dieser Tumore ist ihr aggressives Verhalten. Auch bei nur geringer Myometriuminfiltration ist mit einem frühen metastatischen Befall zu rechnen. Aus diesem Grund werden die serösen Adenokarzinome zu den prognostisch ungünstigen Tumoren gezählt [7], [9].

Eine ebenfalls schlechte Prognose haben die klarzelligen Adenokarzinome. Mit einem Anteil von 1-6% sind sie ebenfalls seltene Vertreter. Wie die serösen Adenokarzinome zählen auch die klarzelligen Adenokarzinome zu den Typ 2 Tumoren. Besonders ältere Frauen erkranken an diesem Karzinom. Eine weitere Gemeinsamkeit mit dem serösen Adenokarzinom ist die frühe Metastasierung auch bei nur geringer Myometriuminfiltration. Das bedingt die schlechte Prognose, da klarzellige Adenokarzinome ebenfalls in eher fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden [7], [9].

Zu den Adenokarzinomen gehören als fünfte Gruppe die gemischtzelligen Adenokarzinome.

Neben den Adenokarzinomen gibt es primäre Plattenepithelkarzinome, die mit 2% der Fälle nur einen kleinen Anteil ausmachen. Die primären Plattenepithelkarzinome sind v.a. bei älteren Frauen zu finden [7].

1.3.2.2 Makroskopische Befunde

In der Mehrzahl der Fälle geht das Karzinomwachstum vom Fundus uteri aus. Das Karzinom wächst entweder exophytär in das Uteruslumen hinein oder zerstört mit seinem endophytären Wachstum die umliegenden Myometriumschichten. Bei einer

kontinuierlichen Ausdehnung kommt es bei 10% der Patientinnen zum Zervixbefall. Bei einer diskontinuierlichen Ausdehnung verbreitet sich das Karzinom intrakanalikulär über die Tuben oder den Zervixkanal. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt zu 20% über pelvine Lymphknoten und zu 10% über paraaortale Lymphknoten. In 10% der Fälle entstehen Ovarialmetastasen. Bei ca. 5% treten hämatogene Metastasen auf, vor allem in Leber, Lunge und im Skelettsystem. Für die Prognose sowie für die Therapieplanung sind das Grading-System und die Stadieneinteilung der FIGO bzw. der TNM-Klassifikation von entscheidender Bedeutung [8], [32], [47], [55].

1.3.2.3 Tumorstadium

In den nach TNM Kategorien (Tumor, Nodulus, Metastase) und der von der FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) 1988 festgelegten Einteilung wird das Endometriumkarzinom in folgende Stadien eingeteilt:

Die Klassifikation der Korpuskarzinome nach dem TNM System basiert auf der präoperativen klinischen Klassifikation (TNM) und der postoperativen histologischen Klassifikation (pTNM) [49]. Zusätzlich zur TNM-Klassifikation erfolgt bei den Tumoren der weiblichen Genitalorgane die FIGO-Klassifikation. Bei der FIGO-Nomenklatur handelt es sich um eine chirurgisch-pathologische Klassifikation. In der TNM-Klassifikation sind die FIGO Stadien 1-4 derart enthalten, dass beide Systeme miteinander vergleichbar sind (siehe Tabelle 1.1). Die FIGO-Klassifikation unterscheidet sich von der TNM-Klassifikation dadurch, dass die Komponenten Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen nicht gesondert klassifiziert werden und nur eine Stadieneinteilung vorgesehen ist [7]. Mit Hilfe dieser Stadieneinteilung ist es möglich, dem Kliniker bei der Behandlungsplanung zu helfen und wichtige Hinweise für die Prognose zu geben.

1.3.2.4 Differenzierungsgrad

Der Malignitätsgrad der Endometriumkarzinome ist zum einen abhängig von der Histologie, dem Stadium und zum anderen spielt der Differenzierungsgrad eine wichtige Rolle. Denn je undifferenzierter das Gewebe des Tumors ist, desto größer sind Wachstumsgeschwindigkeit und Bösartigkeit [45]. Somit ist es sinnvoll und für die prognostische Einschätzung des Tumors von großer Bedeutung, den Tumor auch nach seinem Grading zu klassifizieren. Die Bestimmung des Differenzierungsgrades erfolgt nach den Richtlinien der WHO in Form eines dreistufigen Gradings:

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	
TX	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	-	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Korpus
T1a	Ia	Tumor begrenzt auf Endometrium
T1b	Ib	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1c	Ic	Tumor infiltriert die Hälfte des Myometriums oder mehr
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, ist aber auf Uterus beschränkt
T2a	IIa	Nur Befall der endozervikalen Drüsen
T2b	IIb	Infiltration des Zervixstromas
T3	III	Tumor breitet sich im Becken jenseits des Uterus aus, infiltriert aber weder Harnblase noch Rektumschleimhaut
T3a	IIIa	Tumor befällt Serosa des Beckens und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder infiltriert Parametrien (aber nicht bis zur Beckenwand)
T3a	IIIa	Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3b	IIIb	Tumor befällt Vagina (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIb	Tumor infiltriert Parametrien bis zur Beckenwand (sog. frozen pelvis)
T3b	IIIb	Tumor infiltriert Harnblasen- oder Rektumwand (nicht Schleimhaut)
T4	IVa	Tumor infiltriert Schleimhaut von Harnblase und/oder Rektum
NX	-	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	-	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	IIIc	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	-	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	-	Keine Fernmetastasen
M1	IVb	Fernmetastasen

Tabelle 1.1: TNM und FIGO

- G1–gut differenzierter Tumor
- G2–mäßig differenzierter Tumor
- G3–schlecht differenzierter Tumor

1.3.3 Typ 1 und Typ 2 des Endometriumkarzinoms

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass es zwei Typen des Endometriumkarzinoms gibt, namentlich als Typ 1 und Typ 2 bezeichnet, die sich in Ätiologie, Pathogenese und klinischem Verlauf grundlegend unterscheiden. Der Typ 1 ist mit

80-85% der Fälle weitaus häufiger vertreten als der Typ 2 mit einem restlichen Anteil von 10-15% [17].

1.3.3.1 Typ 1

Das östrogenassoziierte Endometriumkarzinom (Typ 1) entsteht oft über eine charakteristische Abfolge von hyperplastischen Veränderungen des Endometriums. Zustände mit einem Überschuss von Östrogenen (anovulatorische Zyklen, metabolisches Syndrom, Östrogen produzierende Tumoren, PCO-Syndrom, Östrogensubstitution ohne Gestagenanteil) führen zunächst zu Hyperplasien ohne Atypien. Bei einem anhaltenden Östrogenüberschuss können im Verlauf Mutationen, ein Verlust von Tumorsuppressorgenen oder Störungen im DNA-Reparatursystem auftreten, die so eine atypische Hyperplasie zur Folge haben. Bei den Typ 1 Karzinomen ist der klassische Vertreter das endometroide Adenokarzinom. In den meisten Fällen handelt es sich um ein hoch differenziertes, niedrig malignes G1- oder G2- Adenokarzinom mit drüsigem und papillärem Aufbau sowie mit wenigen Kernatypien [16], [47]. Bei diesem hormonabhängigen Tumor weisen die erkrankten Frauen charakteristische Merkmale wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie, Nullparität oder eine späte Menopause auf. In den westeuropäischen Ländern spielt die Adipositas mit einem Anteil von 40% an diesem östrogenabhängigen Tumor eine immer größer werdende Rolle [17].

1.3.3.2 Typ 2

Bei älteren Frauen entsteht das nichtöstrogenassoziierte Endometriumkarzinom (Typ 2) v.a. durch eine maligne Transformation des atrophischen Endometriums. Ein Überschuss an Östrogenen hat bei der Entstehung dieses Karzinoms keine Bedeutung. Das Charakteristikum bei der Entstehung dieses Tumors sind Mutationen im p53 Tumorsuppressorgen. Bei 90% der Karzinome und ihren Vorstufen, dem endometrialen intraepithelialen Karzinom, treten diese Mutationen auf. Diese Karzinome weisen in der Regel keine Östrogen- oder Progesteronrezeptoren auf. Bis heute sind zwei Risikofaktoren für dieses Karzinom bekannt: das Alter (höhere statistische Wahrscheinlichkeit von Mutationen) und der Zustand nach einer Bestrahlung im Beckenbereich. Zu den Typ 2 Karzinomen lassen sich seröse und klarzellige Karzinome zählen. Die Besonderheit dieser beider Tumore sind ihre ausgeprägten Kernatypien [16], [47].

1.4 Symptomatik des Endometriumkarzinoms

Das Leitsymptom des Endometriumkarzinoms ist die atypische uterine Blutung. Von besonderer Bedeutung gilt die Blutung nach der Menopause. Hier liegt in 10% der Fälle ein Endometriumkarziom vor. Bei Frauen im Alter von über 70 Jahren sind dann 30% der Frauen an dem Tumor erkrankt [32]. Bei prämenopausalen Frauen, die gleichzeitig Risikofaktoren für dieses Karzinom aufweisen, sollten Blutungsstörungen im Sinne von ungewohnt starken Menstruationen, verlängerten Menstruationen sowie zu häufigen oder zu unregelmäßigen Menstruationen Anlass zu weiteren diagnostischen Maßnahmen geben. Da Endometriumkarzinome mit einem Anteil von 25% bis 50% zusammen mit Myomen auftreten, dürfen Blutungen beim Uterus myomatosus nicht nur als myombedingt angesehen werden. Es sollten im Anschluss weitere Untersuchungen erfolgen. Des Weiteren kann blutiger oder dunkler Fluor bei unauffälligem Vaginal- und Zervixbefund ein Hinweiszeichen für ein Endometriumkarzinom sein. Bei allen Symptomen muss zunächst abgeklärt werden, ob die Blutung nicht durch exogene Hormongaben oder endokrine Störungen bzw. durch eine sichtbare Blutungsquelle (Ektopie, Polyp, Entzündung) verursacht wird [48], [49], [56].

1.5 Diagnose

Weltweit ist die fraktionierte Kürettage (fraktionierte Abrasio) die wichtigste Form der Abklärung einer atypischen uterinen Blutung. Das Problem dieser Untersuchung liegt darin, dass hier ein „blindes“ Verfahren vorliegt. Dies bedeutet, dass der Operateur nie genau weiß, ob er das gesamte Cavum uteri nach suspekten Strukturen kontrolliert hat [42]. Zur Verbesserung der fraktionierten Abrasio kommt die zusätzliche Hysteroskopie in Frage [32]. Mit der Hysteroskopie kann die Ausdehnung eines Karzinoms festgestellt und außerdem ein möglicher Zervixbefall gesehen werden. Gleichzeitig ist eine gezielte Probeentnahme möglich [55]. Die fraktionierte Abrasio erkennt das Endometriumkarzinom nur mit einer Sensitivität von 92%. Demgegenüber ist mit der Kombination von Hysteroskopie und Histologie eine 100%ige Sensitivität möglich [42].

Mit der Verbreitung der transvaginalen Sonographie erhielt die sonographische Beurteilung des Endometriums klinische Bedeutung. Die Endometriumdicke wird als wichtigstes Beurteilungskriterium des Endometriums angesehen. Je nach Autor gel-

ten 3-5 mm als Grenze, unterhalb derer selten Endometriumkarzinome aufgetreten sind. Es wird empfohlen, bei einer Überschreitung der 4 mm Grenze zunächst eine sonographische Kontrolle vorzunehmen. Eine histologische Abklärung sollte erst bei einem Überschreiten des Durchmessers von 6 mm erfolgen [42]. Obwohl die transvaginale Sonographie eine nichtinvasive Methode darstellt, ist es fraglich, ob sie sich als Screening-Untersuchung durchsetzen kann, da man bei einer hohen Zahl falsch positiver Befunde viele unnötige fraktionierte Abrasionen durchführen müsste [8], [42], [55].

Tumormarkeruntersuchungen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom spielen weder in der Primärdiagnostik noch bei der Verlaufskontrolle eine Rolle [8].

Zusätzliche apparative Diagnostik durch das MRT, das CT, die Rektoskopie, die Zystoskopie oder durch ein Röntgen-Thorax machen nur einen geringen Anteil aus. Ihre Bedeutung liegt vor allem in der Staging-Diagnostik [55].

1.6 Therapie

1.6.1 Operative Therapie

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms ist abhängig vom Allgemeinzustand, vorhandenen Begleiterkrankungen sowie den Prognosekriterien der Patientinnen. Wenn keine zwingenden Kontraindikationen vorhanden sind, sollte die Operation als Basisbehandlung angesehen werden. Die Minimaltherapie ist die Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme der Adnexe. Bei einer erweiterten Operation können zusätzlich pelvine und paraaortale Lymphknoten exstirpiert und/oder die Mitnahme einer Scheidenmanschette erfolgen sowie parametranes Gewebe entnommen werden. Diese zusätzlichen Schritte sind von der Tumorausbreitung, dem Lymphknotenstatus und den weiteren Prognosefaktoren abhängig [49].

Die Standardoperation ist die Längsschnitllaparotomie. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die mechanische Belastung des karzinombefallenen Uterus, wie dies bei einer vaginalen Hysterektomie der Fall ist, geringer ausfällt. Bei Frauen mit einem sehr schlechten Allgemeinzustand, bei extremer Adipositas oder anderen internistischen Risiken kann der vaginale Zugang gewählt werden [49].

Die Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten zählt mit zum intraoperativen Staging (ggf. intraoperative Schnellschnittuntersuchung). Bis heute

ist der therapeutische Gewinn einer Lymphadenektomie allerdings nicht gesichert. Zweifellos ist die operative Entfernung einer Lymphknotenmetastase jeder anderen Therapie überlegen. Die Entscheidung zur Lymphadenektomie erfolgt deshalb nach ausgewählten Prognose-Risikofaktoren [3], [6], [8].

1.6.2 Radioonkologische Therapie

Die Strahlentherapie hat eine lange Tradition in der Behandlung des Endometriumkarzinoms, wobei sich die Indikationsstellung zur Strahlentherapie bei diesem Krebs starken Veränderungen unterzogen hat [24]. Während in früheren Jahrzehnten die primäre kombinierte Strahlentherapie beim Großteil der Patientinnen angewendet wurde, stellt heute die primäre Operation die Basistherapie dar [8].

Zum Einsatz kommen heute die vaginale Brachytherapie und die perkutane Hochvoltbestrahlung des kleinen Beckens. Die Indikation für eine Bestrahlung wird auch hier nach charakteristischen Risiko- und Prognosefaktoren gestellt. Beispielsweise erhalten Patientinnen, die einen nachweisbaren pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenbefall aufweisen oder sich im Stadium II und III befinden, eine Strahlentherapie. Die Applikation einer vaginalen Kontakttherapie zur Vorbeugung eines Scheidenstumpfrezidivs wird in der Literatur kontrovers diskutiert [3], [44], [56].

Eine präoperative Strahlentherapie wurde in einigen amerikanischen und französischen Kliniken durchgeführt. Eindeutige Vorteile zu anderen Behandlungsabläufen ließen sich nicht nachweisen, sodass die präoperative Strahlentherapie nicht weiter angewendet wird [8].

Die ausschließliche bzw. primäre Strahlentherapie wird nur bei Patientinnen mit absoluter Inoperabilität angeraten [55]. Doch sind die Heilungsraten niedriger als nach einer Operation bzw. Operation und adjuvanter Bestrahlung [24].

1.6.3 Systemische Therapie

Die Resultate einer adjuvanten, systemischen Hormon- oder Chemotherapie konnten bis heute die Erwartungen nicht erfüllen. Im Allgemeinen besitzt das Endometriumkarzinom eine relativ geringe Chemosensibilität. Aus diesem Grunde gibt es für die Chemotherapie nur zwei Indikationen. Rezidive beim Endometriumkarzinom sowie primär oder sekundär metastasierte Erkrankungen. Die Wahl einer Mono- oder Polychemotherapie wird zunächst vom Allgemeinzustand der Patientin abhängig

gemacht. Bei Monotherapien können Remissionsraten von 20 bis 30%, bei Polychemotherapien von 40 bis 60% erreicht werden [30].

Die endokrine Therapie ist bei der Behandlung von rezidivierenden sowie bei rezeptorpositiven Endometriumkarzinomen von Bedeutung. Besonders gut differenzierte Endometriumkarzinome weisen Progesteronrezeptoren auf. Diese Tumore reagieren mit bis zu 30% auf eine Gestagentherapie. Die Hauptindikation für diese Gestagentherapie sind Tumoren, die durch die Operation nicht im Gesunden entfernt werden konnten, die bereits eine Mikrometastasierung aufweisen oder bei denen Rezidive auftreten können [30], [55].

1.7 Prognose und Prognosefaktoren

Das Endometriumkarzinom ist eine der prognostisch günstigeren Tumorformen mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 70% [18]. Der Grund für diese meist günstige Prognose liegt darin, dass sich bei der Diagnose 75% der Fälle noch im Stadium I befinden [56]. Für das Endometriumkarzinom spielen präoperative, intraoperative und postoperative Prognosefaktoren eine Rolle.

1.7.1 Alter

Das Alter der Patientin ist ein bedeutender Faktor für die Prognose. So weisen Frauen unter 50 Jahren Fünfjahresüberlebensraten von 92,1% auf. Bei Frauen über 70 Jahren fällt die Fünfjahresüberlebensrate auf 60,9% ab [49]. Somit ist die Prognose von Patientinnen älter als 50 Jahre schlechter als die der jüngeren Frauen [1].

1.7.2 Zervixbefall

Eine weitere Verschlechterung der Prognose findet sich beim Befall der Zervix. Allerdings muss stark zwischen mikroskopischem und makroskopischem Befall unterschieden werden. So bringt ein mikroskopischer Befall der Zervix keine Verschlechterung der Fünfjahresüberlebensrate mit sich. Ein makroskopischer Zervixbefall senkt dagegen die Fünfjahresüberlebensrate auf 50% [1], [49].

1.7.3 Histologischer Zelltyp

Eine ungünstige Prognose haben vor allem serös-papilläre, klarzellige, undifferenzierte und squamöse Karzinome. Mit einem Anteil von weniger als 10% sind diese Karzinome allerdings selten [32]. Den größten Teil der Endometriumkarzinome machen die endometroiden Adenokarzinome mit 60 bis 65% aus. Sie weisen durch eine meist gute Differenzierung und einen zahlreichen Rezeptoranteil eine gute Prognose auf [1]. Bei diesen Tumoren ist die Fünfjahresüberlebensrate 75% [49]. Die schlechteste Prognose hat das serös-papilläre Karzinom. Bei diesem histologischen Typ liegt die Fünfjahresüberlebensrate im Stadium I und II bei 35-50%. Im Stadium III und IV ist eine Fünfjahresüberlebensrate von 0-15% vorzufinden [32].

1.7.4 Myometriuminfiltration

Bei diesem Prognosefaktor ist zunächst von entscheidender Bedeutung, ob die Myometriuminfiltration nur zur Hälfte der Endometriumdicke vorliegt oder über die Hälfte hinausgeht. Ist der Tumor nur auf das Endometrium beschränkt, beträgt das Risiko für einen Lymphknotenbefall nur 1 bis 5%. Wenn der Tumor allerdings über die Hälfte des Myometriums eingenommen hat, können in bis zu 25% der Fälle pelvine und in bis zu 17% der Fälle paraaortale Lymphknoten befallen sein [1], [39].

1.7.5 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad steht in Zusammenhang mit einigen anderen wichtigen Prognosefaktoren, beispielsweise mit der Myometriuminfiltration. Je weniger das Endometriumkarzinom differenziert ist, desto ausgedehnter ist die Myometriuminvasion. Grading 3 Tumoren zeigen in 50% der Fälle eine Myometriuminfiltration, die über die Hälfte der Myometriumdicke hinausgeht. Des Weiteren nehmen die Raten von pelvinem und paraaortalem Lymphknotenbefall zu. Lymphknotenmetastasen treten bei 20% bis 30% der Patientinnen auf [1], [32]. Beim Grading 1 ist die Überlebensrate 83%, beim Grading 2 sind es 73% und beim Grading 3 liegen 44% vor [32].

1.7.6 Lymphknotenbefall

Dieser histologische Befund zählt zu den wichtigsten Prognosefaktoren. Der Lymphknotenbefall, das Grading, die Myometriuminfiltration, die Zervix und der Adnexbefall sowie der histologische Typ stehen im Zusammenhang zueinander [1], [32]. Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem pelvinen Lymphknotenbefall weisen eine Fünfjahresüberlebensrate von 67% auf. Beim Befall von paraaortalen Lymphknoten sind es 47%. Bei einem Befall beider Lymphknotenregionen sinkt die Rate auf 43% ab [49].

1.7.7 Biologische Faktoren

Neben den klassischen Prognosefaktoren gewinnen die molekularbiologischen Faktoren immer mehr an Bedeutung. Zu diesen zählen DNA-Gehalt, Ploidie, Wachstumsfaktoren, Protoonkogene, Tumorsuppressorgene und Steroidhormonrezeptoren. Bis heute spielen sie in der Entscheidung für die Therapie nur eine geringe Rolle [1], [8], [32].

Kapitel 2

Material und Methoden

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Studie an 532 Patientinnen mit histologisch gesichertem Endometriumkarzinom. Es erfolgte eine anonyme Analyse der Krankenblätter von Frauen, die vom 01.01.1994 bis 31.12.2004 in der Universitäts-Frauenklinik Rostock und in der Südstadtklinik Rostock primär behandelt wurden. Die Universitätsklinik versorgte 254 Patientinnen, die Südstadt behandelte 273 Frauen. Weitere fünf Patientinnen wurden auswärts operiert. Zur Erfassung aller klinischen und histomorphologischen Daten musste ein entsprechender Erfassungsbogen erarbeitet werden. Alle Daten wurden zunächst in einer Tabelle (Microsoft Excel) zusammengefasst. Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte unter Nutzung des SPSS-Programmpaketes. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt. Stichtag der retrospektiven Studie war der 31.10.2005. Einschlusskriterium dieser Untersuchung ist eine erfolgte operative Therapiemaßnahme in Form einer Hysterektomie. Aus diesem Grunde wurden 29 Frauen aus der Studie genommen. Für die retrospektive Studie verblieben 503 Patientinnen, von denen 230 Frauen in der Universitätsklinik und 268 in der Südstadt therapiert wurden. Bei 189 Frauen gab es einen Beobachtungszeitraum von <60 Monaten und 314 Patientinnen wiesen ein follow up von >60 Monaten auf. Das mediane follow up beträgt 76,8 Monate. Die Überlebensraten beziehen sich nur auf Fälle mit vollständigen Angaben. So verstarben 53 Frauen am Endometriumkarzinom. Andere nicht tumorbedingte Todesursachen lagen bei 50 Patientinnen vor. Die Todesursache konnte bei weiteren 41 Frauen nicht evaluiert werden.

