

Aus der
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. B. Gerber)

Onkologisches Outcome von Patientinnen mit (low-risk)
Endometriumkarzinom nach Laparotomie vs. minimal invasiver
Hysterektomie
– eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
Victoria Schröter
geboren am 11. August 1992
in Berlin
Rostock 2020

1. Gutachter:

PD Dr. med. Max Dieterich,

Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt, Universität Rostock

2. Gutachterin:

PD Dr. Dipl.-Math. Änne Glass,

Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung (IBIMA)

Arbeitsbereich "Biostatistik", Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Volkmar Müller,

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universität Hamburg

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der Verteidigung: 2021

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1 EPIDEMIOLOGIE	5
1.2 PATHOLOGIE	7
1.2.1 PATHOGENETISCHE TYPEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS	7
1.2.2 VORLÄUFERLÄSIONEN	8
1.3 HISTOLOGIE	9
1.4 KLASSIFIKATION	11
1.5 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	12
1.5.1 MOLEKULARGENETISCHE PATHOGENESE	12
1.5.2 RISIKOFAKTOREN	13
1.5.3 PROTEKTIVE FAKTOREN	18
1.6 SEKUNDÄRPRÄVENTION	19
1.7 SYMPTOMATIK	20
1.8 DIAGNOSTIK UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	20
1.8.1 BILDGEBUNG UND STAGING	24
1.9 PROGNOSEFAKTOREN	25
1.10 THERAPIE	26
1.10.1 OPERATIVE THERAPIE	26
1.10.2 KONSERVATIVE THERAPIE	27
1.10.3 ADJUVANTE THERAPIE	28
1.11 NACHSORGE	29
1.12 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	30
2. MATERIAL UND METHODEN	32
2.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	32
2.2 DATENERHEBUNG	33
2.2.1 KREBSREGISTER ROSTOCK	33
2.2.2 DATENBANK DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK ROSTOCK	34
2.3 METHODIK	35
2.3.1 DATENORDNUNG UND VARIABLEN	35
2.3.2 FIGO KLASSIFIKATION	35
2.3.3 DEFINITION DER NEBENDIAGNOSEN UND RISIKOFAKTOREN	36
2.3.4 DEFINITION DER OPERATIONSVERFAHREN UND WEITERER VARIABLEN	36
2.3.5 DESKRIPTIVE STATISTIKEN	37
2.3.6 ÜBERLEBENSANALYSE	37
3. ERGEBNISSE	40
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	40
3.1.1 ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG	40
3.1.2 ALLGEMEINES SETTING DES KOLLEKTIVS: NEBENDIAGNOSEN, MENOPAUSENSTATUS	41
3.1.3 VOROPERATIONEN	42
3.2 CHARAKTERISTIKA DER OP-METHODEN	43
3.2.1 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER OP-VERFAHREN	43
3.2.2 OP-MERKMALE	45
3.2.3 KOMPLIKATIONEN NACH DER OPERATION	46
3.3 TUMORCHARAKTERISTIKA	47

3.3.1 FIGO- UND TNM-STADIUM	47
3.3.2 TUMORHISTOLOGIE	48
3.4 ZEIT BIS ZUM AUFTRETEN EINES EVENTS	48
3.4.1 UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE FÜR DIE VARIABLE ZEIT ZUM EVENT	49
3.5 UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE: KOMPLIKATIONEN	51
3.5.1 EVENTFREIES ÜBERLEBEN	53
3.5.2 GESAMTÜBERLEBEN	56
3.6 POSTOPERATIVE THERAPIE	59
 4. DISKUSSION	 61
 4.1 PATIENTINNEN- UND TUMORCHARAKTERISTIKA	 61
4.2 CHARAKTERISTIKA DER OP-METHODE	62
4.3 ZEIT ZUM EVENT	64
4.4 KOMPLIKATIONEN	69
4.5 EINSCHRÄNKUNGEN UND STÄRKEN DER STUDIE	71
 5. ZUSAMMENFASSUNG	 73
 6. THESEN	 74
 7. QUELLEN	 75
 8. ANHANG	 91
8.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	91
8.2 TABELLENVERZEICHNIS	91
8.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	92
 9. PUBLIKATION DER ARBEIT	 94
 10. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	 94
 11. DANKSAGUNG	 95

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

In Deutschland stellt das Endometriumkarzinom mit knapp 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste in der Gruppe der weiblichen Genitalorganen dar (Abb. 1). Pro Jahr beträgt die Zahl der krebsbedingten Todesfälle 2600 und somit rückt das Endometriumkarzinom auf Platz 10 im Vergleich zu anderen Karzinomen (Abb. 2).¹ Dies lässt sich dadurch begründen, dass das Endometriumkarzinom zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen gezählt wird. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 80%. Außerdem werden 80% der Karzinome schon im frühen und weniger invasiven T1-Stadium diagnostiziert.²

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs)¹

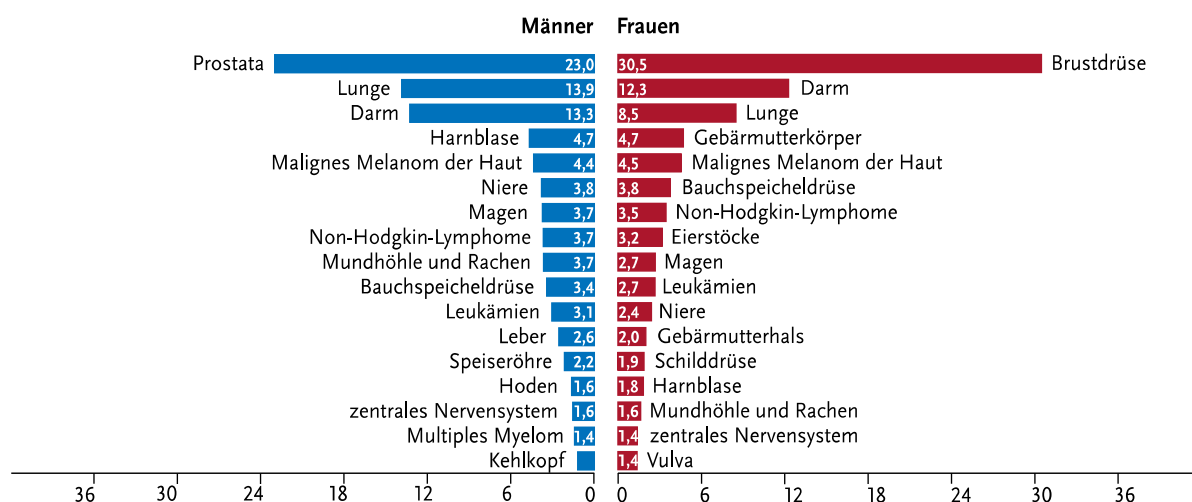
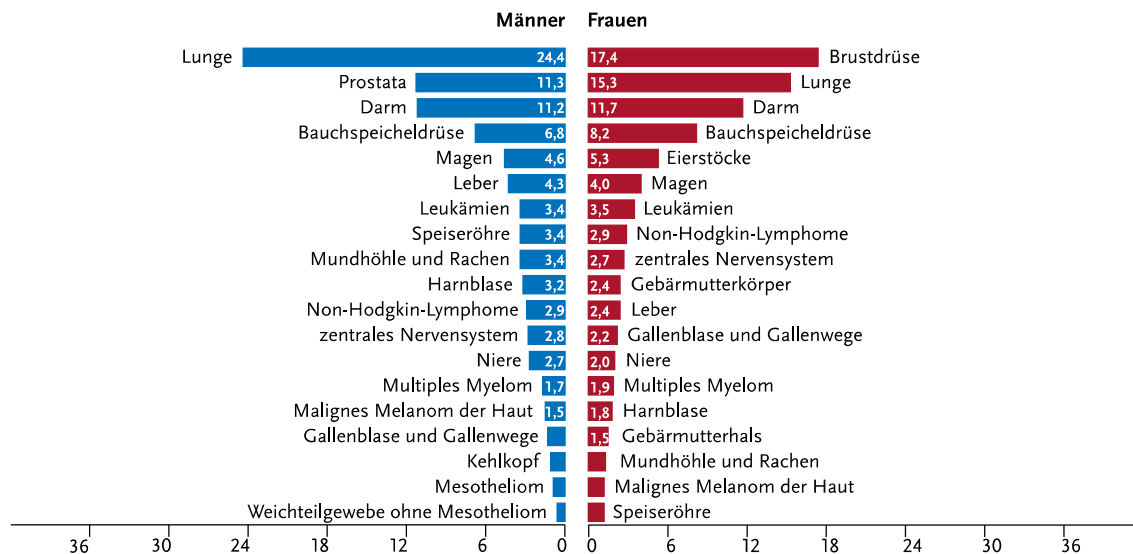