Bei den 29 ausgeschlossenen Frauen konnte vor allem aus internistischen Gründen keine Operation durchgeführt werden. Eine primäre Bestrahlung erhielten 24 Frau-

en. Eine primäre hormonelle Behandlung wurde bei fünf Patientinnen durchgeführt, wobei zwei von ihnen zusätzlich primär bestrahlt wurden. Von untergeordneter Bedeutung war die systemische Chemotherapie, die nur eine Patientin in Kombination mit einer Hormontherapie erhielt.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Anamnestische Daten

3.1.1 Lebensalter bei Diagnosestellung

Bei der Altersverteilung wird das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung zu Grunde gelegt. In Abb. 3.1 ist die Altersverteilung der Patientinnen dargestellt. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 65,4 Jahren. Die jüngste Patientin war 31 Jahre alt, das Höchstalter betrug 89 Jahre.

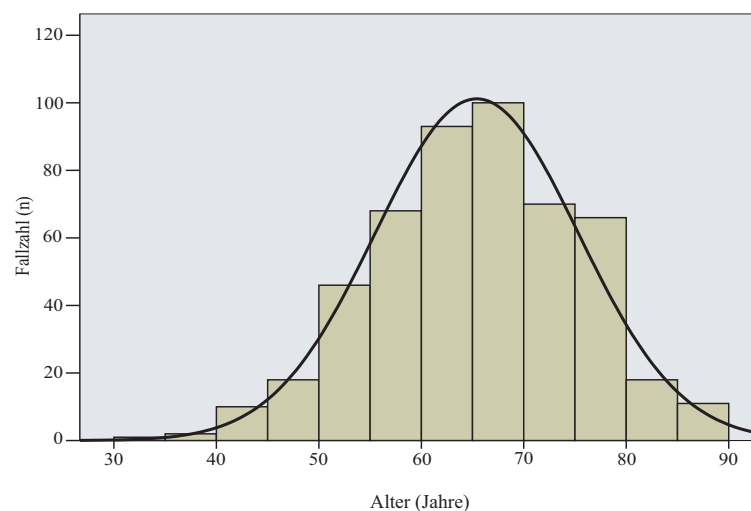


Abbildung 3.1: Altersverteilung der 503 Patientinnen in 5-Jahres-Klassen

3.1.2 Internistische Risikofaktoren

In der Arbeit wurden Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas als die klassischen Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms näher betrachtet. In Abb. 3.2 sind Art und Verteilung der internistischen Risikofaktoren vorzufinden.

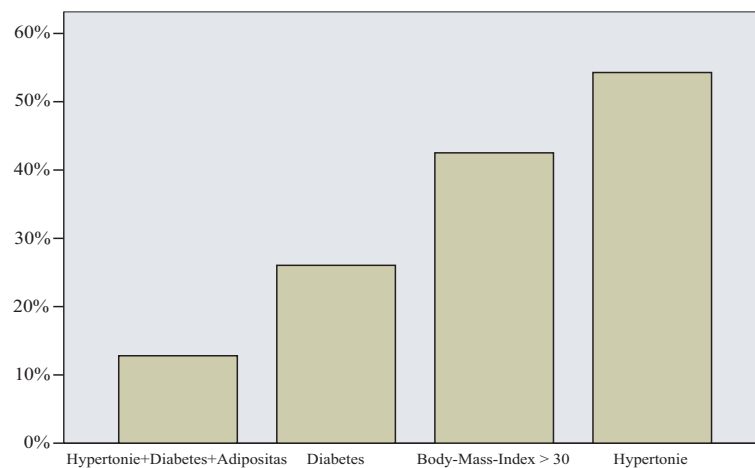


Abbildung 3.2: Häufigkeiten der internistischen Risikofaktoren von 461 Patientinnen

Von dem Kollektiv wiesen 54,3% der Patientinnen einen Bluthochdruck auf. An Diabetes mellitus waren 26% der Frauen erkrankt. Eine Behandlung bei des Bluthochdrucks und des Diabetes mellitus mußte in 20,5% der Fälle vorgenommen werden. Insgesamt 40,2% der Frauen waren weder an einem Diabetes mellitus noch an einem Bluthochdruck erkrankt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei 42,2% der Frauen ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ gemessen. Bei 12,8% der Patientinnen waren alle drei internistischen Risikofaktoren vertreten, die bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms eine Rolle spielen können.

Nach Erhebung der Daten konnte mit Hilfe des Gewichtes und der Körpergröße der BMI von 461 Frauen berechnet werden, sodass sie in eine der Gewichtskategorien eingeordnet werden konnten. Bei den Endometriumkarzinompatientinnen fand sich nur ein kleiner Anteil von acht (1,73%) untergewichtigen Frauen. Aber auch ein Normalgewicht konnte nur bei 106 Frauen (22,9%) gemessen werden. Zum Diagnosezeitpunkt wurde bei 151 (32,7%) Patientinnen ein Übergewicht (Adipositas Grad 1) festgestellt. Den größten Anteil machten 167 (36,1%) adipöse Patientinnen (Adipositas Grad 2) aus. In ebenfalls kleiner Fallzahl waren 29 Patientinnen (6,3%) mit extremer Adipositas (Adipositas Grad 3) vertreten. Diese Klassifizierung des BMI ist in Abb. 3.3 dargestellt.

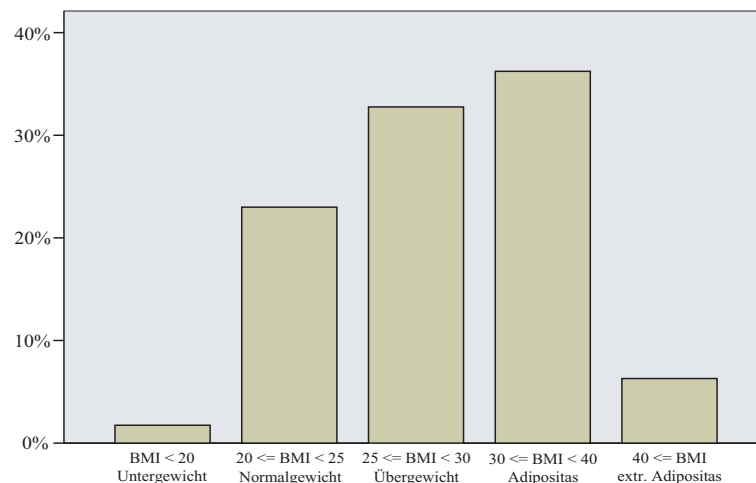


Abbildung 3.3: Klassifizierung der Adipositas von 461 Patientinnen

3.1.3 Menopausenstatus

Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich 86,7% der Patientinnen in der Postmenopause. Lediglich bei 9,5% der Frauen trat das Endometriumkarzinom prämenopausal auf. Bei 3,8% der Fälle konnte über den Menopausenstatus keine Aussage gemacht werden, da die Angaben fehlten.

3.1.4 Anzahl der Geburten

Die Abb. 3.4 zeigt die Anzahl der Geburten der Patientinnen. Die durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Patientin betrug 2,04 Kinder.

3.1.5 Symptome

Das mit Abstand am häufigsten aufgetretene Symptom war mit 68,5% der Fälle die Postmenopausenblutung. Weitaus weniger traten die Hypermenorrhoe mit 7,1% und die azyklische Blutung mit 3,2% der Fälle auf. Nur 2,2% der erkrankten Frauen suchten auf Grund von Beschwerden im Unterbauch den Arzt auf. Der Descensus vaginae et uteri mit 3% war ebenfalls selten vertreten. Zu den anderen Symptomen zählten gelblicher oder bräunlicher Fluor, Ascites oder Gewichtsverlust und machten 7,5% der Beschwerden aus. Das Endometriumkarzinom ließ 9,9% der Patientinnen beschwerdefrei.

Mit Hilfe der transvaginalen Sonographie konnte bei 8,1% der Patientinnen ein su-

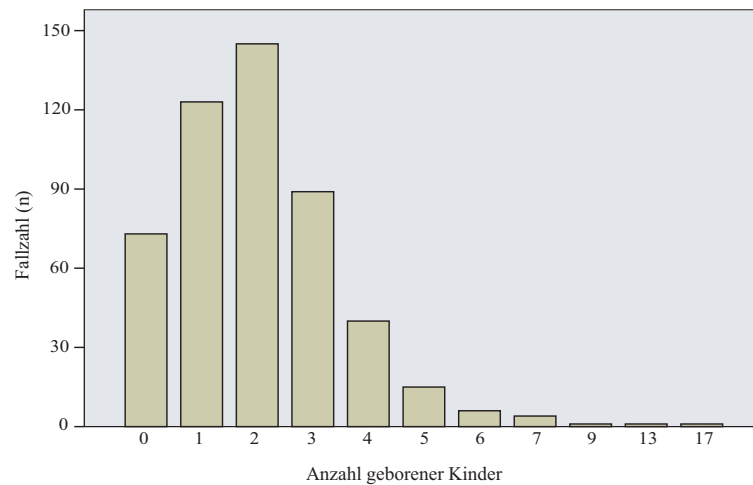


Abbildung 3.4: Anzahl der Kinder von 498 Patientinnen

spektes Endometrium oder ein Endometriumpolyp nachgewiesen werden. Allerdings stellt erst ein aufgebautes Endometrium von 6 mm die Indikation für ein weiteres Vorgehen mit fraktionierter Abrasio und Hysteroskopie dar. In Abb. 3.5 wird die Verteilung der klinischen Symptome verdeutlicht.

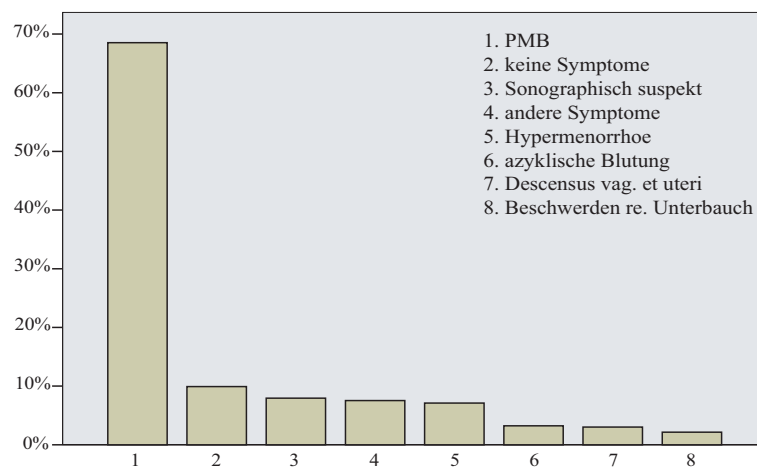


Abbildung 3.5: Klinische Symptome bei Diagnosestellung von 464 Patientinnen

3.1.6 Anamnestisch maligne Erkrankung

Insgesamt wiesen 77 Patientinnen (15,3%) eine anamnestische maligne Erkrankung auf. Bei acht Frauen befand sich das Malignom im Gastrointestinaltrakt. Auffällig war, dass 36 der Frauen (7,1%) bereits an einem Mammakarzinom erkrankt wa-

ren. Von diesen 36 Frauen waren 15 Frauen mit Tamoxifen behandelt worden. Eine andere Tumorerkrankung war bei 33 Patientinnen aufgetreten. Hierzu zählten Lymphome, Schilddrüsenkarzinome, Lungentumore, Melanome, Ovarialkarzinome oder Nierenzellkarzinome. Die Verteilung von Mammakarzinom, gastrointestinalem Tumor sowie die Gruppe der anderen Tumoren ist in der Abb.3.6 zu finden.

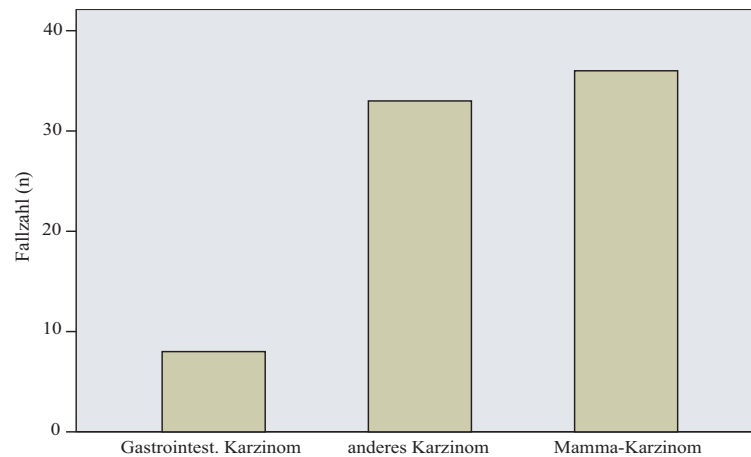


Abbildung 3.6: maligne Vorerkrankungen von 77 Patientinnen

3.2 Histologie

3.2.1 pTNM- Klassifikation

Voraussetzung für eine angemessene Stadieneinteilung nach der FIGO-Richtlinie bzw. der TNM Einteilung von 2002, siehe Tabelle 1.1, ist die Operation. Von 498 Patientinnen ist ein chirurgisches Staging erfolgt. Seit dem 01.01.2003 erfolgte eine Änderung in der pTNM-Klassifikation. In der 6. Auflage (UICC 2002) werden die Fälle, die eine Infiltration der Hälfte des Endometriums vorwiesen, zu den pT1c Tumoren eingeordnet. In der 5. Auflage (UICC 1997) erfolgte diese Einordnung noch zu den pT1b Tumoren. Wieviele Patientinnen in dieser Analyse von dieser Änderung betroffen waren, konnte nicht weiter evaluiert werden, da die genauen Infiltrationsangaben aus den Krankenblättern nicht übernommen wurden.

Von dem Gesamtkollektiv von 503 operierten Patientinnen war von 498 Frauen eine TNM-Klassifikation in den Akten zu finden. Dieser Klassifikation folgend, konnten 15,7% der Patientinnen dem Stadium pT1a zugeordnet werden. Den weitaus größten Anteil wies das Stadium pT1b mit 49% auf. Bei 14,7% der erkrankten Frauen wurde

das Stadium pT1c diagnostiziert. Mit 4% waren das Stadium pT2a und mit 4,6% pT2b vertreten. Das Stadium pT3a stellte mit 9% den vierthäufigsten Vertreter dar. Die Stadien pT3b, pT4a, bei denen der Tumor ausserhalb des Uterus nachweisbar ist und angrenzende Strukturen infiltriert, lagen nur zu einem kleinen Anteil zwischen 0,8-2,2% der Fälle vor. Diese Verteilung wird in der Abbildung 3.7 gezeigt.

3.2.2 FIGO-Klassifikation

Auch für die FIGO- Klassifikation ist eine operative Therapie Voraussetzung. Von 499 Patientinnen konnte eine FIGO Einstufung erfolgen. In der folgenden Tabelle 3.1 ist die Verteilung von FIGO- Stadium und Grading zu finden.

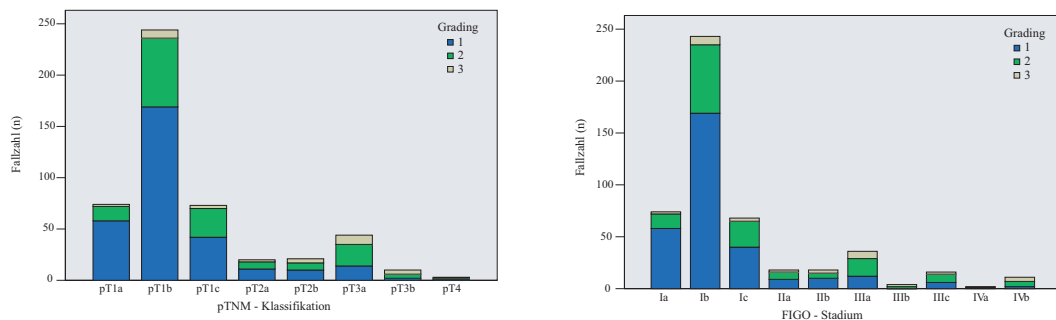


Abbildung 3.7: Tumorstadium (pTNM- und FIGO-Klassifikation) von 489 bzw. 490 Patientinnen

Von dem Gesamtkollektiv von 503 operierten Patientinnen war von 499 Frauen ein FIGO-Tumorstadium in den Akten zu finden. Der FIGO-Klassifikation folgend konnten 15,6% der Patientinnen dem Stadium Ia zugeordnet werden. Den weitaus größten Anteil wies das Stadium Ib mit 48,7% auf. Bei 13,6% der erkrankten Frauen wurde das Stadium Ic diagnostiziert. Mit 3,6% war das Stadium IIa und mit 4% IIb vertreten. Das Stadium IIIa stellte mit 7,4% den viert häufigsten Vertreter dar. IIIb war mit nur einem Anteil von 1% vertreten. Das in der TNM-Klassifikation fehlende Stadium IIIc war mit 3,2% vertreten. Stadium IVa trat mit 0,6% auf. Das ebenfalls in der TNM-Klassifikation nicht beschriebene Stadium IVb ist mit 2,2% vertreten.

3.2.3 Differenzierungsgrad

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist der Differenzierungsgrad des Tumors. Es werden 3 Differenzierungsgrade unterschieden. Das Karzinom G1 stellt ein gut diffe-

		Grading			Gesamt
		1	2	3	
Tumorstadium (pTMN)	pT1a	58	14	2	74
	pT1b	169	67	8	244
	pT1c	42	28	3	73
	pT2a	11	7	2	20
	pT2b	10	7	4	21
	pT3a	14	21	9	44
	pT3b	2	4	4	10
	pT4	1	1	1	3
Gesamt		307	149	33	489
Tumorstadium (FIGO)	Ia	58	14	2	74
	Ib	169	66	8	243
	Ic	40	25	3	68
	IIa	9	7	2	18
	IIb	10	5	3	18
	IIIa	12	17	7	36
	IIIb	0	2	2	4
	IIIc	6	8	2	16
	IVa	1	0	1	2
	IVb	2	5	4	11
Gesamt		307	149	34	490

Tabelle 3.1: Tumorstadium (pTNM- und FIGO-Klassifikation) und Grading von 489 bzw. 490 Patientinnen

renziertes Karzinom dar. Bei dem Stadium G2 handelt es sich um ein mäßig differenziertes Karzinom. Das Stadium G3 beinhaltet einen schlechten Differenzierungsgrad. Von 491 Frauen waren Angaben über das Grading in den Unterlagen zu finden. Im Gesamtkollektiv wiesen 62,7% der Patientinnen einen G1 Tumor auf. Das Stadium G2 war mit 30,3% am zweit häufigsten vertreten. Demgegenüber fand sich der Differenzierungsgrad G3 nur bei 6,9% der analysierten Fälle.

Abbildung 3.8 soll den oben geschilderten Sachverhalt graphisch darstellen.

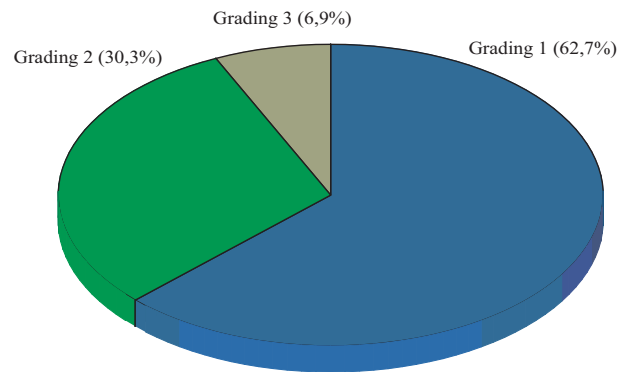


Abbildung 3.8: Tumordifferenzierung von 491 Patientinnen

3.2.4 Histologischer Typ

Histologisch handelt es sich beim Endometriumkarzinom zum größten Teil um ein endometroides Adenokarzinom. Durch eine unterschiedliche Differenzierung kann das endometroide Adenokarzinom in weitere verschiedene Subtypen unterteilt werden.

Den mit Abstand größten Anteil machte das endometroide Adenokarzinom mit 84,3% aus. Bei 2% der Patientinnen wurde ein villoglanduläres Adenokarzinom diagnostiziert. Das Adenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung war mit 8,5% der Fälle vertreten. Das Adenokarzinom mit sekretorischer Komponente nahm mit 0,2% den kleinsten Anteil mit nur einer Patientin ein.

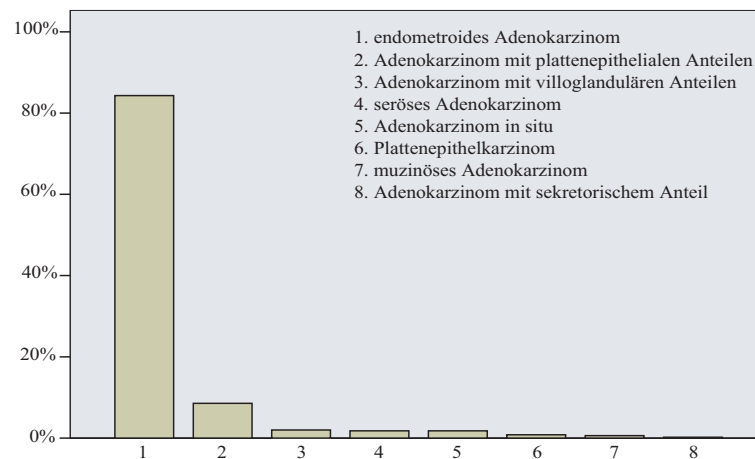


Abbildung 3.9: Histologischer Typ des Endometriumkarzinoms von 503 Patientinnen

Das seröse Adenokarzinom war mit 1,8% der Fälle vertreten. Ebenfalls weitaus kleinere Anteile machten das muzinöse Adenokarzinom mit 0,6% sowie das Plattenepithelkarzinom mit 0,8% aus. Bei 1,8% der Patientinnen wurde ein Adenokarzinom

in situ diagnostiziert. Abbildung 3.9 zeigt die histopathologische Verteilung mit den Subtypen des endometroiden Adenokarzinoms.

Vergleicht man die Histologie von Patientinnen in der Postmenopause mit prämenopausalen Frauen, so ist auffällig, dass die prämenopausalen Frauen ausnahmslos das endometroide Adenokarzinom oder eine seiner Unterstufen aufwiesen. Die prognostisch eher ungünstigen Stadien wie das seröse oder das muzinöse Adenokarzinom sowie das Plattenepithelkarzinom traten ausschließlich bei postmenopausalen Frauen auf.

3.3 Therapie

3.3.1 Operation

Wie bereits eingangs erwähnt, beschäftigt sich diese Arbeit nur mit operativ therapierten Patientinnen.

Eine abdominelle Hysterektomie erhielten 87,5% der Frauen und eine vaginale Hysterektomie 12,5% der Patientinnen. Bei 94% der Frauen wurden die Adnexe beidseits entnommen. Die am häufigsten durchgeführte Operationsmethode war mit 39,4% die abdominelle Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe und einer Scheidenmanschette ohne Lymphonodektomie. Das zweitgrößte Kollektiv stellt mit 22,5% der Frauen die abdominelle Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe ohne Lymphonodektomie und ohne Mitnahme einer Scheidenmanschette dar. Eine untergeordnete Bedeutung hat die vaginale Hysterektomie mit oder ohne Entnahme der Adnexe mit 5,4% oder 3,2% der Frauen. Eine abdominelle Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe sowie einer Lymphonodektomie ohne Mitnahme einer Scheidenmanschette wurde bei 10,1% der Frauen durchgeführt. Die erweiterte Operation mit einer abdominellen Hysterektomie mit Adnexe, der Mitnahme einer Scheidenmanschette und einer Lymphonodektomie erfolgte bei 13,1% der erkrankten Frauen. Diese Operationsverfahren sind in der Abb.3.10 dargestellt.

In 8% der Fälle wurde das klassische Operationsverfahren der abdominellen Hysterektomie mit Adnexentnahme durch eine Netzresektion ergänzt. Eine vordere und hintere Plastik wurde zusätzlich bei 4,6% der erkrankten Frauen durchgeführt. Bei 6,4% der Patientinnen wurde die Appendix prophylaktisch entnommen.

Eine Lymphknotenentnahme erfolgte bei 24,5% der operierten Patientinnen.

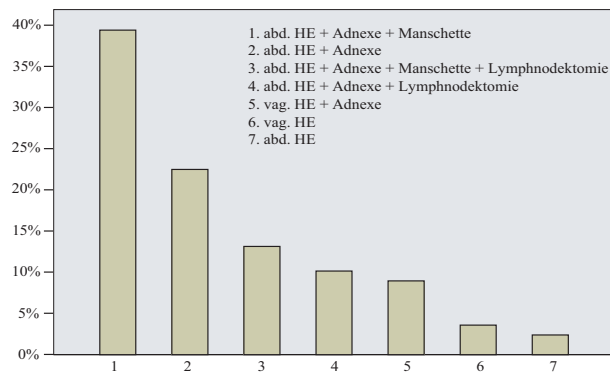


Abbildung 3.10: Operationsverfahren beim Endometriumkarzinom von 503 Patientinnen

3.3.2 Postoperative Therapiemaßnahmen

Von den 503 operierten Patientinnen erhielten 279 Frauen (55,5%) keine Therapiemaßnahme nach der Operation. Acht Frauen unterzogen sich nach dem operativen Eingriff eine Chemotherapie. Von diesen acht Frauen wurden vier zusätzlich postoperativ bestrahlt. Bei 16 Patientinnen erfolgte postoperativ eine Hormontherapie.

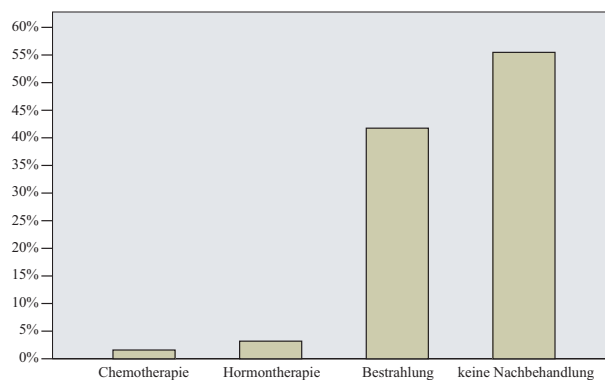


Abbildung 3.11: Postoperative Therapiemaßnahmen von 503 Patientinnen

Aber auch hier erhielten sechs Frauen neben der hormonellen Therapie eine Bestrahlung. Insgesamt unterzogen sich 210 Patientinnen (41,7%) einer postoperativen Strahlentherapie. Die am Endometriumkarzinom erkrankten Frauen wurden mittels zweier unterschiedlicher Bestrahlungstechniken behandelt, zum einen mit der endovaginalen Brachytherapie in Afterloading-Technik und zum anderen mit der perkutanen Strahlentherapie der Beckenregion. Die Abb. 3.11 zeigt die postoperativen Therapiemaßnahmen.

Wie bereits erwähnt, erhielten 279 Frauen postoperativ keine weitere Behandlung.

Von diesen Patientinnen bildeten nur 18 (6%) ein Rezidiv.

Von 210 (42,1%) postoperativ bestrahlten Frauen erhielten 102 Frauen (48,6%) eine Kombination aus Afterloading–Therapie und perkutaner Strahlentherapie. Insgesamt wurden 63 Frauen (30%) einer alleinigen Afterloading–Therapie unterzogen. Nur 6 Patientinnen (2,9%) wurden mit einer alleinigen perkutanen Bestrahlung behandelt. Bei 39 Frauen (18,6%) konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, welche Art der Strahlentherapie angewandt wurde. Die Abb. 3.12 zeigt die Abhängigkeit zur Entscheidung der Bestrahlung vom Tumorstadium in der FIGO–Klassifikation.

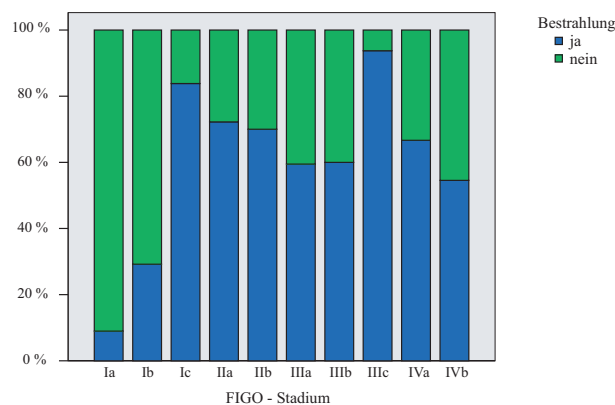


Abbildung 3.12: Häufigkeit der Strahlentherapie innerhalb der Tumorstadien (FIGO–Klassifikation) bei 499 Patientinnen

Auch beim Entschluss zur postoperativen Strahlentherapie spielen einige prognostische Faktoren eine Rolle.

Auffällig ist, dass bei einem positiven Lymphonodalstatus (IIIc) mit 93,8% am häufigsten eine postoperative Bestrahlung durchgeführt wurde. Interessanterweise wurden Patientinnen, im Stadium Ic, mit 83,8% der Fälle ebenfalls häufig bestrahlt. Aber auch bei Patientinnen mit einem Stadium IIa und IIb wurden in 72,2% und in 70% der Fälle häufig eine Bestrahlung vorgenommen. Im Stadium IIIa erfolgte in 59,5% der Fälle eine Bestrahlung. Bei den fortgeschrittenen Stadien IVa und IVb wurde in jeweils 66,7% und in 54,5% der Fälle postoperativ bestrahlt. Im Stadium Ia wurde mit 9% am seltensten eine Bestrahlung vorgenommen. Das zahlenmäßig am häufigsten vertretene Stadium Ib mit 243 Fällen wurde mit 29,2% der Fälle ebenfalls eher selten bestrahlt. In der Abb. 3.13 sind die Tumorstadien und das Grading bei bestrahlten Patientinnen dargestellt.

Beim Differenzierungsgrad ist keine eindeutige Steigerung der Anzahl der postope-

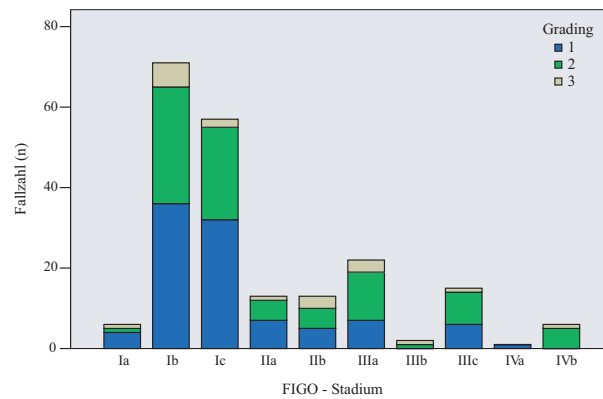


Abbildung 3.13: Häufigkeit von Stadium (FIGO-Klassifikation) und Grading bei 206 bestrahlten Patientinnen

rativen Bestrahlungen mit Zunahme des Schweregrades zu erkennen. So wurde beim Differenzierungsgrad G1 in 31,8% der Fälle eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Im Differenzierungsgrad G2 wurde mit 59,7% am häufigsten und im Grad G3 mit 55,9% der Fälle am zweithäufigsten bestrahlt.

Bei den histologischen Befunden ist auffallend, dass das Plattenepithelkarzinom in allen 4 Fällen bestrahlt wurde, aber auch das seröse sowie das muzinöse Adenokarzinom erhielten in jeweils 66,7% der Fälle eine adjuvante Strahlentherapie. Von den endometroiden Adenokarzinomen einschließlich der Subtypen erfolgte bei 41,2% der Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie.

3.4 Rezidive und Metastasen

3.4.1 Rezidive

Im weiteren Verlauf nach der operativen Therapie mit oder ohne postoperative Bestrahlung und/oder Hormontherapie trat im Gesamtkollektiv von 503 Patientinnen bei 65 Frauen (12,9%) ein Rezidiv auf. 33 Frauen (6,6%) wiesen eine Fernmetastasierung und 17 Frauen (3,4%) ein lokoregionäres Rezidiv auf. Bei 15 Frauen (3%) gab es keine näheren Angaben dazu, ob eine Fernmetastasierung oder ein Lokalrezidiv vorlag. Bei diesen Frauen war nur das Datum eines aufgetretenen Rezidivs vermerkt. Bei den Lokalrezidiven handelte es sich um Scheidenstumpfrezidive. Es traten 12 reine Scheidenstumpfrezidive auf. Die anderen fünf Frauen entwickelten neben dem Scheidenstumpfrezidiv noch eine Fernmetastasierung. Bei den 33 Fern-

metastasierungen traten mit 11 Fällen die pulmonalen Metastasierungen und mit 6 Fällen die Netzmetastasen am häufigsten auf. Beckenwandrezidive, retroperitoneale Weichteilmastasen, Lebermetastasen, Metastasen im kleinen Becken oder ossäre Metastasen waren jeweils nur zu kleinen Anteilen vertreten. Bei vielen Frauen traten Metastasierungen gleichzeitig an verschiedenen Orten auf. In der Abb. 3.14 sind beschriebene Rezidivarten vorgestellt.

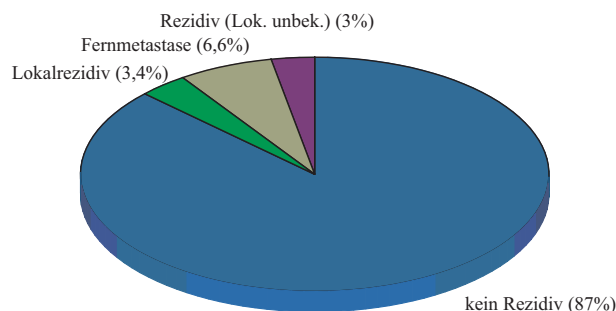


Abbildung 3.14: Prozentuale Anteile der Lokalrezidive und Fernmetastasen von 503 Patientinnen

Bezüglich des Tumorstadiums nach der FIGO Klassifikation war die häufigste Rezidivrate im Stadium IIIc mit 56,3% zu finden. Dieser hohen Rezidivrate schließen sich die Stadien IVa und IVb mit 33,3% und 36,4% der Fälle an. Die Stadien Ic - IIIb wiesen eine Rate von 13,2% - 25% der Fälle auf. Auffällig war, dass das Stadium IIb mit 25% eine höhere Rezidivrate aufwies, als die prognostisch schlechteren Stadien IIIa mit 21,6% und IIIb mit 20% der Fälle. Die Stadien Ia mit 3,8% und Ib mit 8,6% der Fälle hatten die niedrigsten Rezidivraten. In Abb 3.15 ist die Verteilung von FIGO - Stadien bei Rezidiven aufgeführt.

Eine Beziehung zwischen Rezidiv und schlechtem Differenzierungsgrad ist zu erkennen. So trat bei dem im Gesamtkollektiv am häufigsten vertretenen G1 Karzinom (308 Frauen) nur bei 30 Patientinnen (9,7%) ein Rezidiv auf. Beim G2 Karzinom entwickelten 27 Frauen (18,1%) der 149 Frauen ein Rezidiv. Sieben Frauen (20,6%) hatten ein Rezidiv bei einem G3 Karzinom bei einem Gesamtanteil von 34 Patientinnen. Bei zwei Frauen mit Rezidiv fehlte das Grading.

Auch bezüglich der Histologie fallen das Plattenepithelkarzinom mit 25%, sowie das muzinöse und das seröse Adenokarzinom mit jeweils 33,3% der Fälle wieder bedeutend mehr ins Gewicht, als das endometroide Adenokarzinom und seine Untergruppen mit einem Anteil von nur 12,6% der Fälle.

Insgesamt wurden von den 65 Rezidiven 29 Fälle therapiert. Bei den 15 Frauen, bei

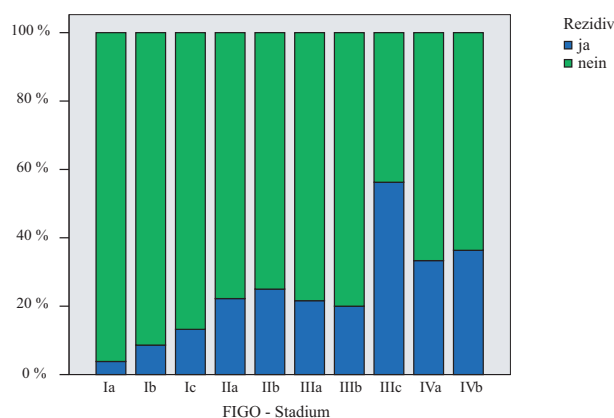


Abbildung 3.15: prozentuale Verteilung des Auftretens von Rezidiven innerhalb der Tumorstadien (FIGO-Klassifikation) bei 503 Patientinnen

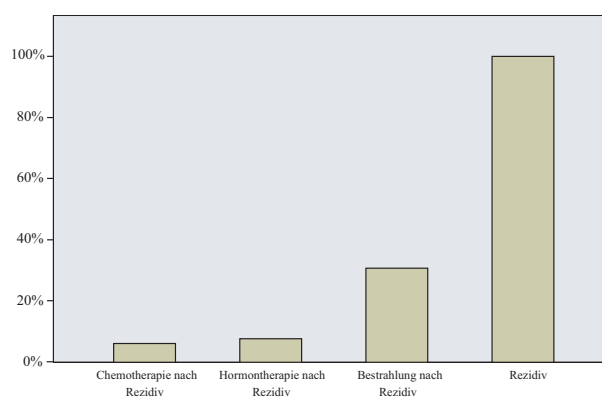


Abbildung 3.16: Therapiemaßnahmen nach Rezidiv bei 65 Patientinnen

denen nur das Rezidivdatum angegeben war, konnte auch keine Therapiemaßnahme ermittelt werden. Die anderen 21 Patientinnen erhielten keine Therapie oder auch in diesen Fällen fehlen dazu die Angaben in den Krankenblättern. Therapiert wurden die Rezidive in 20 Fällen (30,8%) mit einer Strahlentherapie. Als Behandlungsmethode nach einem Rezidiv spielen die Chemotherapie mit vier Fällen (6,2%) und die Hormontherapie mit fünf Fällen (7,7%) eine untergeordnete Rolle. Neben der Chemo- Hormon- und Strahlentherapie wurde bei sechs Frauen noch ein operativer Eingriff vorgenommen. Die Therapiemaßnahmen nach einem Rezidiv sind in der Abb. 3.16 zu erkennen.

An dieser Stelle sollen die Operationsverfahren, Tumorstadien sowie die einzelnen Therapiemaßnahmen der 17 Scheidenstumpfrezidive analysiert werden.

Vergleicht man die Operationsverfahren mit der Scheidenstumpfrezidivrate, so zeigt

sich kein Zusammenhang, denn es trat bei der abdominalen Hysterektomie in 3,6% der Fälle und bei der vaginalen Hysterektomie in 3,1% der Fälle ein Scheidenstumpfrezidiv auf.

Nach der Diagnosestellung des lokoregionären Rezidivs wurden 13 Frauen mit einer Bestrahlung therapiert. Ein operativer Eingriff wurde bei 5 Patientinnen durchgeführt. Eine Chemotherapie kam nur bei einer Patientin zur Anwendung. Zwei Frauen wurden mit einer Hormontherapie behandelt.

Untersucht man die Tumorstadien bei den Patientinnen, die ein Scheidenstumpfrezidiv aufwiesen, so sind die Stadien IIIb mit 20%, IIa mit 11,1% sowie IIIc mit 6% der Fälle am häufigsten vertreten. Die Tumorstadien Ib, Ic, IIb, IIIa treten nur mit einem Anteil zwischen 2,7%-5% der Fälle auf. Die Stadien Ia, IVa und IVb sind bei diesem Kollektiv nicht vertreten.

3.4.2 Metastasen

Eine Metastasierung trat im vorliegenden Kollektiv zum Zeitpunkt der Diagnose bei 11 Patientinnen (2,2%) auf. Dabei waren drei Lebermetastasen, fünf Netzmetastasen, eine Lungenmetastase, eine Blasenmetastase sowie eine vaginale Metastase zu beobachten. Drei Patientinnen entwickelten neben der Fernmetastasierung auch eine lymphogene Metastasierung. Hierbei konnten zwei paraaortale und ein pelviner Lymphknotenbefall nachgewiesen werden.

Bei der Analyse des Differenzierungsgrades ergibt sich ein Zusammenhang von geringgradigem Differenzierungsgrad mit einer Metastasierung. Bezüglich der Differenzierung lag in zwei Fällen ein G1 Karzinom vor, in fünf Fällen ein G2 Karzinom und in weiteren vier Fällen ein G3 Karzinom.

Auch bei der Betrachtung des TNM-Systems waren Tumorstadien mit schlechter Prognose vorzufinden. So trat bei einer Patientin der Primärtumor im Stadium pT1c auf, viermal im pT3a, dreimal im pT3b und einmal im Tumorstadium pT3c. Bei zwei Patientinnen konnte das pT-Klassifikation nicht evaluiert werden.

3.5 Besprechung spezieller Patientinnenkollektive

3.5.1 Adipöse Patientinnen

Betrachten wir nun gesondert die 196 Patientinnen, die einen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vorwiesen. Dieses Patientinnenkollektiv ist mit einem Durchschnittsalter von 64,9 Jahren nicht wesentlich jünger als das Gesamtkollektiv mit 65,5 Jahren.

Bei diesen Frauen fand sich eine Rezidivrate von 14,3%. Im Vergleich dazu trat bei den Patientinnen mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ eine Rezidivrate von 11,3% auf.

Vergleicht man die Operationsverfahren zwischen diesem Patientinnenkollektiv mit denen, die einen BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ vorwiesen, so zeigt sich, dass bei den mit BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in 89,3% der Fälle eine abdominelle Hysterektomie durchgeführt wurde. Bei den Patientinnen mit BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ wurden 85,7% der Fälle mit einer abdominalen Hysterektomie behandelt. Betrachtet man nun die Differenz der Lymphonodektomien dieser beiden Kollektive, so zeigt sich, dass bei den Frauen mit BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ eine häufigere Lymphonodektomie mit 24,5% der Fälle durchgeführt wurde. Bei den Patientinnen mit BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ wurde in 21,9% der Fälle lymphonodektomiert.

Auch bezüglich der adjuvanten Strahlentherapie gibt es Unterschiede zwischen BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ und BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. So erfolgte beim BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ in 37,4% der Fälle eine postoperative Bestrahlung. Beim BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ wurde mit einem Anteil von 44,4% der Fälle bestrahlt.

In diesem Kollektiv war nahezu ausschließlich das endometroide Adenokarzinom und Subtypen mit 94,4% der Fälle vertreten. Nur in drei Fällen trat das seröse Adenokarzinom als histologischer Befund auf. Nur eine Patientin hatte ein Plattenepithelkarzinom. Bei sieben Frauen war ein Adenokarzinom in situ vorzufinden.

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv wiesen diese Patientinnen einen größeren Anteil an den prognostisch besseren Stadien auf. So war Ia mit einem Anteil von 16,6% der Fälle bei sonst 15,6% der Fälle vertreten. Besonders im Stadium IIb mit 52,8% der Fälle bei sonst 48,7% der Fälle ist der Unterschied zu erkennen. Bei den anderen Stadien war in diesem Kollektiv, ein geringerer Anteil im Vergleich zum Gesamtkollektiv vorzufinden. So traten im Stadium Ic 10,4% der Fälle auf. Die Stadien IIa - IVb waren mit 1%- 5,7% der Fälle vertreten. In der Abb. 3.17 sind diese Tumorstadien nach der FIGO-Klassifikation dargestellt.

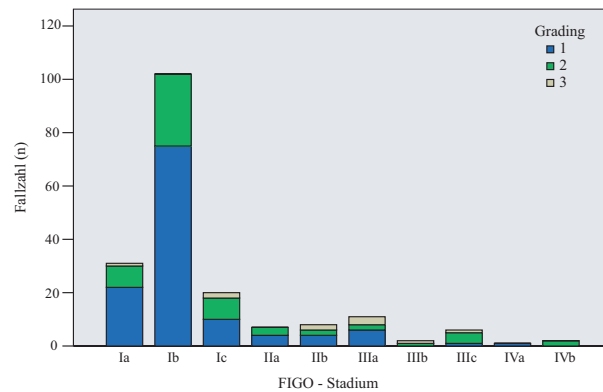


Abbildung 3.17: Häufigkeiten von Tumorstadien (FIGO-Klassifikation) und Grading bei 190 Patientinnen $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

3.5.2 Tamoxifentherapie

Von den anfänglich erwähnten 36 Mammakarzinom-Patientinnen erhielten 15 Frauen eine Tamoxifentherapie. Der Abstand zwischen der Erkrankung am Mammakarzinom und am Endometriumkarzinom ist bei diesen 15 Frauen sehr unterschiedlich. So erkrankten vier Frauen knapp ein Jahr nach dem Mammakarzinom am Endometriumkarzinom. Bei zwei Patientinnen lagen zwei Jahre zwischen den Tumoren. Bei jeweils zwei Patientinnen traten die Tumore in Abständen zwischen drei, vier und fünf Jahren auf. Bei jeweils einer Patientin gab es zwischen dem Mammakarzinom und dem Endometriumkarzinom sieben, acht und neun Jahre Abstand.

Untersucht man die Endometriumkarzinome dieser 15 Patientinnen fällt auf, dass nur das Stadium I vertreten war. Den größten Anteil nahm das Stadium Ib mit 80% der Fälle ein, dem folgte Ic mit 13,3% der Fälle und Ia mit 6,7% der Fälle.

Beim Differenzierungsgrad liegt der größte Anteil bei den prognostisch günstigen Tumoren. So wiesen 60% der Fälle das Karzinom G1 auf. Das Karzinom G2 war mit 26,7% vertreten. Nur 13,3% der Fälle wiesen ein Karzinom G3 auf.

Auch bezüglich der Histologie waren nahezu ausschließlich prognostisch günstige Tumore vorhanden. Eine Patientin wies ein muzinöses Adenokarzinom auf. Die anderen 14 Frauen hatten ein endometroides Adenokarzinom oder eine seiner Unterformen.