Abbildung 2 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014¹

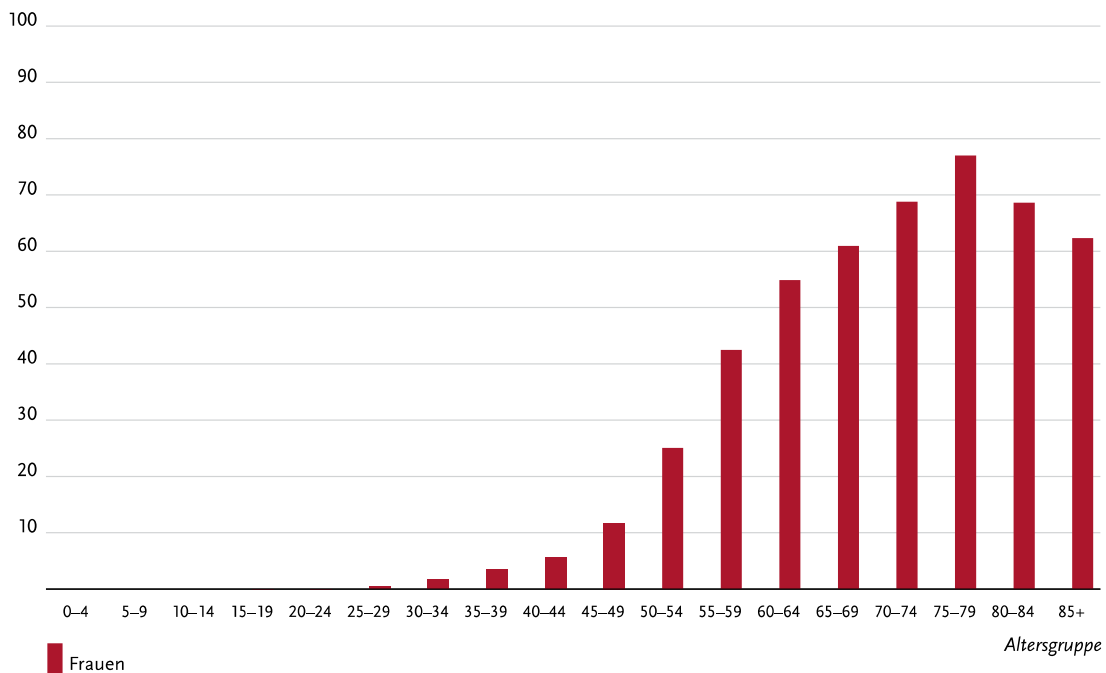


In Deutschland erkrankt eine von 50 Frauen und eine von 200 Frauen verstorbt am Endometriumkarzinom im Laufe ihres Lebens. Die Mehrheit der endometrialen Krebserkrankungen sind histologisch betrachtet endometrioide Adenokarzinome. Hierzulande liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren. Regionale Unterschiede von Erkrankungs- und Sterberaten sind in Deutschland eher gering ausgeprägt.² Im weltweiten Vergleich werden die höchsten Inzidenzraten in Nordamerika sowie Europa angegeben. In den weniger entwickelten Ländern sind die Erkrankungsraten wesentlich niedriger.³

Ein geringer sozioökonomische Status und ein geringeres Einkommen innerhalb der Bevölkerung eines Landes sind mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium sowie erhöhter Mortalität assoziiert.^{4,5}

Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz des Gebärmutterkörperkarzinoms zu (Abb. 3). In aktuellen Statistiken sind abnehmende altersstandardisierte Erkrankungsraten und nahezu konstante altersstandardisierte Sterberaten dargestellt, auch die Prognose für 2018 folgt diesem Trend.² Weltweit liegt die altersstandardisierte Sterberate bei 1,8 auf 100 000 Frauen.³

Abbildung 3 Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C54-C55, in Deutschland 2013-2014 je 100.000 Einwohner²



1.2 Pathologie

1.2.1 Pathogenetische Typen des Endometriumkarzinoms

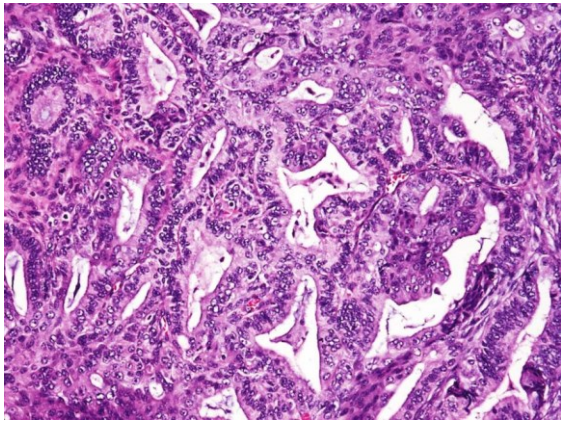
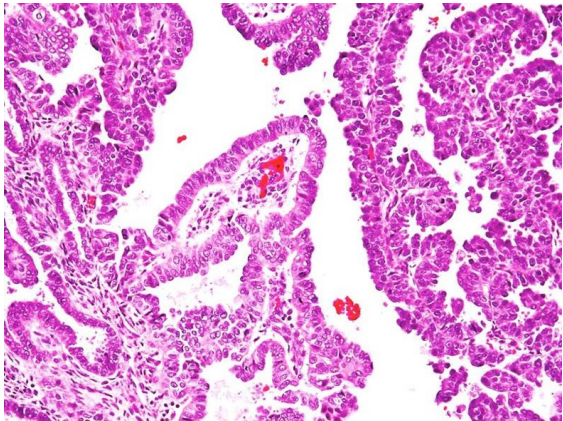
Beim Endometriumkarzinom können zwei Subtypen unterschieden werden, die in Biologie und Pathogenese differieren und denen verschiedene molekulare Veränderungen zugeordnet werden (Tab. 1)

Die weitaus größere Gruppe stellen die Typ-1-Karzinome dar. Hierzu zählen endometrioides und muzinöses Karzinom (low-grade). Diese zeichnen sich durch gute bis moderate Zelldifferenzierung aus und entstehen aus Hyperplasien des Endometriums, welche wiederum mit langfristig hohen Östrogenspiegeln assoziiert sind. Die Langzeitprognose ist relativ gut. In Adenokarzinomen des Endometriums können folgende Veränderungen auftreten; Mikrosatelliteninstabilität, Mutationen des PTEN-, KRAS- und beta-Catenin-Gens.⁶

Zu den Typ-2-Karzinomen oder auch high-grade bzw. nicht-endometrioiden Karzinomen zählen seröse, klarzellige und undifferenzierte Karzinome sowie das Karzinosarkom. Sie sind mit einem Anteil von etwa 10-15% seltener vertreten. Patientinnen mit diesen Tumoren haben ein höheres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven und Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf. Histologisch sind die Zellen wenig bis gar nicht differenziert.

Die Tumoren sind nicht östrogenabhängig und häufig assoziiert mit einer Atrophie des Endometriums.^{7,8} Nicht-endometrioiden Karzinome sind vielfach mit TP53 Mutationen und Verlust der Heterozygotie auf mehreren Chromosomen assoziiert. Auch die Entwicklung eines nicht-endometrioiden Karzinoms aus einem vorbestehenden endometrioiden Karzinom ist möglich. Weswegen sich dann die morphologischen, klinischen und immunhistochemischen Charakteristika nicht mehr eindeutig zuordnen lassen.⁶

Tabelle 1 Histologische Gegenüberstellung Typ-1- und -2-Karzinom

Typ-1	Typ-2
Type I	Type II
Endometrioid Muzinös	Serös Klarzellig
	

1.2.2 Vorläuferläsionen

Als Vorläuferläsion für die Typ-I-Karzinome wird laut WHO die atypische Endometriumhyperplasie (ICD-10 N85.1)¹⁰ klassifiziert. Als Synonym dafür wird endometrioiden intraepitheliale Neoplasie (EIN) verwendet.

Infolge gesteigerter Proliferation vermehren sich Drüsen und Stroma. Speziell bei den atypischen Hyperplasien verschiebt sich das Drüsen-Stroma-Verhältnis zugunsten der Drüsen. Ferner zeigt sich eine klonale Expansion der dicht aneinander liegenden Drüsen

mit zellulärer Atypie. In den aktuellen WHO-Klassifikationen erfolgt lediglich die Einteilung in Endometriumhyperplasie mit und ohne Atypien.¹¹

Die Endometriumhyperplasie ohne Atypie wird auch als Risikoläsion für die Karzinogenese angesehen. Das Risiko ist gering und beträgt etwa 1-2%.^{12,13} Die Entstehung wird auf eine übermäßige Östrogenwirkung auf das Endometrium zurückgeführt.¹⁴

Die Endometriumhyperplasie mit Atypie wird ebenfalls häufig durch hohe Östrogenspiegel und akkumulierende genetische Schäden ausgelöst.¹⁵ Sie kann im Rahmen des Cowden-Syndroms (Keimbahnmutation vom PTEN Tumorsuppressorgen)^{16,17} oder des Lynch-Syndroms (Inaktivierung der Mismatch-Reparatur-Gene) auftreten.^{18,19}

Die Endometriumhyperplasie mit Atypie hat mit etwa 45-50% ein höheres Risiko in ein Endometriumkarzinom überzugehen.^{12,20-22}