Bezüglich der Rezidivrate mit 13,3% der Fälle sind diese Patientinnen mit dem Gesamtkollektiv mit einer Rezidivrate von 13,1% vergleichbar.

3.5.3 Sonographisch suspektes Endometrium

Bei der vorliegenden Analyse wiesen insgesamt 40 Patientinnen (8%) ein sonographisch suspektes Endometrium auf. Von diesen 40 Frauen war die Hälfte (18 Frauen) symptomlos, die andere Hälfte (18 Frauen) litt unter einem der oben genannten Symptome. Bei vier Frauen waren diesbezüglich keine Angaben in den Akten vorzufinden.

Interessanterweise wurde bei den 15 Patientinnen, die auf Grund ihres Mammakarzinoms mit Tamoxifen behandelt wurden, nur bei 4 Frauen das Endometriumkarziom mit Hilfe der transvaginalen Sonographie diagnostiziert.

Bei der Analyse der Patientinnendaten fällt auf, dass das mittlere Lebensalter der Patientinnen, die sonographisch diagnostiziert wurden, mit 66,8 Jahren über dem Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs von 65,5 Jahren liegt.

Vergleicht man die Tumorstadien des Gesamtkollektivs mit denen, die durch die Sonographie erkannt wurden, wird deutlich, dass besonders prognostisch günstige Tumorstadien wie Ia mit 28,2% sowie Ib mit 53,8% vorlagen. Beim Gesamtkollektiv liegen die Stadien bei Ia mit 15,6% und Ib mit 48,7% der Fälle vor. In der Abb.3.18 sind die weiteren Tumorstadien wie Ic, IIa, IIb, IIIc sowie IVb der sonographisch festgestellten Endometriumkarzinome dargestellt.

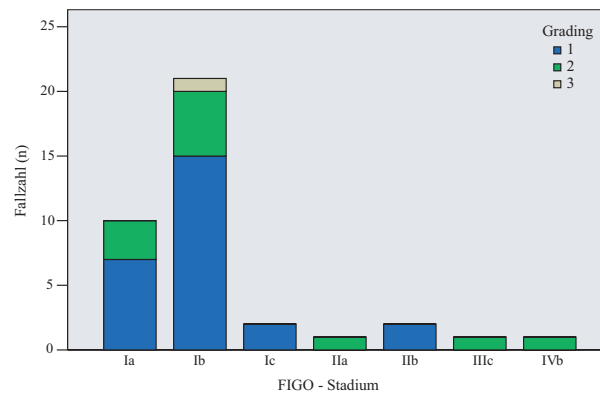


Abbildung 3.18: Tumorstadien (FIGO-Klassifikation) und Grading bei 38 Patientinnen mit Sonographie diagnostizierten Tumoren

Den weitaus größten Anteil mit 68,4% nahm der Differenzierungsgrad G1 ein. Das G2 Karzinom lag in 28,9% der Fälle vor. Der prognostisch ungünstige Differenzierungsgrad G3 trat nur in einem Fall auf.

Insgesamt wiesen 92,5% der erkrankten Frauen ein endometroides Adenokarzinom

oder eine der Unterformen auf. Nur eine Patientin war an einem serösen Adenokarzinom erkrankt.

Die Rezidivrate dieser Patientinnengruppe betrug 10%.

3.5.4 Lymphonodektomie

Eine Lymphknotenentnahme erfolgte bei 123 der operierten Patientinnen (24,5%). Dabei wurden im Schnitt je Patientin 16,5 Lymphknoten entfernt. In den meisten Fällen (98,4%) wurden pelvine Lymphknoten entnommen. Bei einem kleinen Anteil von fünf dieser Frauen kam es zusätzlich zu einer aortalen Lymphonodektomie. Bei zwei Patientinnen erfolgte ausschließlich Entnahme von aortalen Lymphknoten.

Bei der vorliegenden Analyse wiesen 18 (14,6%) Patientinnen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Die Abb. 3.19 zeigt die Häufigkeit von befallenen und freien Lymphknoten.

Es ist zu erkennen, dass besonders prognostisch ungünstige Stadien von diesem Lymphknotenbefall betroffen waren (siehe Abb.3.20). Im Stadium pT3b waren vier von sechs entnommenen Lymphknoten befallen (66,7%). Einen positiven Lymphknotenbefall gab es bei vier Frauen im Stadium pT3a von 19 lymphonodektomierten Frauen (21,1%). Insgesamt wurden 14 Frauen im Stadium pT2b Lymphknoten entnommen, wobei drei Frauen (21,4%) einen positiven Lymphonodalstatus zeigten. Im Stadium pT2a trat bei zwei von sieben lymphonodektomierten Frauen (28,6%) ein Lymphknotenbefall auf. Die Stadien pT1b und pT1c zeigten mit 30 bzw. 36 lymphonodektomierten Frauen, einen Lymphknotenbefall von 3,3% (eine Patientin) bzw. 11,1% (vier Patientinnen). Im Stadium pT1a wurden bei 11 Frauen Lymphknoten entnommen, die alle frei von Metastasen waren.

In gleicher Weise setzt sich beim Differenzierungsgrad diese Tendenz zu schlecht differenzierten Tumoren fort. Beim G1 Karzinom war von allen entnommenen Lymphknoten ein Anteil von 12,5%, von den G2 Tumoren waren von allen entnommenen Lymphknoten 16,1% der Fälle und bei den G3 Tumoren ein Anteil von 17,6% befallen.

Das durchschnittliche Alter der lymphonodektomierten Patientinnen betrug 63,5 Jahre. Vergleicht man dieses Kollektiv mit dem durchschnittlichen Alter der nicht lymphonodektomierten Patientinnen mit 66,1 Jahren, so fällt auf, dass bevorzugt bei jüngeren dieser zusätzliche Eingriff durchgeführt wurde.

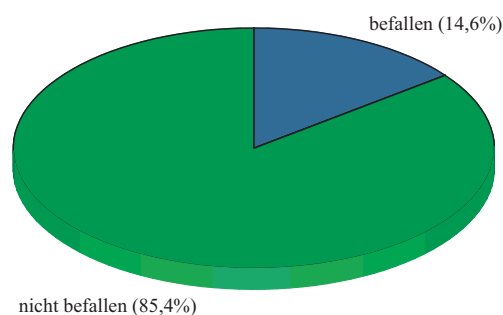


Abbildung 3.19: Lymphknotenbefall bei 123 Patientinnen mit entnommenen Lymphknoten

Die Entscheidung zur Durchführung einer Lymphonodektomie ist abhängig von verschiedenen prognostischen Faktoren. Dazu zählen die Histologie, das Tumorstadium, das Grading sowie das Alter der Patientin. Aus diesem Grund wird in diesem Abschnitt mit der TNM-Klassifikation und nicht mit der FIGO-Klassifikation gearbeitet, um die Ausbreitung des Primärtumors, als einem wichtigen prognostischen Faktor, besser darstellen zu können. Der Zusammenhang von Lymphonodektomie und den oben genannten prognostischen Faktoren soll im Folgenden beschrieben werden.

Im Gesamtkollektiv wurden drei Frauen (2,4%), die ein Plattenepithelkarzinom vorwiesen, mit einer Lymphknotenentnahme behandelt. Bei Patientinnen mit einem histologisch gesicherten muzinösen Adenokarzinom, wurde bei zwei Frauen (1,6%) eine Lymphonodektomie vorgenommen. Diesen folgte das seröse Adenokarzinom mit drei Fällen (2,4%). Bei dem histologisch am stärksten vertretenen endometrioiden Adenokarzinom und dessen Untergruppen wurde bei 115 Frauen (93,5%) eine Lymphonodektomie ausgeführt.

Die Häufigkeit der Lymphknotenentnahme stieg mit der Schwere des Differenzierungsgrades. So wurde bei 48 Frauen (39,7%) mit einem G1 Karzinom eine Lymphknotenentnahme durchgeführt. Mit einem G2 Karzinom erhielten 56 der Frauen (46,3%) eine Lymphonodektomie. Bei 17 weiteren Frauen (14%) mit einem G3 Karzinom wurde eine Lymphknotenentnahme vorgenommen.

Als letzter der aufgeführten prognostischen Faktoren ist das Tumorstadium nach der TNM Klassifikation zu nennen. Hier steigt die Häufigkeit zur Lymphonodektomie nicht so signifikant mit der Schwere des Tumorstadiums wie beim Differenzierungsgrad. Doch ist auch hier zu erkennen, dass tendenziell Tumorstadien mit schlechterer Prognose ausgewählt wurden. Am häufigsten wurde beim Tumorstadium pT1c in

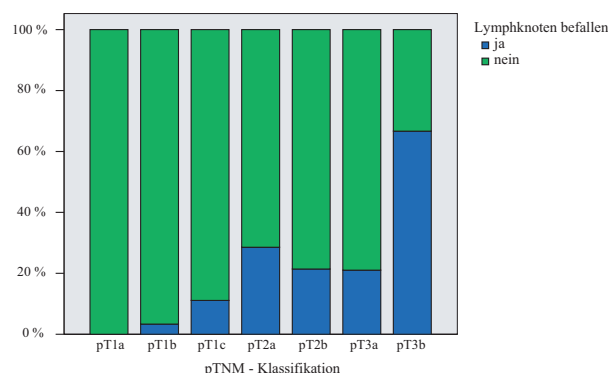


Abbildung 3.20: Tumorstadien (TNM-Klassifikation) der 123 entnommenen und der 18 befallenen Lymphknoten

29,3% der Fälle eine Lymphonodektomie durchgeführt. Das Stadium pT1b schließt sich mit 24,4% der Fälle an. Das Stadium pT3a folgt mit 15,4%, pT2b mit 11,4% der Fälle, pT1a mit 8,9% und das Stadium pT2a mit 5,7% der Fälle. Im Tumorstadium pT3b kam es bei 4,9% der Fälle zur Lymphonodektomie. In dem Stadium pT4a wurde keine Lymphknotenentnahme während der Operation durchgeführt. Die Abb. 3.20 zeigt den Zusammenhang zwischen Lymphknotenentnahme und Tumorstadium (TNM-Klassifikation).

Abschließend soll auf das gemeinsame Auftreten von Lymphknotenbefall und Angioinvasion eingegangen werden. So wiesen von den 18 befallenen Lymphknoten 10 gleichzeitig eine Angioinvasion auf (55,6%).

3.5.5 Angioinvasion

Die Invasion von Lymphgefäßen, kleinen Venen oder nicht näher differenzierten Gefäßen wird als Angioinvasion zusammengefaßt [7]. In diesem Kollektiv wurde bei 50 Frauen (9,9%) eine Angioinvasion diagnostiziert. Bezüglich der Verteilung dieses Prognosefaktors bei den Tumorstadien nach der FIGO-Klassifikation fällt auf, dass besonders prognostisch ungünstige Stadien von einer Angioinvasion betroffen sind. Im Stadium Ia war keine Angioinvasion vorzufinden, und in den Stadien Ib- IIIb gab es eine prozentuale Verteilung von 5,3%–29,7% der Fälle. Das Stadium IIIc wies mit 50% der Fälle den größten Anteil auf. Mit 45,5% der Fälle vertrat das Stadium IVb den zweitgrößten Anteil.

Beim Differenzierungsgrad gab es eine Steigerung der Verteilung vom gut differenzierten zum schlecht differenzierten Tumorgewebe hin. So war von allen G1 Tumoren

ein Anteil von 4,2% vertreten, von den gesamten G2 Tumoren ein Anteil von 16,8% und bei allen G3 Tumoren ein Anteil von 35,3% vertreten.

Von den insgesamt 50 Lymphbahn und/oder Gefäßeinbrüchen traten 14 Rezidive auf (28%). Eine postoperative Strahlentherapie erhielten 36 von den 50 Frauen mit Angioinvasion (72%).

3.5.6 Scheidenmanschette

In diesem Abschnitt sollen die Tumorstadien der FIGO Klassifikation der Patientinnen aufgeführt werden, bei denen eine Scheidenmanschette entfernt wurde. Insgesamt wurde bei 283 Patientinnen (56,3%) eine Scheidenmanschettenresektion durchgeführt. Im Stadium Ia wurde bei 57,7% der Fälle, im Stadium Ib bei 65,8% der Fälle und bei Ic in 58,8% der Fälle eine Scheidenmanschette entfernt. Diese Häufigkeit nimmt in den Stadien II - IV stetig ab. Hier liegen Anzahlen von 7,1% - 40% der Fälle vor.

Auch beim Differenzierungsgrad wurde eine Scheidenmanschettenresektion besonders bei prognostisch günstigen Fällen vorgenommen. So erhielten Tumoren mit einem Differenzierungsgrad G1 in 59,6% der Fälle eine Scheidenmanschettenresektion. Bei G2 Tumoren wurde in 34,6% der Fälle und bei G3 Tumoren in 5,7% der Fälle eine Scheidenmanschettenresektion durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter dieses Kollektivs betrug 64,4 Jahre und war damit jünger als das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs mit 65,4 Jahren.

Mit 61,7% der Fälle ließen sich mehr als die Hälfte der Frauen zu der Gruppe der $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ zählen.

Ein Rezidiv trat in diesem Kollektiv in 10,2% der Fälle auf.

3.5.7 Adjuvante Strahlentherapie

Bei diesem Patientinnenkollektiv handelt es sich um 35 Patientinnen, die postoperativ eine Strahlentherapie empfohlen bekommen haben, diese allerdings nicht durchgeführt wurde.

Diese Frauen liegen mit einem Altersdurchschnitt von 69,1 Jahren über dem gesamten Altersdurchschnitt von 65,5 Jahren. Die Abb. 3.21 zeigt die Häufigkeiten von empfohlener, erhaltener und keiner Strahlentherapie.

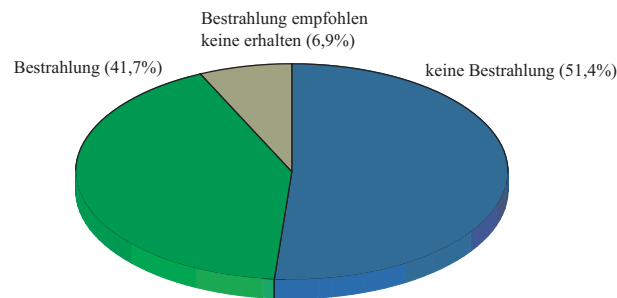


Abbildung 3.21: prozentualer Anteil der Patientinnen mit erhaltener, empfohlener und ohne postoperative Bestrahlung

Trotz der nicht durchgeführten postoperativen Strahlentherapie lag die Rezidivrate mit 11,4% der Fälle unter der des Gesamtkollektivs mit 12,9%.

Bei den Tumorstadien war das Stadium Ib mit 54,3% der Fälle am häufigsten vertreten, gefolgt vom Stadium IIIa mit 17,1%. In 14,3% der Fälle war das Stadium Ic vertreten. Die Stadien Ia, IIa, IIb, IIIb traten nur in 2,9%- 5,7% der Fälle auf.

Von den 35 Patientinnen wiesen alle ein endometrioides Adenokarzinom oder eine Unterformen auf.

Aus dem Kollektiv wiesen 57,1% den Differenzierungsgrad G1 auf. Ein G2 Karzinom war bei 31,4% der Fälle vorzufinden. In nur 11,4% der Fälle ist das G3 Karzinom vertreten.

3.6 Cox-Regressionsanalyse

Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse konnte die Aussagekraft der einzelnen Prognosefaktoren sowie einiger Therapiemaßnahmen evaluiert werden. Es ist unschwer zu erkennen, dass die Tumorstadien einen der wichtigsten Prognosefaktoren darstellen. Für die Berechnung der Cox-Regressionsanalyse wurde die TNM-Klassifikation verwendet. Im Vergleich zum Tumorstadium 1 (pT1a, pT1b, pT1c) ergab sich für das Stadium 2 (pT2a, pT2b) ein erhöhtes Sterberisiko um den Faktor 4,246. Für das Stadium 3 (pT3a, pT3b) stellte sich eine Risikoerhöhung um 9,230 und für das Stadium 4 (pT4a) um 11,528 dar, dies bei Signifikanzen zwischen $p=0,00000022$ und $p=0,0042$.

Auch der Differenzierungsgrad war ein bedeutender Prognosefaktor. So ergab sich im Vergleich zum Grading 1 für das Grading 3 eine Risikoerhöhung von 2,878 zu

sterben. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt dieser Wert zwischen 1,062 und 7,802.

Die Histologie bestätigte ebenfalls ihre Bedeutung als Prognosefaktor. So erhöhte sich bei nicht endometrioiden Adenokarzinomen gegenüber endometrioiden Adenokarzinomen das Risiko zu sterben um den Faktor 3,264, dies bei einer Signifikanz von $p=0.021$.

Weitere Faktoren der Multifaktoranalyse sowie die dazugehörigen Signifikanzen und Konfidenzintervalle (KI (95%)) können der Tabelle 3.2 entnommen werden.

		Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
		P-Wert	Faktor	KI (95%)	P-Wert	Faktor	KI (95%)
Tumorstadium	pT1	<0.001	-	-	<0.001	-	-
	pT2	0.001	4.25	[1.81; 9.94]	0.001	3.17	[1.58; 6.36]
	pT3	<0.001	9.23	[4.26; 20.0]	<0.001	4.86	[2.62; 9.05]
	pT4	0.004	11.5	[2.16; 61.5]	0.096	4.00	[0.78; 20.4]
Grading	1	0.104	-	-	0.013	-	-
	2	0.227	1.51	[0.78; 2.94]	0.060	1.66	[0.98; 2.82]
	3	0.038	2.88	[1.06; 7.80]	0.006	3.08	[1.39; 6.84]
Lymphknoten	nicht ent.	0.011	-	-	0.032	-	-
	befallen	0.689	1.21	[0.48; 3.03]	0.094	1.91	[0.90; 4.08]
	nicht bef.	0.005	0.27	[0.11; 0.67]	0.122	0.60	[0.31; 1.15]
Manschette	entn.	0.154	0.63	[0.33; 1.19]	0.194	0.72	[0.44; 1.18]
Histologie	nicht end.	0.021	3.26	[1.20; 8.90]	0.236	1.73	[0.70; 4.28]
Metastasen	vorh.	0.020	3.36	[1.21; 9.32]	0.004	4.07	[1.57; 10.5]

Tabelle 3.2: Cox-Regression alle Stadien

		Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
		P-Wert	Faktor	KI (95%)	P-Wert	Faktor	KI (95%)
Tumorstadium	Ia	0.279	-	-	0.196	-	-
	Ib	0.155	3.02	[0.66; 13.8]	0.118	2.78	[0.78; 9.21]
	Ic	0.120	4.34	[0.68; 27.6]	0.072	3.78	[0.89; 16.1]
Grading	1	0.050	-	-	0.030	-	-
	2	0.812	1.15	[0.36; 3.71]	0.103	1.86	[0.88; 3.94]
	3	0.015	7.51	[1.48; 38.2]	0.014	4.96	[1.38; 17.6]
Manschette	entn.	0.009	0.27	[0.11; 0.72]	0.024	0.46	[0.23; 0.90]
Bestrahlung	erh.	0.571	0.72	[0.23; 2.25]	0.929	1.04	[0.46; 2.36]

Tabelle 3.3: Cox-Regression Stadium 1

3.7 Analyse der Überlebensraten

Von besonderem Interesse ist die Analyse der Überlebenszeiten. Auf diese Weise können die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Prognosefaktoren und die verschiedenen Therapieformen dargestellt werden. Mit Hilfe der Kaplan–Meier Überlebenszeitverteilung wurde die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientinnenkollektives berechnet. In der Überlebenskurve wird gezeigt, nach welcher Zeit noch welcher Anteil an Patientinnen am Leben war. Patientinnen, die nicht über den gesamten Zeitraum von fünf Jahren beobachtet werden konnten oder diesen überlebten, gingen in die Analyse als zensierte Daten ein.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 53 Patientinnen (10,5%) tumorbedingt verstorben. 50 Frauen (9,9%) verstarben durch ein anderes, nicht tumorbedingtes Ereignis. Bei 41 Patientinnen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Das mittlere follow-up betrug 76,8 Monate.

3.7.1 Überlebensraten aller Patientinnen

Die Gesamtfünfjahresüberlebensrate beträgt für die operierten Patientinnen 87%. In der Abb. 3.22 ist diese Überlebenskurve dargestellt.

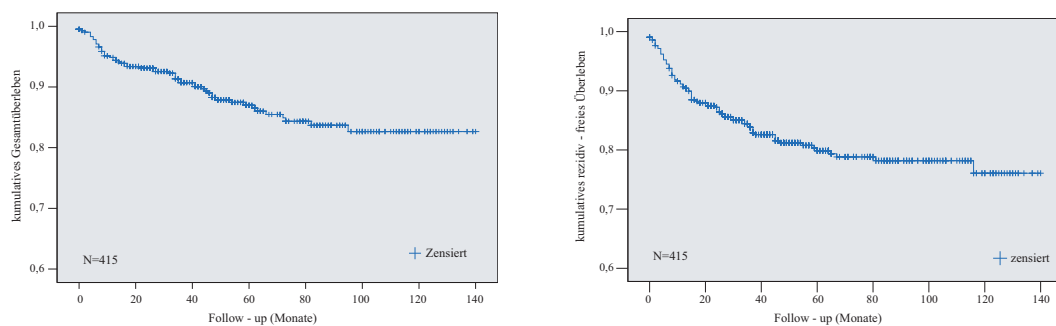


Abbildung 3.22: Gesamtüberlebenskurve (Abb.li., n=415) und rezidivfreie Überlebenskurve (Abb. re., n=423)

Die erkrankten Frauen hatten eine rezidivfreie Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 79,9%. Dies bedeutet, dass in 20,1% der Fälle eine Patientin innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Operation am Tumor verstorbt oder ein Rezidiv erleidet.

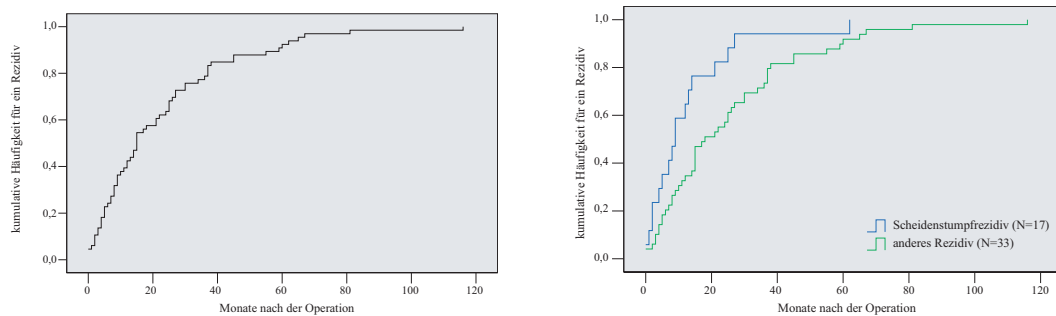


Abbildung 3.23: Zeit zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs für x Monate (li. für alle Patientinnen, re. getrennt nach Scheidenstumpfrezidiv)

3.7.2 Auftreten der Rezidive

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, in welchem Zeitraum die Rezidive nach der Operation auftraten. Beim betrachteten Kollektiv wurden die Rezidive im Schnitt nach 22,4 Monaten diagnostiziert. Nach 15 Monaten (Median) war bereits die Hälfte aller Rezidive vorhanden. Nach 24 Monaten traten bereits über 60% der Rezidive auf. In Abb. 3.23 wird erkenntlich, dass zu Beginn der Kurve ein starker Anstieg vorhanden ist. Dies bedeutet, dass in diesem Zeitraum die meisten Rezidive auftreten. Nach 40 Monaten nimmt der Anstieg der Kurve stark ab und sie verläuft mehr und mehr flacher.

In der vorliegenden Analyse ist auffällig, dass die Scheidenstumpfrezidive viel früher auftraten. Bereits die Hälfte der Lokalrezidive wurde nach neun Monaten festgestellt. Bei den Patientinnen, die kein Scheidenstumpfrezidiv entwickelten, wurde ihr Rezidiv im Schnitt nach 25,7 Monaten diagnostiziert. Hier trat die Hälfte der Rezidive in den ersten 18 Monaten auf. Dieser Zusammenhang ist im rechten Teil der Abb.3.23 dargestellt.

3.7.3 Rezidivüberlebensrate

In diesem Abschnitt sollen die Überlebensraten der Frauen gezeigt werden, bei denen ein Rezidiv diagnostiziert wurde. 15 Monate nach dem Diagnosezeitpunkt des Rezidivs sind bereits die Hälfte der Patientinnen verstorben. Hat eine Patientin diese 15 Monate überlebt, so sinkt ihre Überlebenskurve nur noch geringfügig ab. Im linken Teil der Abb. 3.24 ist diese Überlebensrate zu sehen. In der Abb.3.24 ist deutlich erkennbar, dass die Frauen mit einem Scheidenstumpfrezidiv mit einer Fünf-

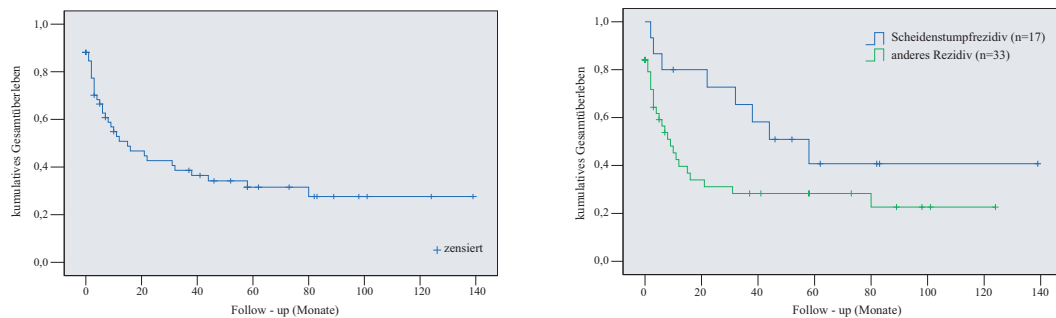


Abbildung 3.24: kummulative Gesamtüberleben nach dem Auftreten eines Rezidivs für x in Monate (li. für alle Patientinnen, re. getrennt nach Scheidenstumprezidiv)

jahresüberlebensrate von 40,7% eine bessere Überlebensrate vorwiesen, als Frauen mit einer Fernmetastase mit einer Überlebensrate von 28,3%. Die Patientinnen mit einem Scheidenstumprezidiv lebten noch durchschnittlich 73 Monate. Im Schnitt lebten die Frauen die kein Scheidenstumprezidiv hatten noch 37 Monate.

3.7.4 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO-Klassifikation)

Für die Berechnung der Gesamtfünfjahresüberlebensrate in den einzelnen Tumorstadien wurde die FIGO-Klassifikation verwendet.

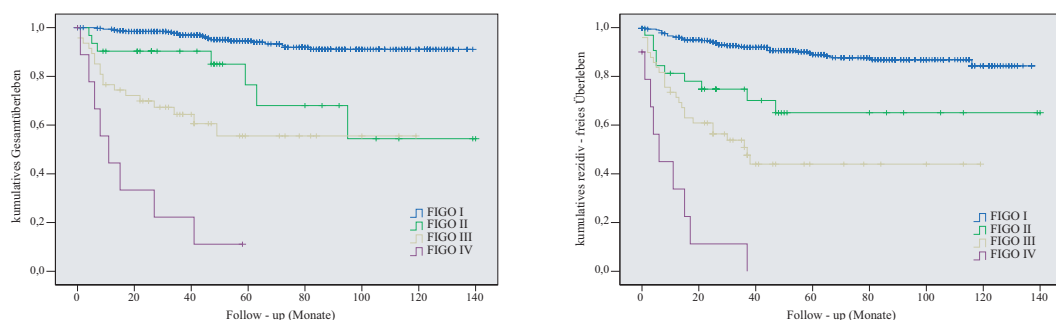


Abbildung 3.25: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 411) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 419 in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO-Klassifikation) für x in Monaten

Die in Abb. 3.25 vorgenommene Unterteilung der zusammengefassten FIGO-Tumorstadien zeigt deutlich die prognostischen Unterschiede. Das Tumorstadium I wies mit 94,6% die beste Gesamtüberlebensrate auf. Im Stadium II lebten nach fünf Jah-

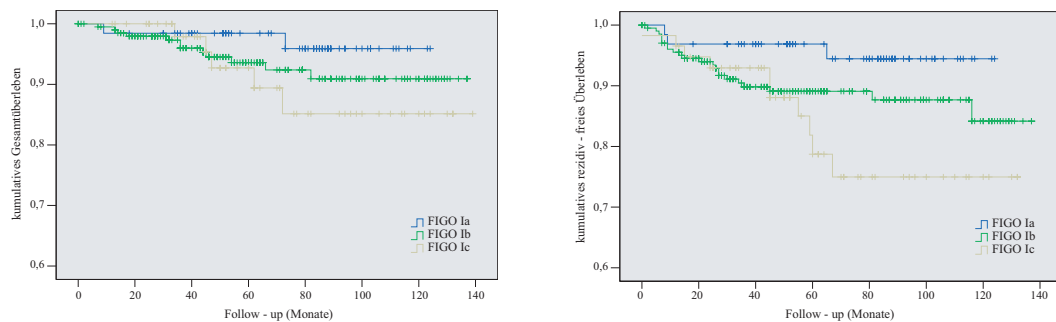


Abbildung 3.26: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n=323$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n=328$) in Abhängigkeit vom Tumorstadium I (FIGO-Klassifikation) für x in Monaten

ren 76,5% der Patientinnen und im Stadium III 55,5%. Im Stadium IV lebten nach fünf Jahren nur 11,1% der Frauen.

Die Abb. 3.25 zeigt jeweils das rezidivfreie Überleben der zusammengefaßten FIGO-Stadien. Hier lebten nach fünf Jahren im Stadium I 88,9% und im Stadium II lebten 65,1% der Patientinnen. Von Patientinnen im Stadium III lebten 44%. Im Stadium IV verstarben alle Frauen in den ersten fünf Jahren.

Durch die große Fallzahl von 323 Patientinnen, konnten das Stadium I in seine einzelnen Subklassen nochmals unterteilt und die einzelnen Überlebensraten errechnet werden. Die Überlebensraten des Stadiums I sind in der Abb. 3.26 dargestellt. So ergab sich eine Fünfjahresüberlebensrate für das Stadium Ia von 98,4%, für Ib 93,6% und für Ic 92,7%.

Bei der rezidivfreien Überlebensrate lebten nach fünf Jahren im Stadium Ia 96,9%, im Stadium Ib 89,1% und im Stadium Ic 78,7% der Frauen.

3.7.5 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Auch bezüglich des Differenzierungsgrades sinkt die Gesamtüberlebensrate mit Abnahme der Differenzierung des Endometriums, siehe Abb. 3.27. Für das Überleben bedeutet es, dass nach fünf Jahren 95,5% der Frauen mit einem G1 Karzinom lebten. Von Frauen mit einem G2 Karzinom lebten 86% und von denjenigen mit einem G3 Karzinom lebten 69,2%.

Anschließend wird in Abb.3.27 das rezidivfreie Überleben der einzelnen Differenzie-

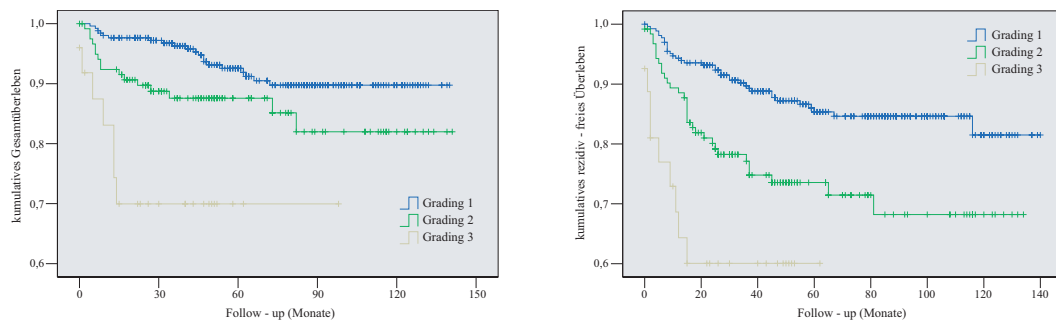


Abbildung 3.27: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n = 409$ und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n = 417$) in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad für x in Monaten

rungsgrade gezeigt. Hier betrug die Fünfjahresüberlebensrate im Grading 1 85,4%, im Grading 2 73,6% und im Grading 3 60%.

3.7.6 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie

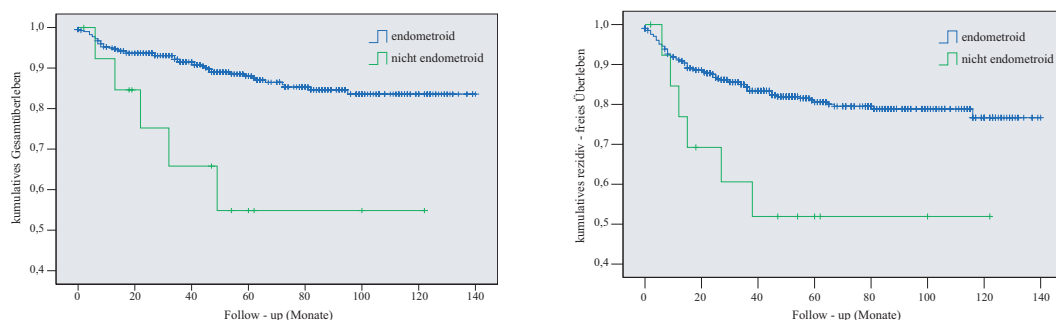


Abbildung 3.28: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n = 415$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n = 423$) in Abhängigkeit von der Histologie (endometroid, nicht endometroid) für x in Monate

Bei der vorliegenden Analyse wurde innerhalb der Histologie zwischen endometroiden und nicht endometroiden Endometriumkarzinomen unterschieden. In die Gruppe der endometroiden Adenokarzinome werden auch die Untergruppen mit plattenepithelialen Anteilen oder villoglandulären Anteilen usw. gezählt. Der Gruppe der nicht endometroiden Endometriumkarzinome wurden die serösen und muzinösen Adenokarzinome sowie die Plattenepithelkarzinome zugeordnet.

Nach fünf Jahren lebten 88% der Frauen, die ein endometroides Adenokarzinom vorwiesen. Bei den nicht endometroiden Endometriumkarzinomen lebten 54,8% der

Frauen. In Abb. 3.28 sind diese Überlebensraten dargestellt.

Abb. 3.28 zeigt die rezidivfreien Überlebenskurven. Hierbei lebten nach fünf Jahren 80,8% der Frauen mit endometroiden Adenokarzinomen und 51,9% der Frauen mit nicht endometroiden Endometriumkarzinomen.

3.7.7 Überlebensraten in Abhängigkeit von abdominaler oder vaginaler Hysterektomie

Im Folgenden soll untersucht werden, ob Patientinnen, die eine abdominale Hysterektomie erhalten haben, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit vorwiesen als Frauen mit vaginaler Hysterektomie. Für die Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie betrug das Gesamtüberleben 85,4%. Bei den 45 Patientinnen, bei denen eine vaginale Hysterektomie durchgeführt wurde, traten keine tumorbedingten Todesfälle auf.

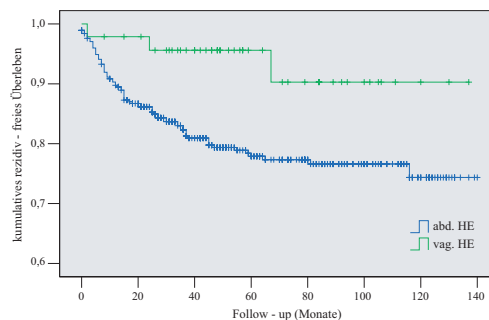


Abbildung 3.29: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (vaginale oder abdominale Hysterektomie) für x in Monaten

Die Abb. 3.29 zeigt die jeweilige rezidivfreie Überlebenskurve. Nach fünf Jahren waren 77,9% der abdominal operierten Patientinnen am Leben und 95,6% der Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie.

3.7.8 Überlebensraten in Abhängigkeit von einer Scheidenmanschettenresektion

Betrachtet man nun die in Abb. 3.30 dargestellten Gesamtüberlebenskurven der Patientinnen, die eine Scheidenmanschette erhielten, mit denen die keine erhielten, so ergaben sich folgende Zahlenwerte. Für die Frauen, die eine Scheidenmanschet-

te erhielten, errechnete sich ein Gesamtüberleben von 92%. Demgegenüber war ein Fünfjahresüberleben von 80,8% für jene Frauen vorzufinden, die keine Scheidenmanschette erhielten.

Beim rezidivfreien Überleben lebten nach fünf Jahren 85,6% der Frauen mit Scheidenmanschette. Bei den Frauen ohne Scheidenmanschette lebten 72,2% der Patientinnen. Diese Überlebenskurven sind in der Abb. 3.30 dargestellt.

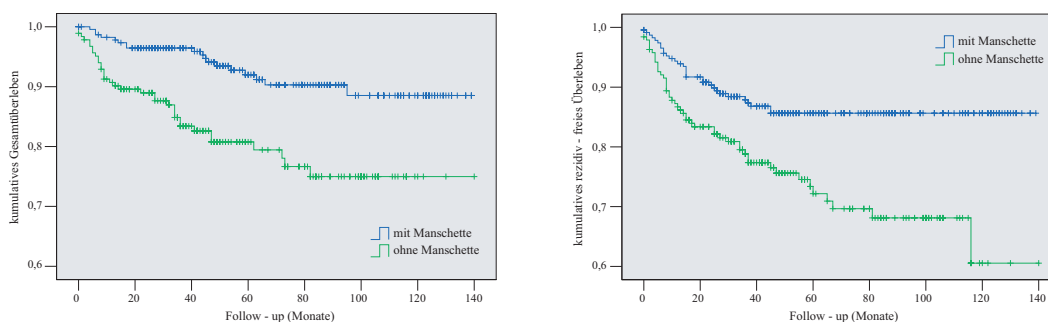


Abbildung 3.30: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n = 415$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n = 423$) in Abhängigkeit von einer Scheidenmanschettenresektion für x in Monaten

3.7.9 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Betrachtet man die Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall zeigt sich in Abb.3.31 ein signifikanter Verteilungsunterschied. Von den Frauen mit einem positiven Lymphnodalstatus überlebten 39,3% der Frauen. Nach fünf Jahren lebten 91,7% der Patientinnen, die keinen Lymphknotenbefall vorwiesen.

Auch beim rezidivfreien Überleben zeigt sich in Abb. 3.31 der deutliche Unterschied hinsichtlich dieses Prognosefaktors. Bei den Patientinnen mit befallenen Lymphknoten überlebten rezidivfrei 10% der Frauen die fünf Jahre. Ohne Lymphknotenbefall überlebten rezidivfrei 83,1% der Patientinnen diesen Zeitraum.

3.7.10 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphbahneinbruch

Die in Abb. 3.32 vorgenommene Unterteilung zwischen vorhandenem und fehlendem Lymphbahneinbruch zeigt ebenfalls die prognostischen Unterschiede. So tritt bei ei-

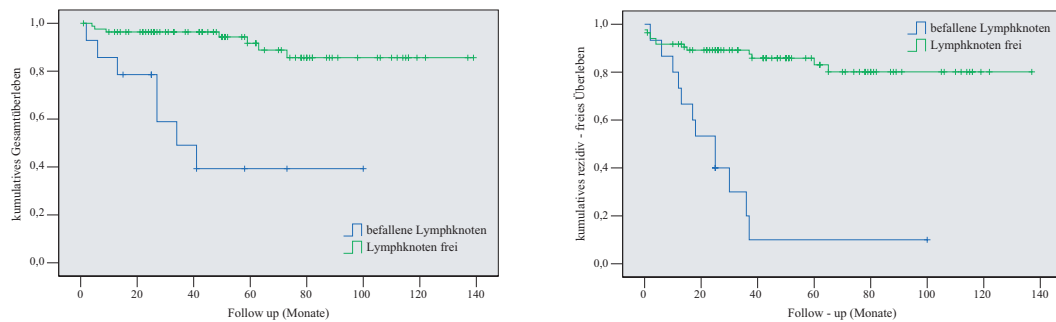


Abbildung 3.31: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n = 98$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n = 100$) in Abhängigkeit vom Befall der Lymphknoten für x in Monaten

Bei einem Lymphbahneinbruch eine Gesamtüberlebensrate von 75,8% und beim rezidivfreien Überleben eine Überlebensrate von 51% auf. Bei keinem Lymphbahneinbruch liegt ein Überleben von 88,2% und ein rezidivfreies Überleben von 82,7% vor.

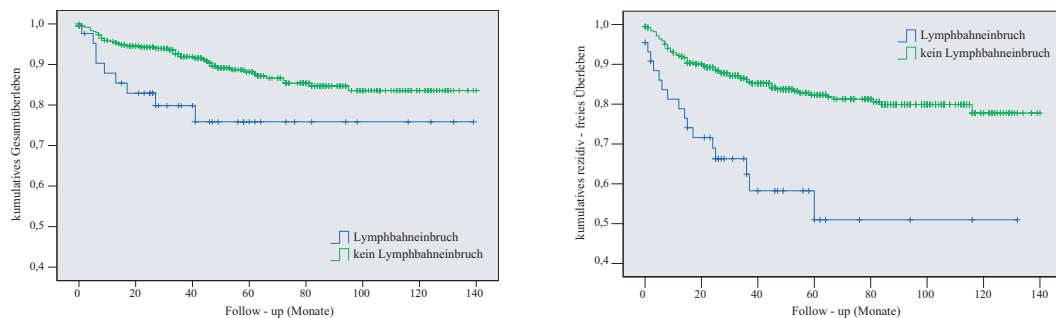


Abbildung 3.32: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n = 415$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n = 423$) in Abhängigkeit vom Lymphbahneinbruch für x in Monaten

3.7.11 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Bestrahlung

Im Folgenden soll untersucht werden, ob eine postoperative Bestrahlung zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt. Abb. 3.33 zeigt die Überlebenskurven der postoperativ bestrahlten Patientinnen mit einer Gesamtüberlebensrate von 82,8% und mit keiner adjuvanten Bestrahlung mit einer Rate von 89,9%. Anschließend ist das rezidivfreie Überleben in der Abb. 3.33 dargestellt. Hier lebten nach fünf Jahren 71,2% der postoperativ bestrahlten Frauen und 86,3% der Frauen ohne Bestrahlung. Schlüsselt man die Gesamtüberlebensraten bei den FIGO– Stadien im Einzelnen auf,

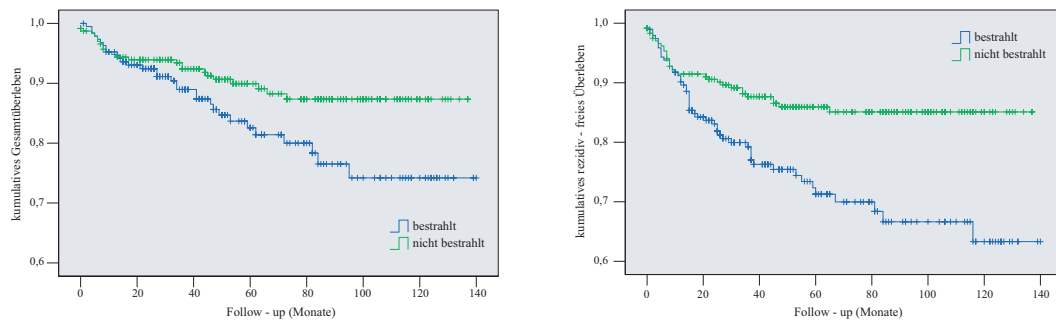


Abbildung 3.33: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., $n=415$) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., $n=423$) in Abhängigkeit von der Bestrahlung für x in Monaten

ergibt sich folgendes Bild. Im Stadium I lebten nach fünf Jahren noch 94,2% der bestrahlten Patientinnen versus 94,7% der nicht bestrahlten Frauen. Beim Stadium II wurde folgendes Ergebnis errechnet: 80,2% bestrahlte Frauen versus 68,6% nicht bestrahlte Patientinnen. Im Stadium III lebten nach fünf Jahren von den bestrahlten Frauen noch 52% im Gegensatz zu 57% nicht bestrahlte Frauen. Im Stadium IV überlebte keine der nicht bestrahlten Patientinnen die fünf Jahre, jedoch 16,7% der Frauen mit einer Strahlentherapie überlebten die fünf Jahre. Insbesondere die Ergebnisse des Stadiums III sollten unter dem Aspekt betrachtet werden, dass besonders prognostisch ungünstige Stadien wie beispielsweise das Stadium IIIc eine Strahlentherapie erhielten. Aus diesem Grunde muss die Aussage dieser Ergebnisse kritisch betrachtet werden.

3.7.12 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Metastasierung

Abschließend wird in Abb. 3.34 verdeutlicht, dass eine Patientin, die bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung entwickelt hat, die nächsten fünf Jahre wahrscheinlich nicht überleben wird. Hier liegt eine Fünfjahresüberlebensrate von 12,5% vor.