1.3 Histologie

Gesichert wird das Endometriumkarzinom durch die histologische Untersuchung. Anhand dieser werden verschiedene Unterformen nach der WHO klassifiziert (Tab. 2). Der histopathologische Befund ist ein wichtiger Eckpfeiler für das therapeutische Vorgehen und gibt Hinweise auf die Prognose des jeweiligen Tumors. Insbesondere bei high-grade Tumoren sind immunhistochemische Untersuchungen empfehlenswert.^{23,24} Ein Anteil von etwa 80% der Endometriumkarzinome ist vom endometrioiden Typ. Das typische endometrioide Karzinom besteht aus neoplastischen tubulären Drüsen verschiedener Größe. Diese sind meist rund oder oval, zeigen sich auch gewinkelt oder verzweigt. Weitere histologische Unterformen werden beschrieben (Tab. 2)²⁵

Tabelle 2 Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms¹¹

- Endometrioides Adenokarzinom
- Endometrioides Adenokarzinom-Varianten
 - Flimmerzellvariante
 - Villoglanduläre Variante
 - Variante mit plattenepithelialer Differenzierung
- Muzinöses Adenokarzinom
- Seröses Adenokarzinom
- Klarzelliges Adenokarzinom
- Gemischtes Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom
 - Monomorpher Typ
 - Dedifferenzierter Typ
- Neuroendokrine Tumoren
 - Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
 - Schlecht differenziertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
 - Schlecht differenziertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
- Andere Karzinome

Das histologische Grading nach FIGO-Klassifikation erfolgt nur für endometrioide und muzinöse Karzinome und richtet sich nach deren Anteil an soliden, nicht-plattenepithelialen Arealen. Seröse und klarzellige Karzinome werden nicht graduiert und definitionsgemäß als high-grade klassifiziert. Die Grading-Einteilung des Endometriumkarzinoms ist zur besseren Übersicht in Tabelle 3 dargestellt.¹¹

Tabelle 3 Histologisches Grading von Typ-1-Endometriumkarzinomen nach FIGO¹¹

Solider Anteil	Grad
< 5 %	1
6 – 50 %	2
> 50 %	3

Das seröse Karzinom hat die aggressivsten Eigenschaften und ist deutlich unter dem Mikroskop zu identifizieren. Ein hoher Grad an fehlender Zelldifferenzierung sowie ein papilläres Wachstumsmuster sind typisch. Auch eine Invasion in das lymphatische System ist oftmals zu finden.²⁶

1.4 Klassifikation

In der folgenden Tabelle sind die aktuellen FIGO-Stadien mit Definition und TNM-Kategorisierung als Übersicht dargestellt. Die letzte Veränderung der TNM-Klassifikation für das Endometriumkarzinom fand 2010 stand. Postoperativ erfolgt die Einteilung nach der pTNM-Klassifizierung anhand der pathologischen Untersuchung.

Tabelle 4 Die Empfehlung zur Stadieneinteilung basierend auf gültigen TNM- und FIGO-Klassifikationen, gültig seit 1.1.2010²⁷

TNM Kategorien	FIGO Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ¹	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ²
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ³
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intrabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortale und/oder Beckenlymphknoten)

¹Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.
²Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.
³Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

1.5 Ätiologie und Pathogenese

1.5.1 Molekulargenetische Pathogenese

Das Endometrium unterliegt während des weiblichen Zyklus' einem ständigen Umbau sowie einer funktionellen Modifikation in Abhängigkeit von Östrogen- und Progesteronspiegeln.²⁸

Langfristig erhöhte Östrogenspiegel sowie akkumulierte genetische Schäden können wie erwähnt zur Endometriumhyperplasie führen, welche das Risiko trägt in Typ-1-Karzinome zu entarten.¹⁵

Auf der molekularen Ebene ist dieser Prozess noch unvollständig verstanden. Für Typ-1- und Typ-2-Karzinome werden jeweils spezifische molekulare Veränderungen erfasst, die teilweise überlappend aber in unterschiedlichen Häufigkeiten auftreten.²⁹ Die Gruppe an veränderten Genen, die in Typ-1-Karzinomen gefunden wurde, spielt eine Rolle für die Selbstregulation des Endometriums und wird hormonell durch den weiblichen Zyklus beeinflusst. Dies unterstützt wiederum die Annahme, dass Typ-1-Karzinome hormonregulierte Neoplasien sind.³⁰

An dieser Stelle ist das Tumorsuppressorgen PTEN zu nennen, welches meist in östrogenreichen Geweben exprimiert wird. Eine Mutation oder Veränderung dieses Gens, die zum Funktionsverlust führt, ist prädisponierend für die Tumorgenese und könnte im Zusammenhang mit den endokrinen Risikofaktoren, insbesondere den hohen Östrogenspiegeln, stehen.³¹⁻³⁵ Die Mutation des PTEN Gens ist assoziiert mit einer endometrioiden Histologie sowie einem günstigeren pathologischen, molekularen und klinischen Status. Ebenso ist eine ausgeprägte Metastasierung seltener.³⁵

Progestagen (synthetisch hergestelltes Gestagen) hat einen positiven Einfluss auf die Expression von PTEN. In histopathologischen Settings konnte nachgewiesen werden, dass hierdurch die Rückbildung von PTEN-mutierten endometrialen Zellen erreicht werden kann.³⁶

Weitere häufige Veränderungen bei Typ-1- Karzinomen wurden im KRAS Onkogen, β -Katenin, PIK3CA Signalweg, ARID1A sowie im DNA-Mismatch Reparatur-System gefunden.³⁷⁻⁴¹ Auch aktivierende Mutationen im Fibroblasten growth factor Rezeptor 2 (FGFR2) konnten in endometrialen Tumoren festgestellt werden.⁴²

Zu Typ-2-Karzinomen zählen diverse histologische Subtypen, welche individuelle molekulare und genetische Eigenschaften aufweisen. Im Allgemeinen sind Typ-2-

Karzinome häufiger assoziiert mit Mutationen beispielsweise im TP53-Gen, PIK3CA Signalweg und in der HER2 Expression.^{29,43} Die TP53-Gen Mutation scheint insbesondere mit high-grade Karzinomen vergesellschaftet zu sein.⁴⁴

1.5.2 Risikofaktoren

Die wohl wichtigste Rolle bei den Risikofaktoren für das hormonabhängige Endometriumkarzinom Typ-1 spielen durch den Lebensstil bedingte metabolische Faktoren. Hierzu zählen der übermäßige Konsum von Fett bzw. Kalorien und insbesondere das daraus resultierende Übergewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$).⁴⁵ Die Risikoerhöhung durch hohe Glukosekonzentrationen im Serum bzw. Stoffwechselerkrankungen mit gestörter Glukosetoleranz ist belegt. Für Diabetikerinnen konnte eine Risikoerhöhung an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, ungefähr um den Faktor 2 festgestellt werden.⁴⁶⁻⁴⁹ Diskutiert wird, ob dadurch auch die krebsspezifische Mortalität steigt.^{49,50} Andere die Glukosetoleranz störende Faktoren wie z.B. eine Ernährung mit erhöhtem glykämischen Index und glycemic load sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert.^{51,52} Physische Inaktivität stellt einen weiteren risikosteigernden Faktor dar.⁵³ Auch Hypertonikerinnen haben ein erhöhtes Risiko an Gebärmutterkörperkrebs zu erkranken.^{54,55}

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen steigendem BMI und dem Erkrankungsrisiko.⁵⁶ Mit steigendem BMI erhöht sich zudem die Letalität bezogen auf das Endometriumkarzinom drastisch.⁵⁷ Interessanterweise stellen physische Inaktivität sowie hohe Energieaufnahme und BMI unabhängige Risikofaktoren dar.⁵³

Das Risiko am Endometriumkarzinom zu erkranken, erhöht sich mit steigendem Alter wie unter Punkt 1.1 Epidemiologie beschrieben.²

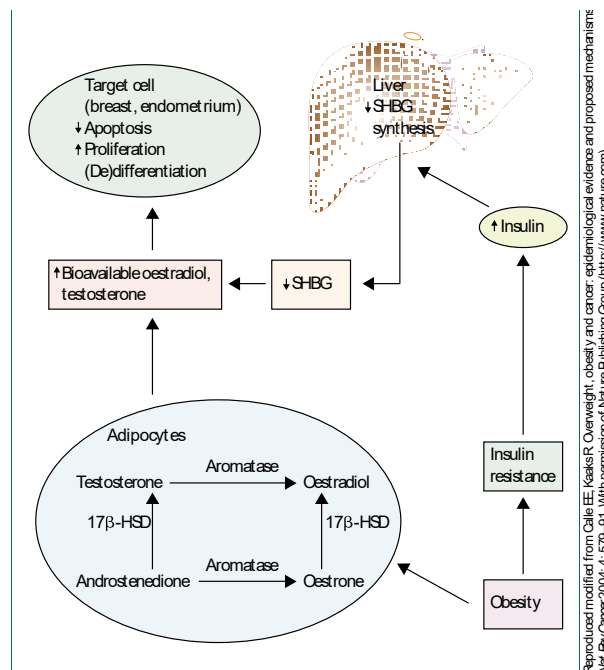
Ein eindeutiger Zusammenhang besteht von zu hohen endogenen Spiegeln an freiem Östrogen und dem Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.⁵⁸ Bei postmenopausalen Frauen wird Östrogen fast ausschließlich durch die extraglanduläre Konversion von Androgenen insbesondere aus Androstendion gebildet. Dies wird durch das Enzym Aromatase vermittelt, welches insbesondere im Fettgewebe zu finden ist. Auch der Spiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHGB) sinkt in der Menopause sowie bei Adipositas ab. Daraus folgt, dass insbesondere bei Adipositas einerseits die Bildung von Östrogen durch die Aromatase vermehrt ist, als auch die Bindung von freiem Östrogen durch vermindertes SHGB verringert ist. Dieser Umstand birgt ein höheres

Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Zum einen vermittelt durch die anregende Wirkung von freiem Östrogen auf Proliferation und Angiogenese sowie die Hemmung der Apoptose. Zum anderen findet diese Wirkung von Östrogenen in Abwesenheit der schützenden Effekte von Progesteron am Endometrium statt.^{59,60} Übergewicht stellt auch bei normalen Östrogenkonzentrationen einen eigenen Risikofaktor dar.⁵⁸ Denn auch ein veränderter Metabolismus von Insulin und insulin-like-growth factor 1 (IGF1) soll das Krebsrisiko erhöhen. Insulin hat Einfluss auf den Energiestoffwechsel. Außerdem erhöht es die Bioaktivität von IGF-1. Dies geschieht auf zwei Wegen. Einerseits wird die Synthese angeregt, andererseits werden die Bindeproteine vermindert. Insulin und IGF-1 sind anabol wirkende Faktoren, somit können diese die Tumorentstehung durch Stimulation der Zellproliferation und Inhibition der Apoptose fördern. Zusätzlich haben Insulin und IGF-1 eine stimulierende Wirkung auf die Produktion von Sexualhormonen und eine hemmende Wirkung auf die Synthese ihrer Bindehormone (SGHB).^{61,62} IGF-1 spielt eine wichtige Rolle für die mitogene Wirkung von Östradiol, was wiederum die Zellproliferation erhöht.⁶³ Einen Überblick über das hormonelle Zusammenspiel im Zusammenhang mit Adipositas gibt Abb. 6.⁷

Abbildung 6 Zusammenhang zwischen Hormon und Adipositas assoziiertem Wachstum des Endometriums bei postmenopausalen Frauen⁷

ogens (figure 5). This change stimulates trial-cell proliferation, inhibits apoptosis, and angiogenesis. A BMI above 25 kg/m² doubles's risk of endometrial cancer, and a BMI above 2 triples the risk.⁵⁰ A high BMI at a young age gain are also associated with endometrial Obesity remains a risk factor for endometrial even when circulating concentrations of n are normal.⁴⁶ It alters concentrations of like growth factor and its binding proteins. This can be stimulated by oestradiol and sed by progestagens. Oestrogen-receptor tional activity can be induced by signalling by like growth factor 1 even in the absence of ol, which provides evidence of cross-talk these pathways.⁵¹⁻⁵⁵

al inactivity, high energy intake, blood pressure 40/90 mm Hg, and high serum glucose ations are BMI-independent risk factors, the presence of polycystic ovaries depends on ^{7,56-60} A substantial proportion of endometrial could be avoided with the maintenance of a weight and phvsical activity throughout life an



SHBG= Sex-hormone-binding-globulin, 17β-HSD=17β-Hydroxysteroiddehydrogenase)

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (Polycystisches Ovarialsyndrom=PCOS) stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms dar und steht im Zusammenhang zu der oben erwähnten Glukosetoleranzstörung.⁶⁴ Ein PCOS liegt vor, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: Oligo- oder Anovulation, klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus oder polyzystische Ovarien.⁶⁵

Zwei Pathomechanismen bezüglich der Risikoerhöhung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms werden vermutet. Zum einen führt die chronische Oligo- oder Anovulation zu einer vermehrten Östrogenwirkung, die ungeschützt von Progesteron abläuft. Die erhöhten Androgenspiegel führen wahrscheinlich zum Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) aus der Epiphyse. Ein erhöhter LH-Spiegel führt zu einer erhöhten Androgenproduktion der Theca Zellen des Ovars. Zum anderen wirkt sich der Hyperandrogenismus auf die Insulinsensitivität und -produktion aus. Auf die meist vorhandene Insulinresistenz beim PCOS haben vermutlich auch diätetische und genetische Faktoren Einfluss. Folglich führt die Insulinresistenz zu einem chronischen Anstieg der Insulinspiegel mit Anstieg des IGF-1-Spiegels im Serum.^{64,66-69}

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms sind eine frühe Menarche (<12. Lebensjahr) sowie späte Menopause und daraus resultierende längerfristig höhere Östrogenspiegel im Laufe des Lebens.⁷⁰⁻⁷²

Während der Schwangerschaft wird durch die Plazenta vermehrt das schützende Hormon Progesteron gebildet. Folglich stellen Nulliparität und Nulligravidität bzw. wenige Schwangerschaften sowie die Infertilität in der Anamnese Risikofaktoren dar.^{70,73,74} Eine positive Familienanamnese für Krebs des Reproduktionstraktes ist zudem mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms assoziiert.⁷⁰

Des Weiteren wirkt sich die iatrogene Zufuhr von Östrogenen während des Klimakteriums ohne Gestagenschutz risikoerhöhend aus. Dies sollte nach aktuellem Wissensstand bei Frauen ohne Hysterektomie nicht mehr durchgeführt werden.^{71,75,76}

Nicht eindeutig ist, ob die zur Behandlung von Subfertilität eingesetzten ovar-stimulierend wirkenden Medikamente eine Risikoerhöhung mit sich bringen (vor allem bei Frauen mit hormonellen Dysfunktionen).^{77,78}

Durch die Einnahme von Tamoxifen aufgrund eines früheren Mammakarzinoms, entwickeln Frauen häufiger eine Endometriumhyperplasie. Das Risiko verdoppelt bis verdreifacht sich, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.^{79,80}

Ein Endometriumkarzinom kann im Rahmen des hereditären, nicht polypösen kolorektalen Karzinom-Syndroms (HNPCC-Syndrom) auftreten. Im Jahre 1966 wurde dieses erstmals offiziell als Erkrankung beschrieben, die einem autosomalen Erbgang folgt und Karzinome des rechtsseitigen Kolons, des Endometriums und weitere zur Folge hat.^{81,82} Als Ursache werden Keimbahnmutationen der Mismatch-Reparatur-Gene verantwortlich gemacht.⁸³ Die Diagnostik erfolgt daher auf molekulargenetischer Ebene durch ein Mutationsscreening, die Untersuchung der immunhistochemischen Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine, die Mikrosatelliten-Analyse sowie ggf. die Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promoters. Diese Untersuchung wird nach bestimmten Richtlinien durchgeführt. Hierzu gehört das Erfüllen mindestens eines Kriteriums der revidierten Bethesda Guidelines und/oder das Erkranken am Endometriumkarzinom vor dem 60. Lebensjahr.⁸⁴

Eine auffällige Familienanamnese erhöht unabhängig von konkreten Mutationen das Erkrankungsrisiko.^{85,86}

Frauen mit einem Mammakarzinom in der Eigenanamnese zeigen ein erhöhtes Risiko auf, an Gebärmutterkörperkrebs zu erkranken. Dies könnte sich auf die ähnlichen schon genannten ätiologischen Risikofaktoren beider Karzinome zurückführen lassen.^{87,88} In dieser Situation ist das Risiko für die Entstehung eines serösen gegenüber eines endometrioiden Karzinoms 2,6 mal höher. Wobei das seröse Endometriumkarzinom als Östrogen unabhängig gilt und somit auch eine zugrundeliegende genetische

Prädisposition möglich wäre.⁸⁹ Außerdem spielen gewebspezifische Ko-Regulatoren eine Rolle bei der zellulären Antwort auf Tamoxifen.⁹⁰

Die Einnahme von Tamoxifen geht, wie bereits erwähnt, mit der Risikosteigerung für die Entstehung des Endometriumkarzinoms einher. Etwa bei der Hälfte der Patientinnen zeigen sich nachteilige Effekte auf das Endometrium. Die Langzeittamoxifeneinnahme kann zu hochgradig senilen zystischen Atrophien führen, sowie zu Hyperplasien oder Polypen des Endometriums. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für ein Endometriumkarzinom um den Faktor zwei oder mehr erhöht und wahrscheinlich mit der Dauer der Einnahme steigt.⁹¹⁻⁹³ Endometriumkarzinome treten bei Tamoxifenbehandlung früher auf als ohne Einnahme dieses Medikaments. Dabei konnte jedoch keine Verschlechterung des Gesamt- oder krankheitsspezifischen Überlebens gezeigt werden.⁹⁴