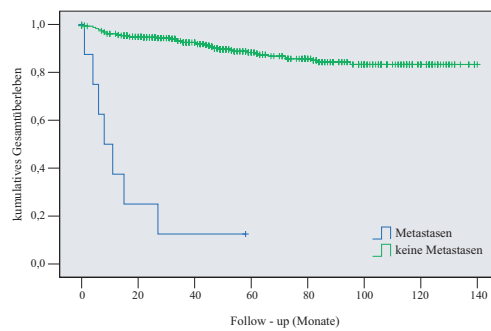


Abbildung 3.34: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Metastasierungsgrad für x in Monaten

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Anamnestische Daten

4.1.1 Alter

In der vorliegenden Arbeit konnte in Übereinstimmung mit der Fachliteratur gezeigt werden, dass sich das Endometriumkarzinom überwiegend bei alten und älteren Frauen entwickelt [49]. So sind Frauen in der Mehrzahl der Fälle in der Postmenopause von diesem Karzinom betroffen. Ein Endometriumkarzinom wurde bei Patientinnen im Alter zwischen 31 und 90 Jahren erstmalig festgestellt. Das errechnete Durchschnittsalter von 65,5 Jahren in der Gesamtgruppe deckt sich mit den Angaben aktueller Veröffentlichungen [4], [9], [18], [28], [32], [48], [50]. In der Postmenopause befanden sich 86,7% der Frauen. Demgegenüber waren nur 9,5% prämenopausale Frauen betroffen. Eine ähnliche Verteilung lässt sich auch in folgenden Artikeln [32], [49] finden: 70-80% postmenopausale, 10-15% perimenopausal, 5% prämenopausale Patientinnen. Das Endometriumkarzinom tritt allerdings auch bei jüngeren Frauen auf. Insgesamt fanden sich aber lediglich 3 Patientinnen (0,6%), die nicht älter als 40 Jahre und 31 Frauen (6,2%), die nicht älter als 50 Jahre waren. Dies liegt weit unter den Daten in der Literatur: 2,1-5% bei unter 40-jährigen [9], [32], [48], [49].

4.1.2 Konstitutionelle Faktoren

Der oft zitierte und seit langem bekannte Risikofaktor der Adipositas konnte auch in diesem Kollektiv bestätigt werden [9], [13], [15]. So errechnete sich bei den 503 Patientinnen ein mittlerer BMI von $29,5 \text{ kg/m}^2$. Dieser Wert liegt deutlich über dem Normalintervall eines BMI von $20\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$. In der Studie von Hagen et al. wiesen 159 Korpuskarzinompatientinnen ein durchschnittliches Körpergewicht von $71,9 \text{ kg}$ bei einer Durchschnittsgröße von $1,63 \text{ cm}$ auf [22]. In der vorliegenden Studie lag ein Durchschnittskörpergewicht von 78 kg bei einer Durchschnittskörpergröße von $1,62 \text{ cm}$ vor. Vergleiche zwischen dem BMI dieses Kollektivs und dem BMI von Frauen diesen Alters in der Bundesrepublik konnten auf Grund fehlender Angaben in der Literatur nicht vorgenommen werden. Bei Helfer et al. wird allerdings beschrieben, dass das Endometriumkarzinom durch seine Pathogenese das Malignom ist, das den engsten Zusammenhang mit der Adipositas aufweist [26]. Dieses gehäufte Vorkommen erklärt sich durch die gesteigerte Umwandlung von adrenalem Androstendion zu Estron im Fettgewebe, durch eine erhöhte adrenale und ovarielle Sekretion von Androgenen, sowie durch eine verhinderte Produktion des Sexual-Hormon-Binding-Globulins. Der endogene Estrogenspiegel steigt und führt zu einer malignen Umwandlung des Endometriums [5], [26]. Die Dominanz des histologisch endometroiden Adenokarzinoms bei adipösen Frauen, wie sie in der Literatur [26] beschrieben wird, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Denn beim Gesamtkollektiv liegt eine Rate von 95% zu diesem histologischen Typ vor. Bei den 196 adipösen Frauen tritt dieses endometroide Adenokarzinom in $94,4\%$ der Fälle auf.

Die Adipositas und das Endometriumkarzinom scheinen in enger Verbindung zu stehen. So ist die höhere Inzidenz in den Industrieländern gegenüber den Entwicklungsländern durch diesen lebensstilbedingten Faktor zu erklären [18]. Um die Erkrankungshäufigkeit des Endometriumkarzinoms weiter zu senken, sollte als eine präventivmedizinische Aufgabe die Gewichtsreduktion und die diesbezügliche Aufklärung der Frauen vorgenommen werden.

Als Prognosefaktor hat der BMI im analysierten Kollektiv keinen Einfluss auf das Sterberisiko.

4.1.3 Begleiterkrankungen

Hinsichtlich der Vorerkrankungen lag bei 26% der Patientinnen ein Diabetes mellitus vor. In der Literatur wird eine Rate von $11\text{-}45\%$ Diabeteserkrankungen bei Frauen

mit Endometriumkarzinom angegeben [22], [25], [52]. Allerdings ließen sich keine aktuellen vergleichbaren Werte von Diabeteserkrankungen von Frauen in diesem Altersbereich für die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik finden. Somit konnte keine Aussage darüber getroffen werden, ob dieses Kollektiv mit seinem Diabetesanteil über, im Normbereich oder unter den Werten der Bundesbevölkerung liegt. Es kann festgehalten werden, dass sowohl das Endometriumkarzinom als auch der Diabetes mellitus beides Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters sind. Somit kann das häufige Vorkommen der Zuckerkrankheit bei diesen Frauen auch mit dem Alter der Patientinnen zusammenhängen [22]. Der Prozentsatz eines Diabetes mellitus ist beim Endometriumkarzinom mit 12,7% deutlich höher als bei anderen gynäkologisch onkologischen Erkrankungen, wie beispielsweise beim Zervixkarzinom mit 2,6% oder beim Ovarialkarzinom mit 1,6% [49].

Beachtung finden sollte auch die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 54,3% am Kollektiv. Diese Werte sind vergleichbar mit der Literatur [52], in der eine Hypertonie bei Endometriumkarzinompatientinnen mit einer Häufigkeit von 25-60% auftritt. In der Arbeit von Held et al. wird eine Hypertoniehäufigkeit bei Frauen mit Endometriumkarzinom von 48,9% beschrieben [25]. Hagen et al. berichtet in seiner Arbeit sogar über einen Hypertonieanteil von 76,8%, [22]. Obwohl die Hypertonie gehäuft bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom auftritt, konnte bis jetzt keine statistisch gesicherte Beziehung zum Endometriumkarzinom gefunden werden [8], [13], [49]. Betrachtet man abschließend Karzinomträgerinnen bei denen gleichzeitig eine Hypertonie, ein Diabetes mellitus und eine Adipositas auftraten, so lassen sich in der Studie von Hagen et al. 16,9% Fälle finden [22]. In der vorliegenden Arbeit war bei 12,8% der Frauen die Kombination aller drei Erkrankungen zu finden.

Im Rahmen der Krebsvorsorge sollte die klassische Trias der Adipositas, des Diabetes mellitus und der Hypertonie bei Frauen im karzinomgefährdeten Alter als Risikofaktor für dieses Malignom angesehen werden.

Eine besondere statistische Häufung anderer Vorerkrankungen konnte in diesem Kollektiv nicht gefunden werden.

4.2 Prognosefaktoren

4.2.1 FIGO–Klassifikation

Betrachtet man die Stadienverteilung des Endometriumkarzinoms nach der FIGO–Klassifikation, wird die Dominanz des Stadiums I (Ia, Ib, Ic) mit 78% offensichtlich. Dies stimmt mit den Daten aus anderen Publikationen überein [11], [13], [32], [49], [50]. In diesen Veröffentlichungen liegt die Häufigkeit dieses Stadiums zwischen 61% und 77%. Damit ist in Rostock das Stadium I häufiger vertreten. Dies lässt auf eine gute Früherkennung schließen und zeigt, dass die postmenopausale Blutung als wichtigstes Symptom des Endometriumkarzinoms ernst genommen wird. Am zweithäufigsten trat das Stadium III (IIIa, IIIb, IIIc) mit 11,6% auf. Auch diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben der Fachliteratur überein [11], [13], [32], [49], [50]. Leichte Abweichungen waren im Stadium II (IIa, IIb) zu finden. Zahlreiche Autoren sprechen von einem Auftreten dieses Stadiums zwischen 10-14%, [11], [13], [32], [49], [50]. Im vorliegenden Kollektiv war es nur mit 7,6% vertreten. Das Stadium IV (IVa, IVb) hatte eine Präsenz von 2,8% und war so mit den aktuellen Veröffentlichungen vergleichbar [11], [13], [32], [49], [50].

Auch bezüglich der Gesamtfünfjahresüberlebensrate stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Analysen anderer Autoren überein [7], [11], [32], [49]. So lebten nach fünf Jahren im Stadium I noch 94,6% der erkrankten Frauen, im Stadium II noch 76,5% und im Stadium III noch 55,5%. Patientinnen, bei denen das Stadium IV diagnostiziert wurde, überlebten die fünf Jahre mit 11,1%.

Die vorliegende Studie bekräftigt die Bedeutung des Tumorstadiums als den weitaus wichtigsten Prognosefaktor für das Endometriumkarzinom und steht damit in Einklang mit der Literatur [1], [6], [7], [38], [39]. So ergibt sich im Vergleich zum Stadium I für das Stadium II ein erhöhtes Sterberisiko um den Faktor 4,24. Für das Stadium III ergibt sich eine Risikoerhöhung von 9,23 und für das Stadium IV ein Wert von 11,52.

4.2.2 Histologie

Die Mehrzahl aller untersuchten Endometriumkarzinome gehört mit 84,3% der Fälle histopathologisch dem reinen endometroiden Karzinomtyp an. Dies steht in Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren [8], [13], [32], [34]. Doch muss

darauf hingewiesen werden, dass in die Gruppe der endometrioiden Adenokarzinome seit 2005 noch weitere Untergruppen einbezogen werden. Betrachtet man nun die Verteilung der Histologie im Gesamtkollektiv, so ergibt sich für diese umfangreiche histologische Gruppe ein Anteil von 95%. Durch diese erst vor kurzem durchgeführte Veränderung konnten noch keine Vergleichswerte in der Fachliteratur gefunden werden. Der Anteil vom muzinösen Adenokarzinom mit drei Fällen (0,6%), vom serösen Adenokarzinom mit neun Fällen (1,8%) und dem Plattenepithelkarzinom mit vier Fällen (0,8%) deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungskollektiven. Die Gruppe des Klarzellkarzinoms mit einem generellen Anteil von $< 5\%$ ist in diesem Kollektiv nicht vertreten [8], [13], [32], [34].

Bei der Untersuchung der histologischen Typen zeigt sich auch bei diesem Krankengut die Dominanz des endometrioiden Adenokarzinoms mit seinen Untergruppen bei den prämenopausalen Frauen. Alle 16 nicht endometrioiden Adenokarzinome traten ausschließlich bei den postmenopausalen Frauen auf. Diese Verteilung entspricht den Angaben der Fachliteratur [7], [16], [47].

Auch die Aussagen von Ackermann et al. und Riede et al., dass die Histologie einen Anteil an der Prognose ausmacht, konnte in diesem Kollektiv bestätigt werden, denn nicht endometroide Adenokarzinome haben gegenüber endometrioiden Adenokarzinomen einen Risikofaktor von 3,26 zu sterben bei einer Signifikanz von $p=0,021$, [1], [45].

4.2.3 Differenzierungsgrad

In dieser Arbeit war der Hauptanteil der Karzinome hochdifferenziertes Tumorgewebe (G1) mit einem Anteil von 62,7% am Gesamtkollektiv. Insgesamt wurde bei 30,3% der Frauen ein mittelgradig differenziertes Tumorgewebe (G2) diagnostiziert. Ein schlecht differenziertes Gewebe (G3) trat nur bei 6,9% der Patientinnen auf. Diese Verteilungen des Differenzierungsgrades sind vergleichbar mit den Angaben von Sevin et al. und Hachisuga et al., [51], [31]. Bei der vorliegenden Erhebung ist auffällig, dass bei der Gesamtfünfjahresüberlebensrate alle Differenzierungsgrade des Kollektivs mit $G1= 95,5\%$, $G2= 86\%$ und $G3= 69,2\%$ besser abschnitten, als es bei Kaufmann et al. und Baltzer et al. beschrieben wird [8], [32]. So lebten bei Kaufmann et al. nach fünf Jahren 83% der Frauen mit einem G1 Karzinom, 73% der Frauen mit einem G2 Karzinom und 44% der Frauen mit einem G3 Karzinom [32]. Eine mögliche Ursache für diese Abweichung wäre, dass im vorliegenden Kollektiv

nicht bei allen Patientinnen eine Todesursache angegeben war, sodass die genaue Anzahl von Frauen, die an diesem Karzinom verstarben, nicht berechnet werden konnte.

In der Literatur wird das Tumorgrading als ein entscheidender Prognosefaktor beschrieben [9], [32], [31]. Auch in dieser Analyse konnte diese Aussage bestätigt werden. So besteht bei einem G2 Tumor gegenüber einem G1 Tumor ein 1,5 faches Risiko zu sterben. Allerdings ist dies bei einer Signifikanz von $p=0,227$ kritisch zu betrachten. Beim Differenzierungsgrad G3 hingegen ist, bei einer Signifikanz von $p=0,038$, das Risiko zu sterben gegenüber einem G1 Tumor um 2,878 erhöht.

4.2.4 Lymphknotenbefall

Ein Lymphknotenbefall fand sich im vorliegenden Kollektiv bei genau 18 Patientinnen. Das sind 3,6% des Gesamtkollektivs bzw. 14,6% der lymphonodektomierten Frauen. Dieser Wert liegt niedriger als Vergleichswerte [21]. Die Häufigkeit des Befalls pelviner und paraaortaler Lymphknoten ist von etlichen Faktoren abhängig. Dazu lassen sich beispielsweise das Tumorstadium, das Grading, die Angioinvasion sowie die Histologie zählen [7], [8], [9]. Im Stadium 1 (pT1a, pT1b, pT1c) wurden 77 Frauen Lymphknoten entnommen, von denen fünf einen positiven Lymphonodalstatus zeigten. Beim Stadium 2 (pT2a, pT2b) wiesen fünf von 21 lymphonodektomierten Frauen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Innerhalb des Stadiums 3 (pT3a, pT3b) waren es acht von 25 Frauen mit einem positiven Lymphonodalstatus. So lässt sich erkennen, dass ein positiver Lymphonodalstatus mit 6,5% wie im Stadium pT1, mit 23,8% wie im Stadium pT2 und mit 32% der Fälle wie im Stadium pT3 im fortgeschrittenen Tumorstadium stetig zunimmt. Mit diesem Ergebnis konnte eine Korrelation zwischen fortgeschrittenem Tumorstadium und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung verifiziert werden. Dieser Zusammenhang sowie vergleichbare Werte sind in der Literatur zu finden [7], [8], [49]. Da im Stadium pT1a keine und im zahlenmäßig am stärksten vertretenen Stadium pT1b nur eine Lymphknotenmetastase diagnostiziert wurde, ist eine standardmäßige Entfernung der Lymphknoten in den Stadien pT1a und pT1b anhand der vorliegenden Daten nicht zu empfehlen. In diesen Tumorstadien sollte eine Lymphonodektomie den Ausnahmefällen vorbehalten bleiben (schlechtes Grading, ungünstiger histologischer Typ).

Die meisten Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen wiesen ein gering oder mäßig

differenziertes Tumorgewebe auf. Allerdings ist die Korrelation zu den G3 Tumoren bei diesem Kollektiv nicht so ausgeprägt, wie es bei Baltzer et al. und Schmidt-Matthiesen beschrieben wird [8], [49]. Die Analyse ergibt folgendes Bild: G1 Tumoren mit einem Anteil von 12,5%, G2 Tumoren mit 16,1% und G3 Tumoren mit einem Anteil von 17,6% von 123 entnommenen Lymphknoten. Doch kann sicherlich weiterhin von einem Zusammenhang zwischen schlecht differenziertem Gewebe und dem Vorkommen von Lymphknotenmetastasen gesprochen werden. Dieser Aspekt konnte in diesem Kollektiv sicherlich durch die geringe Fallzahl von G3 Tumoren nicht stärker unterstrichen werden.

Eine schlüssige Korrelation zwischen Lymphknotenmetastasen und bestimmten Histologien konnte nicht erbracht werden, wobei hier wiederum die zu geringen Fallzahlen aussagelimitierend sind. Insbesondere beim serösen Adenokarzinom und beim klarzelligen Karzinom sind derartige Zusammenhänge häufiger beobachtet worden [3], [8], [49]. Bei diesem Kollektiv traten bei den befallenen Lymphknoten zwei seröse Adenokarzinome, ein muzinöses Adenokarzinom sowie 15 endometroide Adenokarzinome auf.

Eine Lymphangiosis, also ein Befall der Lymphgefäße mit Tumorgewebe, konnte in zehn Fällen nachgewiesen werden. Das ist ein Anteil von 55,6% der befallenen Lymphknoten. Dieser Zusammenhang zwischen Lymphangiosis und Lymphknotenbefall wird auch in der Literatur [1], [9] als bedeutend beschrieben. In einer weiteren Studie wird dieser Zusammenhang so stark hervorgehoben, dass weder der histologische Grad noch die Invasionstiefe eine Rolle spielen, sondern lediglich der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen mit einem pelvinen Lymphknotenbefall korreliert [14].

Bezüglich der postoperativen Behandlung wurden von den 18 Frauen mit befallenen Lymphknoten 16 nach dem operativen Eingriff bestrahlt. Zwei Frauen erhielten keine adjuvante Strahlentherapie, sondern eine Chemo- und Hormontherapie. Bei den 105 Frauen mit negativem Lymphknotenbefund wurde bei 69 Frauen eine Bestrahlung durchgeführt. Die anderen 36 Patientinnen erhielten keine weitere Therapie. Die postoperative Bestrahlung bei negativem Lymphknotenbefund wird bei den Autoren kontrovers diskutiert. Balter et al. und Bender et al. berichten, dass auf eine adjuvante Bestrahlung bei nodal negativem High-Risk-Tumor verzichtet werden kann [8], [9]. Pötter et al. schreibt, dass es noch unklar ist, ob auf postoperative Bestrahlung bei negativem Lymphknotenstatus verzichtet werden darf [44]. Untersucht man das vorliegende Kollektiv auf Rezidive bei Frauen mit negativem Lymphknotenbefund nach Bestrahlung und ohne Bestrahlung fällt folgendes auf. Von den 69 postoperativ

bestrahlten Frauen wiesen neun Frauen (13%) ein Rezidiv auf. Bei drei Frauen wurde ein Scheidenstumpfrezidiv und bei vier Frauen eine Fernmetastase diagnostiziert. Bei den anderen beiden Frauen konnten keine Angaben zur Lokalisation des Rezidivs in den Krankenblättern gefunden werden, sondern nur das Rezidivdatum. Die 36 Frauen, die keine Bestrahlung erhielten, entwickelten in vier Fällen (11,1%) ein Rezidiv. Bei diesen Frauen wurde bei zwei Frauen ein Scheidenstumpfrezidiv und bei zwei Frauen eine Fernmetastase festgestellt. Damit trat bei den Frauen ohne Bestrahlung keine höhere Rezidivrate auf. Diese Zahlen sind jedoch nicht uneingeschränkt interpretierbar, da die Entscheidung zur Bestrahlung noch von weiteren Risikofaktoren (Stadium, Grading, Histologie) abhängig war.

In der Literatur herrscht Einigkeit, dass ein Lymphknotenbefall einen starken Einfluss auf das Überleben hat. Diese Aussage bestätigte sich auch in der vorliegenden Analyse. Eine Gesamtfünfjahresüberlebensrate von befallenen Lymphknoten mit 39,3% stehen einem Überleben von 91,7% bei nicht befallenen Lymphknoten gegenüber. Diese Werte sind mit den Werten der Fachliteratur vergleichbar [1], [6], [21], [32], [33].

4.2.5 Lymphknotenentnahme

Bei insgesamt 123 Patientinnen (24,5%) dieser Arbeit wurde eine histopathologische Untersuchung der Lymphknoten vorgenommen. Dieser Wert liegt unter den Angaben von Deppe et al., die einen Anteil von 30% an Lymphonodektomien bei Frauen mit Endometriumkarzinom nannten [14]. In diesem Artikel wird der Anteil von 30% als zu wenig erachtet. Als mögliche Ursachen für diese geringe Menge an Lymphonodektomien werden mangelnde operative Erfahrung der Ärzte, besonders in den peripheren Häusern, sowie das Fehlen von Daten, die eine Lymphknotenentnahme unterstützen, angegeben [14]. Eine große Zahl von Autoren fordert bei High-Risk-Tumoren eine Lymphonodektomie durch erfahrene Operateure durchzuführen. Damit kann eine gezielte Prognose erhalten, eine optimale Therapieplanung durchgeführt sowie der positive therapeutische Effekt der Lymphknotenentnahme ausgenutzt werden [8], [9], [32], [33], [35]. Eine befürchtete Erhöhung der Morbidität sowie der Mortalität durch die Lymphonodektomie kann durch zahlreiche Autoren [6], [14], [32], [40] nicht bestätigt werden. Aydeniz et al. vertritt die Meinung, dass die Morbidität der pelvinen Lymphonodektomie so gering ist, dass selbst Frauen mit Low-Risk-Tumoren eine Lymphonodektomie als Standard erhalten sollten [6]. Zur Zeit erfolgt die pelvine Lymphadenektomie nach bestimmten Prognosefaktoren: bei

einem Stadium Ic bis IIIb, einem G2 oder G3 Karzinom, bei einer Tumorgröße von > 2 cm, bei klarzelligen oder serösen Adenokarzinomen oder Adenokarzinomen mit plattenepithelialer Differenzierung, bei malignen Müller-Mischtumoren sowie bei intraoperativen auffälligen Lymphknotenveränderungen [2]. Eine paraaortale Lymphknotenentnahme wird nur bei pelvinem Lymphknotenbefall angeraten [6], [9]. Bei einem positiven pelvinen Lymphknotenbefund sind die paraaortalen Lymphknoten in 50-60% der Fälle mitbefallen [1]. Eine routinemäßige paraaortale Lymphknotenentnahme wird nicht empfohlen, wird aber an einigen Zentren dennoch durchgeführt [6].

Demgegenüber vertreten einige Autoren die Meinung, dass ein routinemäßiges operatives Staging nicht notwendig sei, um gute Behandlungsergebnisse zu erreichen [3]. In einer amerikanischen Studie wurden nur 20% der Patientinnen einer Lymphknotendissektion unterzogen und die Ergebnisse dieser Gruppe schnitten im Vergleich zu anderen veröffentlichten Überlebensdaten günstig ab. Daraus resultiert, dass die Autoren ein energisches operatives Staging nicht vertreten [14]. In einem weiteren Artikel wird beschrieben, dass die ausgedehnte Lymphonodektomie bisher die Rezidivrate nicht entscheidend senken konnte, allerdings als diagnostische Maßnahme in Zukunft hilfreich sein könnte, um eine postoperative Bestrahlung besser planen zu können [44]. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Morbidität sowie die Mortalitätsrate durch eine ausgedehnte Lymphonodektomie nicht erhöht werden, in einem weiteren Artikel wird hingegen von einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, einer verlängerten Operationszeit sowie einem erhöhtem Blutverlust durch die zusätzliche Lymphknotenentnahme gesprochen [32], [36]. Andere Autoren betonen, dass eine radikale Lymphonodektomie mit einer erhöhten postoperativen Morbidität einhergeht. Weiterhin wird in diesem Artikel hervorgehoben, dass die strahlenbedingten Nebenwirkungen durch vorausgegangene Lymphonodektomien steigen [44].