Hoher BMI, Hormonersatztherapie sowie vorbestehende endometriale Veränderungen sind etablierte Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom. In Kombination mit einer Tamoxifeneinnahme erhöhen sie das Risiko wesentlich.^{95,96}

Unsicher ist, ob fortlaufende Applikation von lokalem Progesteron risikoreduzierend wirkt.⁹⁷

Dagegen ist die risikosenkende Wirkung auf die Entstehung von endometrialen Pathologien durch die Einnahme von Aromataseinhibitoren nach bzw. anstatt von Tamoxifen wahrscheinlich.⁹⁸

Ein weiterer Östrogen-Rezeptor Modulator ist Raloxifen. Dieses Medikament ist zugelassen für die Prävention von osteoporotischen Frakturen. Raloxifen ist nicht mit denselben stimulierenden Effekten auf das endometriale Gewebe wie Tamoxifen assoziiert.⁹⁹

Das seltener beobachtete Typ-2 Endometriumkarzinom tritt häufiger bei älteren und nicht übergewichtigen Frauen auf.¹⁰⁰

Eine frühere pelvine Bestrahlung im Rahmen der definitiven Therapie eines Zervixkarzinoms kann das Risiko für ein Endometriumkarzinom steigern, insbesondere für histologische high-risk Formen und damit einhergehender schlechter Prognose.¹⁰¹

Weitere mögliche Risikofaktoren auf Ebene der Genetik oder des Lebensstils konnten sich noch nicht zweifelsfrei ableiten lassen.

1.5.3 Protektive Faktoren

Niedrige Östrogen- und hohe Gestagen- bzw. Progesteronspiegel stellen somit einen Schutzfaktor dar.¹⁰² Hierzu trägt eine hohe Multiparität durch die schon erwähnte schützende Progesteronproduktion der Plazenta bei. Eine hohe Anzahl an Paritäten, eine lange Geburtsperiode, ein hohes Alter bei erster Geburt sowie eine kurze prämenopausale geburtenfreie Lebensperiode zeigen eine Risikoreduktion, was die protektive Rolle von Progesteron und die stimulierende Rolle von Östrogen unterstreicht.^{73,103} Paritäten sind positiv mit SHBG und negativ mit freien Östradiolkonzentrationen assoziiert.⁷⁴

Auch körperliche Aktivität scheint sich unabhängig vom Körpergewicht schützend auszuwirken, wobei noch unklar ist in welchem Lebensabschnitt sich diese am stärksten schützend auswirkt und welche Form der körperliche Aktivität optimalen Schutz bietet.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Es konnte gezeigt werden, dass Training moderater Intensität über 12 Monate und damit einhergehende Abnahme des Körperfettanteils, den Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen senken konnte.¹⁰⁷

Eine durchgeführte Tubenligatur wirkt in geringen Maße protektiv.¹⁰⁸ Auch die Nutzung eines nicht-hormonellen Intrauterinpessar (IUP) kann mit einer Risikoreduktion assoziiert werden.¹⁰⁹ Die Nutzung Levonogestrel-freisetzender IUP ist mit einer hemmenden Wirkung auf die Bildung von endometrialen Hyperplasien sowie Endometriumkarzinomen assoziiert.¹¹⁰

Rein progestinhaltige (synthetisch hergestellte Progesterone) Medikamente haben wahrscheinlich auch einen schützenden Effekt auf die Entstehung von Endometriumkarzinomen.^{111,112}

Zigarettenrauch wirkt sich ebenso protektiv auf die Entstehung des Endometriumkarzinoms aus. Dies könnte durch den Einfluss auf die Expression von Proteinen erklärt werden, welche die endometriale Differenzierung steuern und in Endometriumkarzinomen supprimiert sind. Außerdem scheint es abschwächend auf den Einfluss von Östrogen auf das Endometrium zu wirken. Insbesondere bei adipösen Frauen und bei denen, die postmenopausal diagnostiziert wurden, wirkt das Rauchen von Zigaretten schützend.¹¹³⁻¹¹⁷

Auch eine erhöhte Aufnahme von Isoflavonen, enthalten in Soja und Hülsenfrüchte, kann mit einer leichten Risikoreduktion assoziiert werden.^{118,119}

Ebenso stellt die orale Kontrazeption, mit kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten einen Schutzfaktor dar, der vor allem bei Langzeitanwendung eine Risikoreduktion von etwa 50% bewirken kann. Der Nutzen steigt mit der Länge der Einnahmeperiode.¹²⁰⁻¹²³ Bei der Behandlung von klimakterischen Beschwerden mit Hormonersatztherapie, die sowohl Östrogene als auch zusätzlich Progesterone enthalten, wirkt Progesteron dem nachteiligen Effekt auf das Endometrium von Östrogen entgegen. Dieser Effekt wurde insbesondere bei übergewichtigen Frauen beobachtet und verstärkt sich mit zunehmender Anzahl an Tage, an denen Progesteron zu den Östrogenen pro Monat hinzugefügt wird.^{76,124-126} Währenddessen zeigt die Behandlung mit Tibolon (synthetisches Steroid mit Progesteron- und Östrogen-agonistischen sowie androgenen Eigenschaften) eingesetzt zur Minderung postmenopausaler Beschwerden, ein gesteigertes Risiko für Endometriumkarzinome.¹²⁷

1.6 Sekundärprävention

Ein Screening für Endometriumkarzinome existiert routinemäßig nicht. Es hat sich gezeigt, dass eine Früherkennungsuntersuchung durch transvaginalen Ultraschall keinen prognostischen Vorteil für asymptomatische gegenüber symptomatischen Patientinnen (Blutungen <8 Wochen) bietet. Es werden vornehmlich low-risk Läsionen detektiert. Daraus resultieren nicht notwendige Operationen, welche die Morbidität und Kosten erhöhen. Außerdem scheinen gefährdete Frauen ein solches Screening eher zu meiden.¹²⁸ Die transvaginale Ultraschalluntersuchung ist zwar nicht invasiv, hat jedoch nur einen schwach positiven prädiktiven Wert bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen und sollte deshalb nicht durchgeführt werden.¹²⁹ Es hat sich gezeigt, dass bei asymptomatischen Frauen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms assoziiert sind (wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom etc.), die spezifische Mortalität mit einer Früherkennungsuntersuchung mittels transvaginalem Ultraschall oder Endometriumbiopsie nicht gesenkt werden kann.⁸⁴

Auch das zufällige Vorhandensein von normalen Endometriumzellen im Pap-Test lässt das Risiko der Entwicklung einer Hyperplasie oder eines Karzinoms bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr nicht ansteigen, wie früher vermutet. Daher entsteht kein Nutzen, diese Frauen, insbesondere im Postmenopausenstatus, routinemäßig abzuklären, wie 2001 laut Bethesda System empfohlen wurde. Trotzdem sollte bei symptomatischen Frauen im

50. Lebensjahr oder älter, die im Pap-Test atypische sowie normale Endometriumzellen nach dem 12. Zyklustag oder postmenopausal sind, aufweisen, eine weitere Abklärung mittels endometrialer Probenentnahme erfolgen.¹³⁰⁻¹³²

Aktuell gibt es keinen routinemäßig verwendeten Biomarker für die Detektion des Endometriumkarzinoms.¹³³ Die Aufklärung über postmenopausale vaginale Blutungen als Frühsymptom sowie mögliche Folgen einer Tamoxifeneinnahme sollte erfolgen.¹³⁴

Das Screening während einer Tamoxifeneinnahme scheint unzureichend, um Pathologien der Endometriumschleimhaut sicher zu erfassen und nicht wirtschaftlich zu sein. Die Spezifität der transvaginalen Sonographie beträgt in der Studie von Gao et al. nur 63,6% und die Sensitivität lediglich 81,8%. Positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert liegen bei 72,9% und 73,7 %.^{135,136}

Im Rahmen des HNPCC-Syndroms kann das Endometriumkarzinom sozusagen ein „Sentinel-Karzinom“ darstellen und geht in der Hälfte der Fälle einem Kolonkarzinom voraus.

1.7 Symptomatik

Das wohl am häufigsten auftretende Symptom ist die azyklische oder postmenopausale Blutung. Dieses gilt zwar als Frühsymptom des Endometriumkarzinoms, kann aber auch unspezifisch anderen endometrialen Läsionen oder Störungen zugeordnet werden. Das Risiko für eine endometriale adenomatöse Hyperplasie oder ein Karzinom liegt bei etwa 15% bei postmenopausalen Blutungen und steigt mit zusätzlich vorhanden Risikofaktoren (Nulliparität, höheres Alter und Diabetes) an.^{137,138} Insbesondere diese Patientengruppe sollte eine gynäkologische Abklärung erhalten.¹³⁹ Auch abnormaler vaginaler Fluor stellt ein mögliches Symptom für ein Endometriumkarzinom dar.¹⁴⁰ Bei prämenopausalen Frauen mit abnormer uterinen Blutung liegt das Risiko für ein Endometriumkarzinom bei unter 0,5% und für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Hyperplasie bei unter 1,5%.¹⁴¹

1.8 Diagnostik und Untersuchungsmethoden

Heutzutage gilt als Goldstandard für die sichere Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms die Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio.^{142,143} Abbildung 5 zeigt den diagnostischen Algorithmus für Frauen mit peri- bzw. postmenopausalen

Blutungen. Die ambulante endometriale Biopsie weist bei suffizienter Probenentnahme eine hohe Genauigkeit auf. Ein positives Testergebnis scheint exakter für eine Sicherung der Diagnose, als ein negatives für das Ausschließen einer Diagnose zu sein. Bei anhaltenden Beschwerden und negativem Testergebnis besteht dementsprechend ein weiterer Abklärungsbedarf.¹⁴²

Der Vorteil der Hysteroskopie liegt darin, das Risiko von falsch negativen histopathologischen Ergebnissen zu senken, da die uterine Kavität visualisiert werden kann. So können andere Pathologien wie Polypen oder Adhäsionen detektiert und beseitigt werden, wodurch sonstige Ursachen für abnormale Blutungen ausgeschlossen und eliminiert werden können.¹⁴⁴

Die „blinde“ (oder „zufällige“) Endometriumbiopsie erscheint nicht effektiv, da fokale Läsionen gegebenenfalls nicht erfasst werden und somit ein Endometriumkarzinom nicht sicher ausgeschlossen werden kann.¹⁴⁵

Zwei weitere minimal invasive Verfahren der Probenentnahme sind verfügbar. Der Vorteil besteht darin, dass auf eine Narkose verzichtet werden kann. Zum einen kann durch die Pipelle mittels Vakuum Gewebe aus dem Cavum uteri entnommen werden.

Die Probengewinnung mittels Pipelle ist effektiv für die Untersuchung von Patientinnen mit einem Risiko für ein Endometriumkarzinom, allerdings können Läsionen im Bereich eines Polypen oder kleine endometriale Regionen unentdeckt bleiben.¹⁴⁶ Im Vergleich der Untersuchung mit Pipelle und klassischem Verfahren betrug die Übereinstimmung der Ergebnisse 79%, was die Grenzen bei der Gewinnung von repräsentativen und adäquaten Proben aufzeigt.¹⁴⁷ Die Methode ist sicher, kosteneffektiv, ambulant durchzuführen und vermeidet eine allgemeine Anästhesie.¹⁴⁸

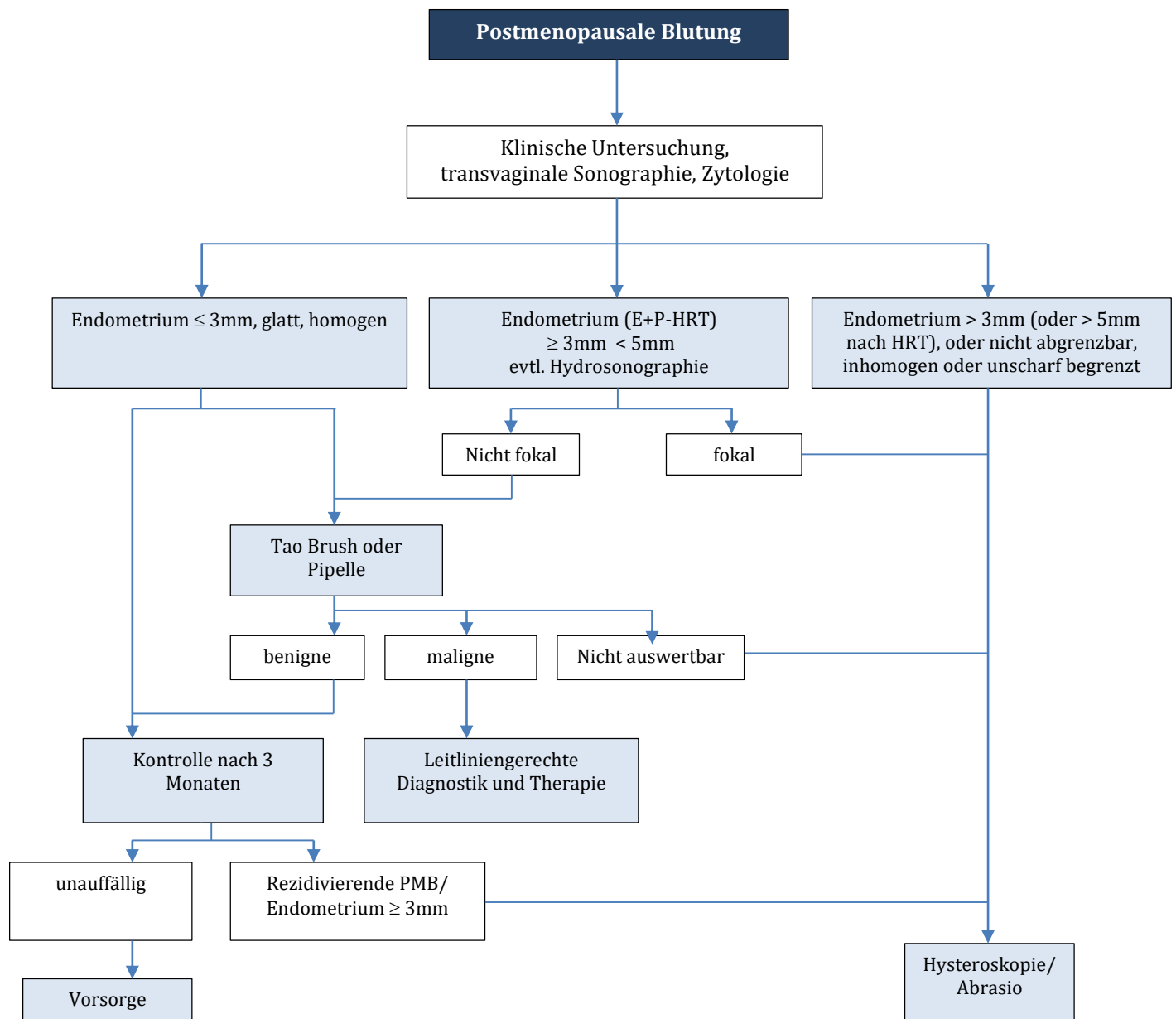
Zum anderen ist die Tao Brush verfügbar. Dies ist eine Bürste, welche in die Gebärmutterhöhle eingebracht wird und durch Rotationsbewegungen Gewebe gewinnt. Unter den Apparaturen zur Aspiration scheint die Probengewinnung mit Hilfe der Tao Brush die vielversprechendste Methode darzustellen. Allerdings sind die hohen Kosten, das Problem der möglichen insuffizienten Probengewinnung und die Rate an nicht erfolgreichen Insertionen (Nullipara 20%, Para 8%) von Nachteil.¹⁴⁹

Die transvaginale Sonographie kann zwar ein Endometriumkarzinom nicht sicher histologisch diagnostizieren, spielt aber trotzdem eine große Rolle in der ersten Abklärung einer abnormen uterinen Blutung. Normalerweise zeigt sich eine schmale endometriale Linie. Die doppelte Endometriumdicke wird gemessen und bewertet. Der Cut-off Wert für diesen Messwert wird in der Literatur noch diskutiert.^{150,151}

In einem großen systematischen Review und einer Meta-Analyse, in denen Daten von 2896 Patientinnen analysiert wurden, wird empfohlen den cut-off Wert von 3mm für den Ausschluss einer endometrialen Pathologie zu verwenden. Dieser Wert zeigt eine hohe Sensitivität bei der Detektion von Endometriumkarzinomen und kann Frauen mit postmenopausaler Blutung identifizieren, welche ein sehr geringes Risiko aufweisen. So kann die invasive Biopsie vermieden werden.^{152,153}

Heutzutage sind zusätzlich die farbkodierte Bildgebung, Flüssigkeitsinstillation und 3D Ultraschall möglich, was eine umfassendere Befundung ermöglicht.¹⁵⁴

Abbildung 7 Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen⁸⁴



(Abkürzungen: E=Östrogen, P=Progesteron, HRT=Hormontherapie, PMB=Postmenopausenblutung)

1.8.1 Bildgebung und Staging

Die lokale Ausbreitungsdiagnostik beim Endometriumkarzinom erfolgt mittels bimanueller klinischer Untersuchung (vaginal und rektal) zur Festlegung des operativen Zugangsweges. Die Bildgebung gilt als ergänzend, um präoperativ das Vorgehen zu planen oder suspekte Herdbefunde abzuklären.⁸⁴

Sie gibt einen Überblick über die lokale Situation sowie die Möglichkeit der Infiltration in benachbarte Organe in Abhängigkeit des klinischen Untersuchungsbefundes. Für die Detektion von Fernmetastasen eignet sich primär die Schnittbildgebung.¹⁵⁵

Eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen wird von der IKNL- und ACR-Leitlinie zur Primärdiagnostik empfohlen. Einerseits kann dadurch der kardiopulmonale Status präoperativ beurteilt werden.⁸⁴ Andererseits könnten selten vorkommende pulmonale Fernmetastasen entdeckt werden. Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom werden bei etwa 1% pulmonale Fernmetastasen durch diese Bildgebung entdeckt. In der Gruppe der Patientinnen mit high-risk-Subtypen liegt die Inzidenz hierfür bei 4,1%. Deswegen erscheint in dieser Gruppe die Untersuchung sinnvoll. Bei den Betroffenen mit low-risk-Subtypen könnte bezüglich der Metastasendetektion auf ein Röntgen-Thorax verzichtet werden.¹⁵⁶

Für das lokale Staging gilt die transvaginale Sonographie als Basisuntersuchung. Präoperativ dient sie der Beurteilung der Infiltration des Myometriums, Zervix und der Parametrien. Durchgeführt von Experten zeigt sie keine signifikanten Nachteile gegenüber der MRT Bildgebung. Nur bei schlechter sonografischer Darstellbarkeit sollte eine MRT-Untersuchung angeboten werden.¹⁵⁷

Die Bildgebung durch FDG-PET oder PET/CT sind möglich und zuverlässig in der Detektion von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen, spielen im klinischen Alltag jedoch keine Rolle.^{158,159}

Das operative Staging stellt nach wie vor die Referenzmethode für die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik dar.