In der vorliegenden Analyse zeichnet sich die Tendenz ab, dass besonders bei den High-Risk-Tumoren, wie in den derzeitigen Richtlinien empfohlen, ein Lymphknotenstaging durchgeführt wurde. Im Stadium pT1a untersuchte man bei 14,1% der Frauen die Lymphknoten und im Stadium pT1b fand bei 12,9% der Patientinnen ein Staging statt. So erhielten von allen Frauen im Stadium pT1c 49,3% ein Lymphknotenstaging. Im Stadium pT2a erfolgte bei 35% der Frauen eine Lymphknotenentnahme. Im Stadium pT2b wurde bei über der Hälfte der Frauen (60,9%) eine Staging durchgeführt. Im Stadium pT3a wurde bei 42,2% der Frauen und im Stadium pT3b bei 54,5% der Frauen eine Entnahme vorgenommen. In dem Stadium pT4 erfolgte keine Lymphknotenentnahme.

Bezüglich des Differenzierungsgrades zeichnet sich die Tendenz, besonders bei schlecht differenzierten Tumoren Lymphknoten entnommen zu haben, nicht deutlich ab. Betrachtet man die Gradings vom Gesamtkollektiv so wurde bei den G1 Tumoren in 39,7% der Fälle, bei den G2 Tumoren in 46,3% der Fälle und bei den G3 Tumoren in 14% der Fälle ein Lymphknotenstaging vorgenommen. Dies entspricht nur teilweise dem Ansatz der derzeitigen Empfehlungen, bei G2 und G3 Tumoren eine Lymphonodektomie durchzuführen.

Im Schnitt wurden bei den Frauen 16 Lymphknoten entnommen. In der Literatur wird empfohlen, auf jeder Seite zehn pelvine und acht paraaortale Lymphknoten beideseits zu entnehmen [8]. Damit wurden bisher in den Rostocker Kliniken zu wenig Lymphknoten entfernt.

Abschließend soll die Aussagekraft der Lymphknotenentnahme dieser Analyse betrachtet werden. Vergleicht man die lymphonodektomierten Frauen mit den nicht lymphonodektomierten Frauen, so verbessert sich das Überleben für die Frauen, deren entnommene Lymphknoten nicht befallen waren gegenüber denen ohne Staging um den Faktor 0,268 bei einer Signifikanz von $p=0,005$. Somit kann ein Vorteil einer Lymphonodektomie ausgemacht werden. Dies lässt ebenfalls den Schluss zu, dass bei einigen Frauen ein Lymphknotenbefall wegen eines nichterfolgten Stagings unentdeckt blieb.

4.2.6 Angioinvasion

In guter Übereinstimmung mit der Literatur konnte in dieser Untersuchung eine schlechtere Überlebensprognose bei Vorliegen einer Angioinvasion gezeigt werden. Betrachtet man das Gesamtüberleben so lebten nach fünf Jahren noch 75,8% der Frauen, die eine Angioinvasion vorwiesen. Hingegen lebten noch 88,2% der Patientinnen ohne Hämangiosis und/oder Lymphangiosis carcinomatosa. Diese Angaben stehen in Übereinstimmung mit der Literatur [1], [32], [49]. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse unterstreichen die Bedeutung von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa als wichtige Faktoren für das Endometriumkarzinom.

4.3 Tamoxifen

Seit längerem ist bekannt, dass eine langjährige Tamoxifentherapie das Risiko einer Karzinomentstehung im Endometrium erhöht [13], [54]. Kaufmann et al. erklärt,

dass bei einer Einnahme von 40 mg Tamoxifen pro Tag ein 6,4-faches Risiko besteht, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken [32]. In dem vorliegenden Beobachtungszeitraum von zehn Jahren traten 15 Endometriumkarzinome nach einer Tamoxifentherapie auf Grund eines Mammakarzinoms auf. In Rostock wurden in dieser Zeit 2487 Mammakarzinome operativ versorgt und 1718 Frauen (69,1%) erhielten eine anschließende Tamoxifentherapie. Somit trat nur bei 0,9% der Frauen ein Endometriumkarzinom auf. Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, dass vier Patientinnen ein Jahr nach der operativen Behandlung des Mammakarzinoms die Diagnose des Endometriumkarzinoms erhalten haben. Zwei Frauen erhielten zwei Jahre nach ihrer Brustkrebsoperation die Diagnose des Korpuskarzinoms. Bei diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass das Endometriumkarzinom bereits zu Beginn der Tamoxifentherapie in seiner Entstehung war. Damit kann die Meinung von Schmidt et al., Creasman und Akhmedkhanov et al. vertreten werden, dass zwar das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms durch diese Hormontherapie signifikant erhöht ist, der deutliche Überlebensvorteil, den die Frauen aus dieser Therapie erhalten, jedoch bedeutend größer ist [5], [13], [46]. Während und nach der Tamoxifenbehandlung müssen regelmäßige sonographische Kontrollen durchgeführt, sowie Hinweise zur Symptomatik des Korpuskarzinoms an die Patientin gegeben werden. In der Literatur wird beschrieben, dass das Tamoxifen besonders muzinöse und klarzellige Karzinome indiziert [46]. Dieser Zusammenhang konnte in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden. Nur bei einer Patientin wurde ein muzinöses Adenokarzinom, bei den anderen 14 Frauen jedoch endometroide Adenokarzinome diagnostiziert. Von den 15 Frauen sind zwei Frauen an einer nicht durch das Endometriumkarzinom bedingten Ursache verstorben und bei zwei weiteren Frauen ist die Todesursache unbekannt.

4.4 Rezidive

In der Literatur besteht Konsens über die schlechte Prognose beim Auftreten von Rezidiven [10], [24]. Auch in der vorliegenden Studie konnte dieser Sachverhalt bestätigt werden. Die Rezidivrate liegt in den Klinikstatistiken je nach Patientinnenkollektiv, Auswertungszeitraum und Therapie zwischen 5% und 20% [37]. Mit einer Rezidivrate von 12,9% liegt das Kollektiv dieser Analyse in diesem Bereich. Von den insgesamt 65 betroffenen Frauen, verstarben 54 Patientinnen (83,1%). Hierbei muss beachtet werden, dass die Patientinnen mit einem Scheidenstumpfrezidiv mit

durchschnittlich 73 Monaten weitaus länger lebten, als die Patientinnen mit einer Fernmetastase, die nach durchschnittlich 37 Monaten verstarben.

Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt der Rezidive lag bei 22,4 Monaten nach der Operation (Median = 15 Monate). In der Regel entwickeln sich die Rezidive in den ersten drei Jahren nach der Primärtherapie [19]. In Übereinstimmung mit der Literatur [10] traten die Scheidenstumpfrezidive bei den Frauen auch in diesem Kollektiv im Median mit 9 Monaten weitaus früher auf als die Fernmetastasen mit einem Median von 18 Monaten. Nach Ablauf von fünf Jahren ist das Risiko für Rezidive als gering einzustufen. In aktuellen Veröffentlichungen [3], [11], [24] traten 70% aller Rezidive innerhalb von drei Jahren nach der Primärtherapie auf. Auch bei diesem Kollektiv wurden bereits über 60% der Rezidive in den ersten zwei Jahren diagnostiziert. Diese Kenntnisse haben zu den Empfehlungen geführt, dass in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Primärtherapie die Nachsorgeuntersuchungen in dreimonatigen Abständen durchzuführen sind. Bis zum Ende des fünften Jahres sind halbjährliche Untersuchungen sinnvoll. Ab dem fünften Jahr sind die üblichen Vorsorgeintervalle vorzunehmen [11]. In einer anderen Quelle wird empfohlen, in den ersten zwei Jahren vierteljährlich Untersuchungen und nach zwei Jahren eine Verlängerung der Abstände auf sechs Monate vorzunehmen. Nach fünf Jahren sollte dann ebenfalls auf die üblichen Untersuchungsintervalle umgestiegen werden [10]. Die gynäkologische Untersuchung und die Sonographie des Beckens und der Nieren sichern eine rechtzeitige Rezidivdiagnostik. Löning et al. merkt allerdings kritisch an, dass eine konsequente Nachsorge eine Rezidivfrüherkennung zwar möglich macht, doch die Gesamtüberlebensrate bei diesen Frauen bis jetzt nicht verbessert werden konnte [37].

Beim vorliegenden Kollektiv betrug die Rezidivüberlebensrate nach fünf Jahren 31,6%. Dies ist vergleichbar mit der Angabe einer aktuellen Veröffentlichung [37] mit einer Überlebensrate von 36%. Vergleichbar sind auch die Fünfjahresüberlebensraten für Scheidenstumpfrezidive dieser Analyse mit der Fachliteratur [32]. So lebten nach fünf Jahren bei diesem Kollektiv 40,7% der Frauen. In der Literatur wird eine Überlebensrate von 40-50% für Scheidenstumpfrezidive beschrieben.

Analysiert man die Patientinnen, die ein Rezidiv entwickeln, hinsichtlich des Differenzierungsgrades und der FIGO-Klassifikation, so findet man auch hier einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und schlechter Gewebedifferenzierung bzw. FIGO-Klassifikation. So traten in diesem Kollektiv besonders G2 und G3 Karzinome sowie FIGO Stadien II und III auf. Auch diese Zusammenhänge

fanden ihre Bestätigung in der Literatur [32].

4.5 Operative Therapiemaßnahmen

Wie bereits erwähnt, wurden in der vorliegenden Studie nur Patientinnen berücksichtigt, die primär operativ behandelt wurden. Insgesamt erfüllten 503 Frauen dieses Kriterium. Damit stellte die operative Behandlung das dominierende Therapieverfahren dar.

In den Stadien Ia und Ib wird als anerkannter Standard die abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie und eine pelvine Lymphonodektomie in Abhängigkeit von den obengenannten Risikofaktoren angesehen [4]. Bei der vorliegenden Erhebung wurde zusätzlich im Stadium Ia in 45 Fällen (57,7%) und im Stadium Ib in 160 Fällen (65,8%) eine Scheidenmanschette entfernt.

Für das Stadium Ic wird in der Literatur [4] ebenfalls eine abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie sowie eine Lymphonodektomie empfohlen. Bei diesem Kollektiv wurde außerdem in 40 Fällen (58,8%) eine Resektion der Scheidenmanschette vorgenommen.

Eine radikale Hysterektomie mit Adnexektomie, Lymphonodektomie sowie der Entfernung einer Scheidenmanschette wird in den Stadien II von der Mehrzahl der Autoren empfohlen [4], [9]. Löning et al. hinterfragt kritisch, ob die radikale Hysterektomie, d.h. die Mitentfernung parametrialen Gewebes, wirklich von therapeutischem Nutzen ist [39]. Denn bis jetzt ist dieser operative Schritt in keiner klinischen Studie belegt worden. Des Weiteren wird derzeit diskutiert, ob die einfache Hysterektomie mit Entfernung einer Scheidenmanschette und Lymphonodektomie für das Stadium IIa nicht ausreichend sei [9]. Bei insgesamt 38 Frauen mit Stadium II (IIa, IIb) wurde trotz der Empfehlungen nur in 14 Fällen (36,8%) eine Resektion der Scheidenmanschette vorgenommen.

Für das Stadium IIIa ist in der Literatur eine abdominelle Hysterektomie mit Adnexektomie, pelviner Lymphonodektomie sowie einer Omentektomie vorgesehen [4]. Bei 16 Frauen (43,2%) wurde eine Scheidenmanschette entnommen.

Auch bei Patientinnen im Stadium IIIb ist die primäre Operation mit radikaler Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie, partieller oder kompletter Kolpektomie sowie Lymphadenektomie die Therapie der Wahl [4]. In dieser Gruppe wurde eine Scheidenmanschette entnommen.

Für das Stadium IIIc ist derzeit eine abdominale Hysterektomie, Adnexektomie sowie eine Lymphonodektomie vorgesehen [4]. Hier wurden sechs Scheidenmanschettenresektionen durchgeführt (37,5%).

Im Stadium IVa ist in der Literatur bei isoliertem Befall von Blase und/oder Rektum eine vordere und hintere Exenteration empfohlen. Für das Stadium IVb werden derzeit kombinierte Therapiekonzepte (Operation, Bestrahlung, Gestagene, Chemotherapie) eingesetzt. Da diese Stadien insgesamt nur viermal vertreten waren, konnte zu den Therapiemaßnahmen keine allgemeine Aussage getroffen werden.

In der vorliegenden Analyse wurde in 283 Fällen (56,3%) eine Scheidenmanschette entnommen. Die Mitnahme einer Scheidenmanschette gilt als Sicherheitsabstand, so dass möglichst jegliches Tumorgewebe sowie ein tumorfreier Gewebsrand entfernt wird. Besonders im Stadium II, in welchem der Tumor die Zervix infiltriert, ist diese erweiterte operative Behandlung indiziert. In der Literatur herrscht Einigkeit, dass im FIGO-Stadium I dieser Operationsschritt als nicht nötig erachtet wird [4], [6], [9]. Bei dem vorliegenden Kollektiv wurde hingegen in 245 Fällen in diesen Stadien Ia–Ic eine Scheidenmanschette entfernt. Vergleicht man die Gesamtfünfjahresüberlebensrate aller Frauen des Kollektivs, so stellt man fest, dass 92% der Frauen mit einer Scheidenmanschette verglichen mit 80,8% der Frauen ohne Scheidenmanschette nach fünf Jahren lebten. Dennoch sollte dieses Ergebnis als kritisch betrachtet werden. Besonders Frauen mit prognostisch günstigen Stadien erhielten eine Scheidenmanschette, die im Allgemeinen eine bessere Überlebensrate haben. Die Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass Frauen, denen eine Scheidenmanschette entnommen wurde, ein um 0,629 geringeres Sterberisiko haben als Frauen ohne Scheidenmanschette bei einer Signifikanz von $p=0,154$. Bezüglich des Rezidivverhaltens lassen sich zwischen diesen beiden Kollektiven keine Unterschiede feststellen. So traten bei den Patientinnen mit Scheidenmanschette 9 Scheidenstumpfrezidive (3,2%) und bei den Frauen ohne Scheidenmanschette 8 Scheidenstumpfrezidive (3,6%) auf.

Die Grundlage für weitere Diskussionen im Vergleich mit der Literatur bietet die Frage nach einer abdominalen oder vaginalen Hysterektomie. In der vorliegenden Arbeit wurde in 63 Fällen (12,5%) eine vaginale Hysterektomie durchgeführt. Die Fachliteratur empfiehlt diese Form der Gebärmutterentnahme nur für die Stadien Ia, Ib bei gut differenzierten endometroiden Adenokarzinomen sowie bei Patientinnen mit besonders hohem chirurgischen Risiko, wie hohes Alter oder Adipositas [6], [32]. In einer Studie von Grulich et al. wurde bei einem Kollektiv in 43,7% der Fälle abdominal und in 49,4% der Fälle vaginal operiert [21]. Hier ergab sich eine geringfügig

bessere Fünfjahresüberlebensrate von abdominal gegenüber vaginal operierten Frauen (87,8% versus 85,8%). Damit konnte der vaginale Operationsweg als Alternative für die obengenannten Fälle dargestellt werden. Abschließend wurde in der Studie von Grulich et al. festgehalten, dass trotz der günstigen Ergebnisse die abdominale Operation wegen der besseren Übersicht während der Operation, der Möglichkeit der Lymphonodektomie sowie der geringeren mechanischen Traumatisierung und damit möglichen Tumorzellverschleppung des Uterus bevorzugt werden sollte.

Im Folgenden sollen die Risikofaktoren, die als Indikation für eine vaginale Hysterektomie stehen, näher betrachtet werden. Bezüglich der Adipositas traten nicht die zu erwartenden Ergebnisse auf. So erhielten 37 Frauen (14%) mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ eine vaginale Hysterektomie gegenüber 21 Patientinnen (10,7%) mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Damit wurde nicht nur bei adipösen Frauen dieses Operationsverfahren angewandt. Der mittlere Altersdurchschnitt dieser Gruppe betraf 67,8 Jahre. Im Vergleich zum gesamten Patientinnenkollektiv mit 65,5 Jahren sind diese drei Jahre Altersunterschied, als nicht allzu groß zu werten. Bezüglich der Tumorstadien war, der Literaturangaben [6] entsprechend, besonders für das FIGO–Stadium I eine Entnahme zu verzeichnen. So wurde bei 79% der Frauen, die eine vaginale Hysterektomien erhielten, das Stadium I diagnostiziert. Nur 8% der Fälle waren im Stadium II und 12,9% der Fälle im Stadium IIIa. Festzuhalten bleibt ebenfalls, dass, wie von Kaufmann et al. empfohlen besonders gut differenzierte endometroide Adenokarzinome mit dieser Form der Therapie behandelt wurden [32]. Auch diese Angaben finden Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit, denn zu 73,8% wurden G1 Tumoren, zu 23% G2 Tumoren und lediglich zu 3,3% G3 Tumoren entnommen. Außerdem erhielten nur Frauen mit einem endometroiden Adenokarzinom eine vaginale Hysterektomie. Betrachtet man die Scheidenstumpfrezidivrate dieser beiden Operationsverfahren ist festzustellen, dass mit 1,6% bei der vaginalen Hysterektomie versus 3,6% bei der abdominalen Hysterektomie allenfalls kleine Unterschiede zu verzeichnen waren. Auch bei der fünfjahresrezidivfreien Überlebensrate fällt das Ergebnis für die vaginale Hysterektomie mit 95,6% gegenüber 77,9% bei der abdominalen Methode besser aus. Allerdings ist auch in diesem Fall wieder darauf zu achten, dass mit 79% der Fälle im Stadium I und 73,8% der Fälle von gut differenzierten G1 Tumoren günstige Überlebensraten zu erwarten sind. Die Cox-Regressionsanalyse zeigt keinen signifikanten Einfluss der Operationsmethode auf das Überleben. Abschließend bleibt festzuhalten, dass für die oben genannten Indikationen sicherlich ohne Bedenken auf eine vaginale Hysterektomie zurückgegriffen werden kann.

4.6 Postoperative Strahlentherapie

Der Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie wird unterschiedlich eingeschätzt. Besonders für das Stadium I ließen sich zahlreiche kontroverse Meinungen finden. Aber auch bezüglich des Nutzes der perkutanen Strahlentherapie herrscht große Uneinigkeit. Seit vielen Jahren liegen Ergebnisse vor, die eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens im Mittel von mehr als 10% durch eine postoperative Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie zeigen [24], [28], [44].

Eine generelle Einigkeit herrscht beispielsweise für das Stadium Ia G1, bei dem alle Autoren eine postoperative Radiotherapie als nicht sinnvoll erachten [4], [24], [29].

Die Diskussion beginnt bereits im Stadium Ia mit einem G2 Tumor. Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie empfiehlt für diese Konstellation eine vaginale Brachytherapie [4]. Hehr et al. und Kaufmann et al. stellten fest, dass der Sinn einer Bestrahlung in diesem Stadium nicht gesichert ist [24], [32].

Eine Übereinstimmung fand sich bei den meisten Autoren, für die Stadien Ia G3, Ib G1–G3 eine Brachytherapie durchzuführen [4], [12]. In einem Wiener Spital hingegen wurde bei den Stadien Ia G3 und Ib G1 auf eine Brachytherapie auf Grund der in diesen Stadien äußerst niedrigen Rezidivraten verzichtet [44]. Nach den Ergebnissen der PORTEC–Studiengruppe wird die perkutane Bestrahlung für die frühen Stadien einschließlich Ib G2 vor allem bei Frauen jünger 60 Jahre als nicht nötig erachtet, da hier eine lokale Rezidivrate von weniger als 5% auftrat [24].

Erfolgte im Stadium Ic keine Lymphonodektomie sollte eine vaginale Brachytherapie sowie eine perkutane Bestrahlung erfolgen. Ist bei einem Ic Tumor kein positiver Lymphknotenbefund vorzufinden, so wird ausschließlich eine vaginale Brachytherapie empfohlen. Auf der anderen Seite vertreten zahlreiche Autoren die Meinung, dass bei High–risk Tumoren bei negativem Lymphknotenstatus keine Bestrahlung erforderlich sei bzw. derzeit äußerst fraglich ist [8], [9], [44]. Im Falle von vorhandenen Lymphknotenmetastasen im Stadium pT1c muss eine Kombination aus vaginaler Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie erfolgen [4].

Aus zahlreichen Studien konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Verhinderung des Vaginalrezidivs durchaus zur Verbesserung der Überlebensraten der Patientinnen beitragen kann [9], [28], [29]. Bei der Studie von Bender et al. traten Überlebensraten von Patientinnen im Stadium I nach alleiniger Operation von 82,5% und nach Operation und Bestrahlung von 85,5% auf [9]. Die Autoren schluss-

folgerten aus ihren Studien, dass für eine obligate Brachytherapie keine Indikation besteht, sondern sich die Indikation zur Bestrahlung nach den bekannten Prognosefaktoren (Stadium, Grading, Zervixbefall etc.) richtet. In einer weiteren Studie mit 7491 Endometriumkarzinompatientinnen im Stadium I mit einem Grading 3 ergab sich eine Fünfjahresüberlebensrate mit alleiniger Operation von 68,1% und mit zusätzlicher Brachytherapie von 75,3% [8]. Aufgrund der minimalen Komplikationsrate wurde darauf hingewiesen, eine vaginale Brachytherapie auch bei geringen Risikotumoren durchzuführen [8]. Einigkeit herrscht darüber, dass bei Frauen mit einem Stadium I und G1 oder G2 Tumor und einer Myometriuminfiltration $> 50\%$ die perkutane Strahlentherapie lediglich die regionale Ausbreitung besser kontrollieren soll. Dies wurde in einer abgeschlossenen PORTEC-Studie festgestellt. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verbessert. Aus diesem Grund erachten es die Autoren als sinnvoll, nur bei den Patientinnen mit hinreichend großem Rezidivrisiko eine perkutane Radatio durchzuführen [14], [23], [53].

Demgegenüber zieht eine andere Untersuchung die postoperative Radiotherapie generell in Zweifel. In einer Studie mit 304 Patientinnen traten bei der Operation mit Bestrahlung vermehrt Fernmetastasen und nach alleiniger Operation besonders Lokalrezidive auf. Die Lokalrezidive wurden mit Radiotherapie behandelt. Der größte Teil der Patientinnen war nach fünf Jahren rezidivfrei [32]. Aufgrund dieses Ergebnisses schlägt die Arbeitsgruppe vor, die Strahlentherapie für den Fall des Rezidivs vorzubehalten. Dieser Aspekt wird auch in einem weiteren Artikel aufgegriffen, wobei hier das Aufsparen der Strahlentherapie nur für frühzeitig entdeckte Scheidenstumpfrezidive als sinnvoll erachtet wurde [44].