Die Sentinel Node Biopsie ist derzeit beim Endometriumkarzinom keine Standardprozedur und sollte nur in klinischen Studien durchgeführt werden. Durch die gewonnenen Informationen kann eine komplette Lymphonodektomie möglicherweise vermieden und die Morbidität gesenkt werden. Unklar ist aktuell, ob isolierte Tumorzellen oder Mikrometastasen in regionalen Lymphknoten einen nachteiligen Effekt auf die Prognose von low- und intermediate-risk Patientinnen aufweisen.¹⁶⁰

1.9 Prognosefaktoren

Etablierte prognostische Faktoren sind das FIGO-Stadium, die Invasion des Myometriums, die Histologie sowie das Tumorgrading. Die meisten Merkmale sind unabhängig voneinander.⁷ Als fester Prognosefaktor gilt das Tumorstadium beim Endometriumkarzinom.¹⁶¹ Dieses scheint unabhängig vom Grading prognostisch für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu sein.¹⁶² Des Weiteren stellt die myometrane Invasionstiefe ein wichtiges Charakteristikum dar. Diese ist ausschlaggebend für die Einteilung in das Stadium pT1a und pT1b. Diskutiert werden hierbei, ob die absolute myometrane Invasionstiefe und der tumorfreie Abstand zur Serosa betrachtet werden sollten.^{163,164}

Von großer prognostischer Bedeutung ist der histologische Subtyp.¹⁶¹

Muzinöse Karzinome sind mit höherem Patientenalter und fortgeschrittenerem Tumorstadium assoziiert. Auch die Rate an pelvinen Lymphknotenmetastasen scheint erhöht. Die Prognose ist im Vergleich zum endometrioiden Typ nicht signifikant schlechter.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Im Gegensatz dazu scheint das undifferenzierte Endometriumkarzinom verglichen mit dem endometrioiden Subtyp eine ungünstigere Prognose aufzuweisen.¹⁶⁸ Endometriumkarzinome vom serösen Typ haben eine schlechtere Prognose als die vom klarzelligen oder endometrioiden Typ.¹⁶⁹

Bei der Untersuchung von über 25 000 Patientinnen im FIGO Stadium IA und IB zeigte eine vorhandene Lymphovaskuläre Infiltration (LVSI) ein 4-10fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen. Auch unabhängig vom Lymphknotenbefall zeigt sich das Gesamtüberleben verringert.¹⁷⁰ Eine vorhandene LVSI stellt einen die Prognose wesentlich beeinflussenden Parameter dar.^{171,172} Ein hohes histologisches Grading, bezogen auf den Tumortyp, führt ebenso zu einer Verschlechterung der Prognose.¹⁷³

Die Tumorgöße ist beim endometrioiden Endometriumkarzinom von prognostischer Bedeutung. In der Literatur wird ein Cut-off von 2 cm¹⁷¹ oder 5 cm genannt.¹⁷⁴ Ferner weist eine inkomplette Tumorresektion ein signifikant höheres Lokalrezidivrisiko auf und ist damit prognostisch relevant.¹⁶² Weitere auf die Prognose Einfluss nehmende Faktoren sind die Beteiligung der endozervikalen Drüsen, Lymphknotenmetastasen, (nicht) Vorhandensein einer assoziierten endometrialen Hyperplasie, das Invasionsmuster, Vorhandensein von isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen.⁸⁴

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die aktuell verwendete Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms.

Tabelle 5 Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, nach der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)^{84,175}

Risikogruppe	Charakteristika
Low risk	endometrioides EC, G1, G2, < 50 % myometrane Infiltration, L0
Low-intermediate risk	endometrioides EC, G1, G2, ≥ 50 % myometrane Infiltration, L0
High-intermediate risk	endometrioides EC, G3, < 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1 endometrioides EC, G1, G2, L1, /≥ 50 % myometrane Infiltration
High risk	endometrioides EC, G3, ≥ 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1, FIGO/TNM-Stadium II/T2 endometrioides EC, FIGO/TNM-Stadium III/T3, R0 nicht-endometrioides EC (serös/klarzellig, undifferenziert, MMTT)

1.10 Therapie

Im folgenden Text wird die Therapie des Endometriumkarzinoms erläutert. Der Schwerpunkt liegt auf den in dieser Arbeit untersuchten Stadien.

1.10.1 Operative Therapie

Liegt ein Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I vor ist die Durchführung einer Hysterektomie sowie die beidseitige Adnexexstirpation empfohlen. Dies soll mittels laparoskopischen oder laparoskopisch assistierten vaginalen Verfahren erfolgen, wenn ein endometrioides Andenokarzinom im Frühstadium vorliegt. Das neuere Roboter-unterstützte laparoskopische Verfahren kann ähnlich der konventionellen Laparoskopie durchgeführt werden.

In höheren FIGO Stadien soll eine Laparotomie durchgeführt werden. Auch bei einem Missverhältnis zwischen Uterusgröße und Vagina ist die abdominale Hysterektomie durchzuführen, da ein intraabdominales Morcellement nicht durchgeführt werden soll. Ab dem Stadium pT3b (Befall der Parametrien) muss eine radikale Hysterektomie erfolgen.

Intraoperativ sollen palpatorisch oder makroskopisch auffällige Lymphknoten entfernt werden. Makroskopisch unauffällige Lymphknoten sollen keinem Sampling unterzogen werden. Liegt ein Endometriumkarzinom Typ-1 im Stadium pT1a, G1/2 vor, ist auf die systematische Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen Lymphknoten zu verzichten.⁸⁴

Bei einem Endometriumkarzinom Typ-1 pT1a G3 sowie pT1b G1/G2 kann und im Stadium pT1b G3 sollte eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt werden. Wenn in den Stadien pT2 bis pT4, M0 G1-3 und bei Vorliegen eines Typ-2 Endometriumkarzinoms eine makroskopische Tumorfreiheit möglich ist, sollte auch hier die Lymphadenektomie durchgeführt werden.^{84,176,177}

Die systemische Lymphadenektomie umfasst die Exstirpation der pelvinen und infrarenal-paraaortalen Lymphknoten. Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte nur in Studien durchgeführt werden.

Liegt ein fortgeschrittenes Endometriumkarzinom vor kann eine operative Tumorresektion mit der Zielsetzung der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.⁸⁴

Bei Frauen, die sich in der Prämenopause befinden, ist es möglich nur eine Hysterektomie mit beidseitiger Salpingektomie durchzuführen. Dabei muss ein endometrioides Endometriumkarzinom pT1a G1/G2 sichergestellt sein. Außerdem dürfen keine Hinweise auf eine genetische Prädisposition für ein Ovarialkarzinom vorliegen.⁸⁴ Trotzdem besteht ein relativ hohes Risiko, dass bei diesen Patientinnen synchrone Ovarialkarzinome bzw. ovarielle Metastasen auftreten, was eine ausführliche Aufklärung notwendig macht.¹⁷⁸

1.10.2 Konservative Therapie

Unter bestimmten Voraussetzungen kann Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und frühem Endometriumkarzinom der Fertilitätserhalt angeboten werden.¹⁷⁹ Hierbei muss die Patientin darüber unterrichtet werden, dass die einzige kurative Standardbehandlung die Hysterektomie ist und welche Risiken entstehen, wenn sie auf eigene Verantwortung auf diese verzichtet. Eine Beratung durch einen Reproduktionsmediziner, sowie die engmaschige Kontrolle sind anzuraten. Außerdem muss in einer gezielten Biopsie ein gut differenziertes (G1) endometrioides Endometriumkarzinom, welches Progesteronrezeptoren exprimiert, diagnostiziert sein. Ein möglicher Adnexbefall sollte vorher mittels Laparoskopie oder MRT ausgeschlossen

werden. Die konservative Therapie erfolgt medikamentös mit Medroxyprogesteron oder Megestrolacetat oder einem Levonogestrel-IUP. Nach sechsmonatiger Therapie und kontrollierter Komplettremission ist eine Schwangerschaft anzustreben. Ist keine Remission zu verzeichnen ist die Hysterektomie empfohlen.⁸⁴ In der Literatur sind unterschiedliche Remissions- und Rezidivraten beschrieben.^{179,180} In einem systematischen Review wurde eine Remissionsrate von 48% der G1-Karzinome beschrieben. Bis zum Ansprechen der konservativen Therapie wurde die mediane Zeit von sechs Monaten angegeben. Jeweils 35% der Frauen, die ein primäres Ansprechen zeigten erlitten ein Rezidiv und 35% der Frauen wurden schwanger.¹⁸¹