Übereinstimmungen ließen sich für die Therapie im Stadium pT2a und pT2b finden. Auf Grund der häufigen lymphogenen Metastasierung besteht in diesen Stadien die Notwendigkeit der Brachytherapie und der perkutanen Therapie [4], [12], [24], [32].

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren Frauen mit den Stadien IIIa und IIIb von einer kombinierten Bestrahlung. Im Stadium IIIc ist sicherlich eine gute lokale Tumorkontrolle erzielt, doch wird der weitere Verlauf durch die Fernmetastasierung bestimmt [24], [44]. Inwieweit hier durch Ganzabdomenbestrahlung oder eine zusätzliche Chemotherapie die Heilungsraten verbessert werden, wird derzeit in Studien untersucht.

Im Stadium IVa wurde immer eine Kombinationsbestrahlung vorgenommen [4].

Bezüglich der Histologie ist beim Vorliegen von Sonderformen wie dem serösen oder dem klarzelligem Adenokarzinom stets eine Bestrahlung durchzuführen. Die häu-

fig geäußerten Meinungen, dass diese Tumore nicht strahlensensibel seien, konnten widerlegt werden, denn durch die postoperative Bestrahlung wurde eine deutliche Reduktion der pelvinen Rezidivrate erreicht. Inwieweit dies einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist noch nicht geklärt [44].

Wie bereits im Abschnitt 4.2.4 erwähnt, soll auch hier nochmals die Meinung der Literatur festgehalten werden, dass auf eine postoperative Bestrahlung trotz vorhandener Risikomerkmale des Tumors bei einem negativen Lymphknotenstatus verzichtet werden konnte [8], [9]. Differenzierter wurde diese Haltung in einem weiteren Artikel beschrieben, wo auf die perkutane Strahlentherapie bei fehlender Lymphknotenmetastasierung verzichtet wurde [39]. Wurde ein positiver Lymphknotenstatus nachgewiesen oder eine suffiziente Lymphknotenentfernung bei einem High-risk Tumor vorgenommen, wird das operative Vorgehen um eine perkutane Bestrahlung erweitert [9].

Abschließend soll auf einen neuen, bereits oben genannten Aspekt der Therapie bei High-risk Patientinnen eingegangen werden. So wurde eine Studie veröffentlicht, bei der 123 Patientinnen eine Lymphonodektomie erhielten und nach der Operation nicht mit Bestrahlung, sondern mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die Fünfjahresüberlebensraten waren besser als die der bestrahlten Patientinnen. Frauen mit einem High-risk-Tumor ohne Lymphknotenbefall erhielten keine weitere Behandlung [35].

Dieser letzte Artikel zeigt, dass die postoperativen Therapiemaßnahmen beim Endometriumkarzinom noch lange nicht ihr Optimum gefunden haben. Auch die unzähligen kontroversen Meinungen der Fachliteratur zeigen die Schwierigkeit geeignete postoperative Therapiemaßnahmen beim Endometriumkarzinom anzuwenden. Auch in dieser Arbeit konnte keine eindeutige Stellungnahme bezogen werden. Untersucht man die Verteilung der Bestrahlung bei den einzelnen Stadien, so wird auffällig, dass wie nach den Empfehlungen der Literatur, besonders in den höheren Stadien bestrahlt wurde. So wurde im Stadium Ia nur zu 9% und im Stadium Ib zu 29,2% der Fälle und im Stadium Ic zu 83,8% der Fälle bestrahlt. Die meisten postoperativen Radiotherapien waren im Stadium IIIc mit 93,8% der Fälle vertreten. In den anderen Stadien II, III, IV wurde mit einer Häufigkeit von 54,5 - 72,2% bestrahlt.

Da die Entscheidung zur Bestrahlung sehr stark von den individuellen Risikofaktoren (Stadium, Grading, Lymphknotenbefall usw.) abhängig ist, ist die alleinige Betrachtung der Überlebenskurven nicht sinnvoll. Diese zeigen in der Mehrzahl der Fälle eine Verschlechterung der Überlebenschancen durch eine Bestrahlung. In ei-

ner Cox-Regressionsanalyse werden diese Zusammenhänge berücksichtigt. Sie ergab, dass im vorliegenden Patientinnenkollektiv eine Entscheidung zur Bestrahlung keinen signifikanten Einfluss auf das (rezidivfreie) Überleben hatte.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Es gibt bis heute keine randomisierten Studien zur chirurgischen Therapie des Endometriumkarzinoms. Klinisch-pathologische Risikofaktoren leiten die individualisierten chirurgischen Therapieentscheide. Beim Stadium I beträgt die Heilungsrate mit alleiniger Operation 85-95%. Die Indikation für eine erweiterte operative bzw. postoperative Therapie benötigt somit die Definition eines Hochrisikokollektivs auf der Basis bestimmter Prognosefaktoren.

In die retrospektive Analyse wurden zunächst 532 Patientinnen mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms eingeschlossen. Die operative Therapie von 503 Patientinnen erfolgte von 1994 bis 2004 an der Universitäts-Frauenklinik Rostock oder an der Südstadtklinik Rostock. Das mediane follow-up beträgt 80 Monate. Die statistische Analyse erfolgte mit der SPSS Software (Version 12.0 für Windows).

Die im Vergleich zur Literatur hohe Rate von Stadium I-Tumoren spricht für eine suffiziente Früherkennung in unserem Einzugsbereich. Fortgeschrittenes Tumorstadium und schlechter Differenzierungsgrad des Tumors sind die wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren. Der Nodalstatus hat keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, jedoch profitieren nodalnegative Patientinnen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Der günstige prognostische Einfluss einer operativen Scheidenmanschette für Karzinome im FIGO Stadium I widerspiegelt sich nicht in den aktuellen klinischen Empfehlungen. Der operative Zugangsweg hat keinen Einfluss auf das Überleben bei Tumoren mit FIGO Stadium I.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Prof. Briese dafür bedanken, dass er meine Aufmerksamkeit auf dieses Thema gelenkt hat. Für die wissenschaftliche Betreuung

während der Entstehung dieser Arbeit bedanke ich mich bei PD Dr. Reimer und Frau Dr. Martin. Weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen des Tumorregisters Rostock. Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und das Korrekturlesen. Meinem Mann, Dr. Hans-Robert Arndt, danke ich für die mathematische Unterstützung.

Literaturverzeichnis

- [1] S. Ackermann, S. U. Malur, P. A. Fasching et al., Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom, *Onkologe* 11 (2003) 1219–1226
- [2] F. Amant, P. Moerman, P. Neven et al., Endometrial Cancer, *Lancet* 366 (2005) 491–500
- [3] Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der DKG und DGGG, Endometriumkarzinom, *Onkologe* 11 (2003) 1262–1266
- [4] Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der DKG und DGGG 2004
- [5] A. Akhmedkhanov, A. Zeleniuch-Jacquotte, P. Toniolo, Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer, *Ann N Y Acad Sci* 943 (2001) 296–315
- [6] B. Aydeniz, S. Becker, R. Kurek et al., Operative Therapie des Endometriumkarzinoms, *Onkologe* 11 (2003) 1245–1251
- [7] J. Baltzer, T. Löning, L. Riethdorf et al., Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane, Springer, 2005
- [8] J. Baltzer, H. Meerpohl, J. Behnsen, Praxis der gynäkologischen Onkologie, Thieme, 1999
- [9] H. G. Bender, K. Diedrich, W. Künzel, Präneoplasien und Neoplasien des Endometriums, *Spezielle Gynäkologische Onkologie*, Urban und Fischer, 2001
- [10] J. Blohmer, Nachsorge des Endometriumkarzinoms, *Onkologe* 9 (2003) 1252–1254

-
- [11] K. Bock, D. Schulz, Nachsorge bei Endometriumkarzinom, *Onkologie* 5 (1999) 427–431
- [12] P. Craighead, K. Sait, G. Stuart et al., Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984-1994, *Gynecol Oncol* 77 (2000) 248–253
- [13] W. Creasman, P. DiSaia, Adenocarcinoma of the Uterus, *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby, 2002
- [14] G. Deppe, P. Baumann, Behandlungsstrategien beim Endometriumkarzinom, *Zentralbl Gynakol* 126 (2004) 306–311
- [15] T. Douchi, H. Ijuin, S. Nakamura et al., Correlation of body fat distribution with grade of endometrial cancer, *Gynecol Oncol* 65 (1997) 138–142
- [16] G. Emons, A. Günthert, T. Hawighorst et al., Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen, *Onkologie* 11 (2003) 1234–1240
- [17] P. Erbar, Korpuserkarzinom, Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumore, Schattauer, 2002
- [18] M. C. Fleisch, H. G. Bender, Epidemiologie des Endometriumkarzinoms, *Onkologie* 9 (2003) 1195–1201
- [19] M. Fung-Kee-Fung, J. Dodge, L. Elit et al., Follow up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review, *Gynecol Oncol* 101 (2006) 520–529
- [20] S. R. Goldstein, The effects of SERMs on the endometrium, *Ann N Y Acad Sci* 949 (2001) 236–242
- [21] D. Grulich, A. Hagen, G. Morack, Prognostic factors and treatment results of endometrial cancer, *Zentralbl Gynakol* 118 (1996) 154–163
- [22] A. Hagen, G. Morack, D. Grulich, Importance of epidemiological risk factors for endometrial cancer - a case-control-study, *Zentralbl Gynakol* 117 (1995) 368–374
- [23] T. Hawighorst, V. Hanf, G. Emons, Therapie des Endometriumkarzinoms, *Gyn* 11 (2006) 6–14
- [24] T. Hehr, J. Classen, N. Weidner et al., Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms, *Onkologie* 11 (2003) 1227–1233

- [25] E. Held, V. Engeler, O. Schorno, Carcinoma corporis uteri, *Advances in Obstetrics and Gynaecology*, Karger, 1973
- [26] L. Helfer, A. Reinthaller, Bedeutung der Adipositas in der gynäkologischen Onkologie, *Speculum* 23 (2005) 10–14
- [27] B. Henderson, H. Feigelson, Hormonal carcinogenesis, *Carcinogenesis* 3 (2000) 427–433
- [28] M. Herbolzheimer, K. Rotte, Cancer of endometrium radiation, *Oncology of Gynecological Cancers*, Springer, 1997
- [29] N. Horowitz, W. Peters, Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma, *Obstet and Gynecol* 99 (2002) 235–240
- [30] J. Huber, I. Gruber, T. Fehm, Chemotherapie des Endometriumkarzinoms, *Onkologie* 11 (2003) 1241–1244
- [31] T. Hachisuga, T. Kawarabayashi, T. Iwasaka et al., The prognostic value of semiquantitative nuclear grading in endometrial carcinomas, *Gynecol Oncol* 65 (1997) 115–120
- [32] M. Kaufmann, S. Costa, A. Scharl, *Die Gynäkologie*, Springer, 1999
- [33] L. Kilgore, E. Partridge, D. Alvarez et al., Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling, *Gynecol Oncol* 56 (1995) 29–33
- [34] W. Kühn, H. Pickartz, *Klinische Pathologie des weiblichen Genitals*, Wissenschaftliche Verlagsges., 2001
- [35] D. Larson, S. Broste, Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer, *Obstet Gynecol* 91 (1998) 355–359
- [36] D. Larson, K. Johnson, Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality, *Obstet Gynecol* 79 (1992) 998–1001
- [37] H. Leitsmann, *Tumornachsorge in der Gynäkologie*, Karger, 1999

- [38] B. Lindahl, J. Ranstam, R. Willen, Five year survival rate in endometrial carcinoma stages I-II: influence of degree of tumour differentiation, age, myometrial invasion and DNA content, *Br J Obstet Gynaecol*, 101 (1994) 621–625
- [39] T. Löning, U. Reusch, Ch. Thomssen, Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms, *Onkologe* 20 (1999) 63–71
- [40] D. Mohan, M. Samuel, Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma, *Gynecol Oncol* 70 (1998) 165–171
- [41] A. O. Mueck, D. Wallwiener, Hormonsubstitution nach Endometriumkarzinom, *Onkologe* 11 (2003) 1255–1261
- [42] K. J. Neis, P. Brandner, Die Früherkennung des Endometriumkarzinoms, *Onkologe* 11 (2003) 1202–1210
- [43] M. C. Pike, R. Peters, W. Cozen et al., Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer, *J Natl Cancer Inst* 15 (1997) 1110–1116
- [44] R. Pötter, T. Knocke, Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung des Endometriumkarzinoms, *Onkologe* 5 (1999) 410–416
- [45] U. Riede, H. Schaefer, *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Thieme, 1999/2001
- [46] D. Schmidt, L.-C. Horn, Precancerous lesion of the endometrium and endometrial morphology in patients with tamoxifen therapy, *Zentralbl Gynakol* 124 (2002) 3–9
- [47] D. Schmidt, Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen, *Onkologe* 11 (2003) 1211–1218
- [48] H. Schmidt-Matthiesen, G. Bastert, *Gynäkologische Onkologie*, Schattauer, 1993
- [49] H. Schmidt-Matthiesen, K. Wulf, *Spezielle gynäkologische Onkologie I*, Urban und Schwarzenberg, 1991
- [50] G. Schubert-Fritschle, J. Engel, D. Hölzel, *Malignome des Corpus uteri/Manual*, Zuckschwerdt, 2000
- [51] B. Sevin, P. Knapstein, O. Köchli, *Multimodality therapy in gynecologic oncology*, Thieme, 1996

-
- [52] Shen-yi Li En-yu Wang, Endometrial carcinoma, Springer, 1991
- [53] D. Shaeffer, M. Randall, Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Carcinoma, *Oncologist* 10 (2005) 623–631
- [54] H. Stewart, T. Anderson, A. Forrest, Breast Disease, Churchill Livingstone, 1991
- [55] M. Stauber, T. Weyerstahl, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2001
- [56] D. Wallwiener, M. Bamberg, Endometriumkarzinome - gute Heilungschancen bei steigender Inzidenz, *Onkologie* 11 (2003) 1191–1194

Abbildungsverzeichnis

3.1	Altersverteilung der 503 Patientinnen in 5-Jahres-Klassen	22
3.2	Häufigkeiten der internistischen Risikofaktoren von 461 Patientinnen .	23
3.3	Klassifizierung der Adipositas von 461 Patientinnen	24
3.4	Anzahl der Kinder von 498 Patientinnen	25
3.5	Klinische Symptome bei Diagnosestellung von 464 Patientinnen . . .	25
3.6	maligne Vorerkrankungen von 77 Patientinnen	26
3.7	Tumorstadium (pTNM- und FIGO-Klassifikation) von 489 bzw. 490 Patientinnen	27
3.8	Tumordifferenzierung von 491 Patientinnen	29
3.9	Histologischer Typ des Endometriumkarzinoms von 503 Patientinnen	29
3.10	Operationsverfahren beim Endometriumkarzinom von 503 Patientinnen	31
3.11	Postoperative Therapiemaßnahmen von 503 Patientinnen	31
3.12	Häufigkeit der Strahlentherapie innerhalb der Tumorstadien (FIGO- Klassifikation) bei 499 Patientinnen	32
3.13	Häufigkeit von Stadium (FIGO-Klassifikation) und Grading bei 206 bestrahlten Patientinnen	33
3.14	Prozentuale Anteile der Lokalrezidive und Fernmetastasen von 503 Patientinnen	34
3.15	prozentuale Verteilung des Auftretens von Rezidiven innerhalb der Tumorstadien (FIGO-Klassifikation) bei 503 Patientinnen	35
3.16	Therapiemaßnahmen nach Rezidiv bei 65 Patientinnen	35

3.17 Häufigkeiten von Tumorstadien (FIGO–Klassifikation) und Grading bei 190 Patientinnen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	38
3.18 Tumorstadien (FIGO–Klassifikation) und Grading bei 38 Patientinnen mit Sonographie diagnostizierten Tumoren	39
3.19 Lymphknotenbefall bei 123 Patientinnen mit entnommenen Lymphknoten	41
3.20 Tumorstadien (TNM–Klassifikation) der 123 entnommenen und der 18 befallenen Lymphknoten	42
3.21 prozentualer Anteil der Patientinnen mit erhaltener, empfohlener und ohne postoperative Bestrahlung	44
3.22 Gesamtüberlebenskurve (Abb.li., n=415) und rezidivfreie Überlebenskurve (Abb. re., n=423)	46
3.23 Zeit zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs für x Monate (li. für alle Patientinnen, re. getrennt nach Scheidenstumprezidiv)	47
3.24 kummulative Gesamtüberleben nach dem Auftreten eines Rezidivs für x in Monate (li. für alle Patientinnen, re. getrennt nach Scheidenstumprezidiv)	48
3.25 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 411) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 419 in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO–Klassifikation) für x in Monaten	48
3.26 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 323) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 328) in Abhängigkeit vom Tumorstadium I (FIGO–Klassifikation) für x in Monaten	49
3.27 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 409 und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 417) in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad für x in Monaten	50
3.28 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 415) und rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 423 in Abhängigkeit von der Histologie (endometroid, nicht endometroid) für x in Monate	50
3.29 rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (vaginale oder abdominele Hysterektomie) für x in Monaten	51

3.30 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 415) und rezidiv- freie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 423) in Abhängig- keit von einer Scheidenmanschettenresektion für x in Monaten	52
3.31 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 98) und rezidiv- freie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 100) in Abhängig- keit vom Befall der Lymphknoten für x in Monaten	53
3.32 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 415) und rezidiv- freie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 423) in Abhängig- keit vom Lymphbahneinbruch für x in Monaten	53
3.33 Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. li., n= 415) und rezidiv- freie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. re., n= 423) in Abhängig- keit von der Bestrahlung für x in Monaten	54
3.34 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Metastasierungs- grad für x in Monaten	55

Thesen

1. Das Endometriumkarzinom ist mittlerweile der zweithäufigste Tumor der Frau. In den Industrieländern lassen sich als Ursache für die erhöhte Inzidenz der veränderte Lebensstil mit einer verlängerten Lebenserwartung, Übergewicht sowie die Abnahme von Schwangerschaften nennen.
2. Grundlage der Arbeit ist eine retrospektive Studie an 532 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Endometriumkarzinom. Es erfolgte eine anonyme Analyse der Krankenblätter von Frauen, die vom 01.01.1994 bis 31.12.2004 in der Universitäts-Frauenklinik Rostock und in der Südstadtklinik Rostock primär behandelt wurden. Einschlusskriterium dieser Studie ist, dass eine Hysterektomie vorgenommen wurde. Damit verblieben 503 Patientinnen für diese Arbeit.
3. In der Studie wird die Dominanz des Stadiums I (Ia, Ib, Ic) der FIGO Klassifikation mit einem Anteil von 78% deutlich. Dies lässt auf eine gute Früherkennung schließen und zeigt, dass die postmenopausale Blutung als wichtigstes Frühsymptom des Endometriumkarzinoms ernst genommen wird.
4. Das Stadium II ist mit einem Anteil von 7,6%, das Stadium III mit 11,6% und das Stadium IV mit einem Anteil von 2,8% vertreten.
5. Auch in dieser Studie können die deutlichen prognostischen Unterschiede der FIGO Stadien mit Hilfe der Überlebensraten dargestellt werden. So weist das FIGO Stadium I eine Gesamtüberlebensrate von 94,6% auf, bei einem rezidivfreien Überleben von 88,9%. Die Gesamtüberlebensraten und die Raten des rezidivfreien Überlebens sind mit denen der Literatur vergleichbar.
6. Die am häufigsten durchgeführte Operationsmethode war mit 39,4% der Fälle die abdominelle Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe und einer Schei-

- denmanschette. Beim zweithäufigsten Kollektiv mit 22,5% der Frauen wurde die abdominelle Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe durchgeführt.
7. Bei insgesamt 24,5% der Frauen wurde eine histopathologische Untersuchung der Lymphknoten vorgenommen. Dieser Wert liegt unter den empfohlenen Angaben der Literatur.
 8. In der Arbeit wurde in 56,3% der Fälle eine Scheidenmanschette entnommen. In der Literatur herrscht Einigkeit, dass im FIGO Stadium I dieser Operationsschritt als nicht nötig erachtet wird. Bei dem vorliegenden Kollektiv wurde in 245 Fällen (63%) in den FIGO Stadien Ia–Ic eine Scheidenmanschette entfernt. Die Cox–Regressionsanalyse ergibt, dass die Scheidenmanschette im FIGO Stadium I das Gesamtüberleben um den Faktor 0,27 verbessert bei einer Signifikanz von $p=0,009$.
 9. Die Cox–Regressionsanalyse bestätigt auch in dieser Studie, dass die fortgeschrittene Myometriuminfiltration, das entdifferenzierte Grading sowie der nachweisbare Lymphknotenbefall ungünstige prognostische Faktoren für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom darstellen.
 10. Im Zeitraum von 1994 bis 2004 wurden an der Universitäts–Frauenklinik Rostock und in der Südstadtklinik Rostock 2487 Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankten, behandelt. Davon erhielten 1718 Frauen (69,1%) eine Tamoxifentherapie. Im vorliegenden Studienkollektiv hatten 36 Frauen in der Anamnese ein Mammakarzinom. Von diesen 36 Patientinnen gaben 15 eine vorausgegangene Tamoxifentherapie an.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, den 11. Mai 2008

Hendrikje Arndt-Miercke

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Arndt-Miercke
Vorname : Hendrikje
Geburtsdatum : 17.12.1981
Geburtsort : Schwerin
Nationalität : deutsch
Familienstand : verheiratet

Ausbildung

09/88 – 08/91 : Grundschule
09/90 – 07/98 : Neusprachliches Gymnasium Schwerin
08/98 – 06/00 : Altsprachliches Gymnasium Schwerin
06/00 : Abitur
10/00 – 04/07 : Medizinstudium an der Universität Rostock
04/07 : Staatsexamen Examina
04/2002 : ärztliche Vorprüfung
09/2003 : 1.Staatsexamen
08/2005 : 2.Staatsexamen
04/2007 : 3.Staatsexamen

Pflegepraktikum / Famulaturen / Praktisches Jahr

- 07/2000 – 09/2000 : Johanniter Krankenhaus Geesthacht
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
- 03/2003 : Sana Klinikum Remscheid, Abteilung für Innere Medizin
- 09/2003 : Praxis für Orthopädie, Schwerin
- 02/2004 : Praxis für Pädiatrie, Schwerin
- 09/2004 : Krankenhaus Lainz in Wien,
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
- 02/2005 : Krankenhaus Lainz in Wien, Abteilung für Allgemein Chirurgie
- 04/2006 – 07/2006 : Kantonsspital Zug (CH),
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
- 08/2006 – 11/2006 : Kantonsspital Liestal (CH), Abteilung für Allgemein Chirurgie
- 12/2006 – 03/2007 : Südstadtklinik Rostock, Abteilung für Innere Medizin