1.10.3 Adjuvante Therapie

1.10.3.1 Strahlentherapie

Liegt ein endometrioides Endometriumkarzinom Typ-1 im Stadium pT1a, G1 oder G2 vor sollte keine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt werden.⁸⁴

Im Stadium I reduziert die perkutane Strahlentherapie zwar die Lokalrezidivrate, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die krebsspezifische Sterberate. Sie ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität, urologischen und intestinalen Nebenwirkungen sowie einer reduzierten Lebensqualität und körperlichen Funktion.^{182,183} Die postoperative intravaginale Brachytherapie hat nur einen begrenzten Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Verglichen mit der alleinigen Operation zeigen sich keine Vorteile bezogen auf die allgemeine Rezidivrate und das Gesamtüberleben.¹⁸⁴ Die lokale Brachytherapie bietet gegenüber der perkutanen Strahlentherapie eine höhere Lebensqualität und weniger intestinale Nebenwirkungen.¹⁸⁵ In fortgeschrittenen Stadien (pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und pT1a mit Myometriuminfiltration, G3 pNX/0, endometrioides Endometriumkarzinom Typ-1) wird die postoperative vaginale Brachytherapie empfohlen, um das Vaginalrezidivrisiko zu reduzieren. Diese sollte auch nach systematischer Lymphadenektomie bei fortgeschritteneren Karzinomen (pT1b pN0 G3 oder pT2 pN0) durchgeführt werden.

Im Stadium pT1b NX G3 oder pT2 pNX, endometrioide Endometriumkarzinome Typ-1, kann alternativ zur vaginalen Brachytherapie eine perkutane Bestrahlung erfolgen. Letztgenannte kann auch im Stadium pT1 pNX (jeglichen Gradings) aber mit der höchsten Stufe der lymphovaskulären Infiltration anstatt der Brachytherapie durchgeführt

werden.⁸⁴ Bei den high-und intermediate-risk Endometriumkarzinomen zeigt die Brachytherapie eine sichere lokale Kontrolle und sollte wegen der weniger toxischen Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt präferiert werden.¹⁸⁶ Bei Endometriumkarzinomen in Stadien III bis IVA kann zusätzlich zur Chemotherapie eine postoperative externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden. In diesen Stadien mit additiven Risikofaktoren für vaginale Rezidive kann nach der perkutanen Bestrahlung zusätzlich eine vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden. Das Endometriumkarzinom Typ-2 wird in der aktuellen Leitlinie in Bezug zur Indikationsstellung einer postoperativen Strahlentherapie wie das Typ-1 Karzinom G3 behandelt (pT1a pN0 vaginale Brachytherapie, pT1b N0 externe pelvine Bestrahlung, ab pT2 eventuell zusätzlich Brachytherapie-Boost, pT3 oder pN1-2 Erwägung Radiotherapie).⁸⁴

Die definitive Radiotherapie stellt bei nicht OP-fähigen Patientinnen eine kurative Therapiemöglichkeit dar.¹⁸⁷

1.10.3.2 Medikamentöse Therapie

Eine adjuvante medikamentöse Therapie mittels Gestagen wird aktuell nicht empfohlen.^{84,188}

Eine adjuvante Chemotherapie kann bei Patientinnen mit Typ-2- Karzinomen sowie Typ-1-Karzinomen G3 ab pT1b bis pT2 (jeweils N0) durchgeführt werden.

Liegt ein Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 vor, sollte bei diesen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium pT4a oder M1 nach entweder makroskopisch tumorfreiem OP-Ergebnis oder höchstens 2 cm großem Resttumor sollten ebenfalls eine Chemotherapie erhalten. Laut Leitlinie sollte diese mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgen.⁸⁴

1.11 Nachsorge

Alle drei bis sechs Monate während der ersten drei Jahre und in sechsmonatigen Abständen in den zwei darauffolgenden Jahren sollte nach Abschluss der primären Therapie eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt werden. Diese beinhaltet die gezielte Anamneseerhebung und die gynäkologische Untersuchung inklusive

rektovaginaler Palpation.⁸⁴ In frühen Stadien ist das Rezidivrisiko relativ gering. Es konnte gezeigt werden, dass in diesen Fällen keine Symptome auftraten und die Diagnosestellung auf klinischen Untersuchungsergebnissen beruhte. Die routinemäßig durchgeführte vaginale zytologische Untersuchung ist kostenineffektiv und weniger als 1% der Patientinnen würden davon profitieren.^{189,190} Die Mehrheit der Rezidive tritt in den ersten drei Jahren auf.¹⁹¹ Besonders wichtig erscheint die Aufklärung der Patientinnen über mögliche Frühsymptome eines Rezidiv, da diese in den meisten Fällen auftreten.¹⁹² Insbesondere in frühen Stadien scheint ein intensives Nachsorgeprogramm keinen Einfluss auf das Outcome zu haben.¹⁹³ Für den Nutzen dieser Form der Nachsorge, bezogen auf das Gesamtüberleben, gibt es keine Belege. Auch auf Bildgebung und Bestimmung von Tumormarkern sollte bei asymptomatischen Patientinnen verzichtet werden.^{84,194}

1.12 Zielsetzung der Arbeit

Im Mittelpunkt dieser Studie steht die Auswertung der beiden grundsätzlich möglichen operativen Therapieverfahren des Endometriumkarzinoms.

- die minimal invasive Hysterektomie (vaginale Hysterektomie oder laparoskopisch assistiert) verglichen mit
- der abdominalen Hysterektomie

Es soll herausgearbeitet werden, ob es grundsätzliche Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen den beiden Gruppen gab und in wie weit eine minimal invasive Hysterektomie möglicherweise die abdominale Hysterektomie, auch bei Risikokonstellationen wie G3 oder einer Myometriuminfiltration von mehr als 50%, sicher ersetzen kann. Das primäre Studienziel beinhaltete die Untersuchung der onkologischen Sicherheit einer minimal invasiven Hysterektomie verglichen mit einer abdominalen Hysterektomie beim frühen Endometriumkarzinom (FIGO I-II).

Sekundäre Studienziele waren die Erarbeitung von Risikofaktoren für einen Rückfall beziehungsweise eine Metastasierung sowie der Vergleich von Komplikationen zwischen den beiden Patientinnengruppen.

Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf Faktoren, die den Operations- bzw. den postoperativen Verlauf bezüglich der invasiveren abdominalen Hysterektomie beeinflussen könnten. Dies wird zukünftig eine immer größere Rolle spielen, da die Gesellschaft den Trend zum Älterwerden und zur Multimorbidität aufweist.¹⁹⁵ Außerdem

bestehen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom häufig die Nebendiagnosen Adipositas und andere metabolische Erkrankungen. Es gilt zu prüfen, ob die minimal invasive Hysterektomie eine alternative Operationsmethode mit ähnlich guter onkologischer Sicherheit und evtl. niedrigerer Komplikationsrate sowie geringerer Morbidität für diese Patientengruppe darstellt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Diese retrospektive Studie schließt alle Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom FIGO-Stadium I oder II ein, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2014 an der Universitätsfrauenklinik Rostock primär behandelt wurden. Diagnose und weiterführende Therapie konnten ambulant oder an anderen Standorten der ärztlichen Versorgung erfolgt sein.

Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen mit ungenauen bzw. widersprüchlichen Informationen sowie Patientinnen mit Zweitkarzinomen.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Studie definiert:

- Operation in der Universitätsfrauenklinik-Rostock
- Erstdiagnose außerhalb der Universitätsfrauenklinik-Rostock möglich
- Lokalisation: Corpus uteri
 - Endometrium (Glandulae uterinae, Stroma des Endometriums)
- Endometriumkarzinom FIGO-Stadium I und II (keine Metastasen zum Diagnosezeitpunkt)
- Histologisch: Adenokarzinom, entsprechend Typ-1 Endometriumkarzinom
- ICD C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9

Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- FIGO Stadium III und IV (Metastasen zum Diagnosezeitpunkt)
- simultanes Zweitkarzinom oder Metastasen
- sekundäres Auftreten des Tumors
- spezielle histologische Typen: seröses, klarzelliges Endometriumkarzinom etc. (Typ-2 Endometriumkarzinom)
- nicht eindeutige Patienteninformationen (fehlende, widersprüchliche Informationen)

2.2 Datenerhebung

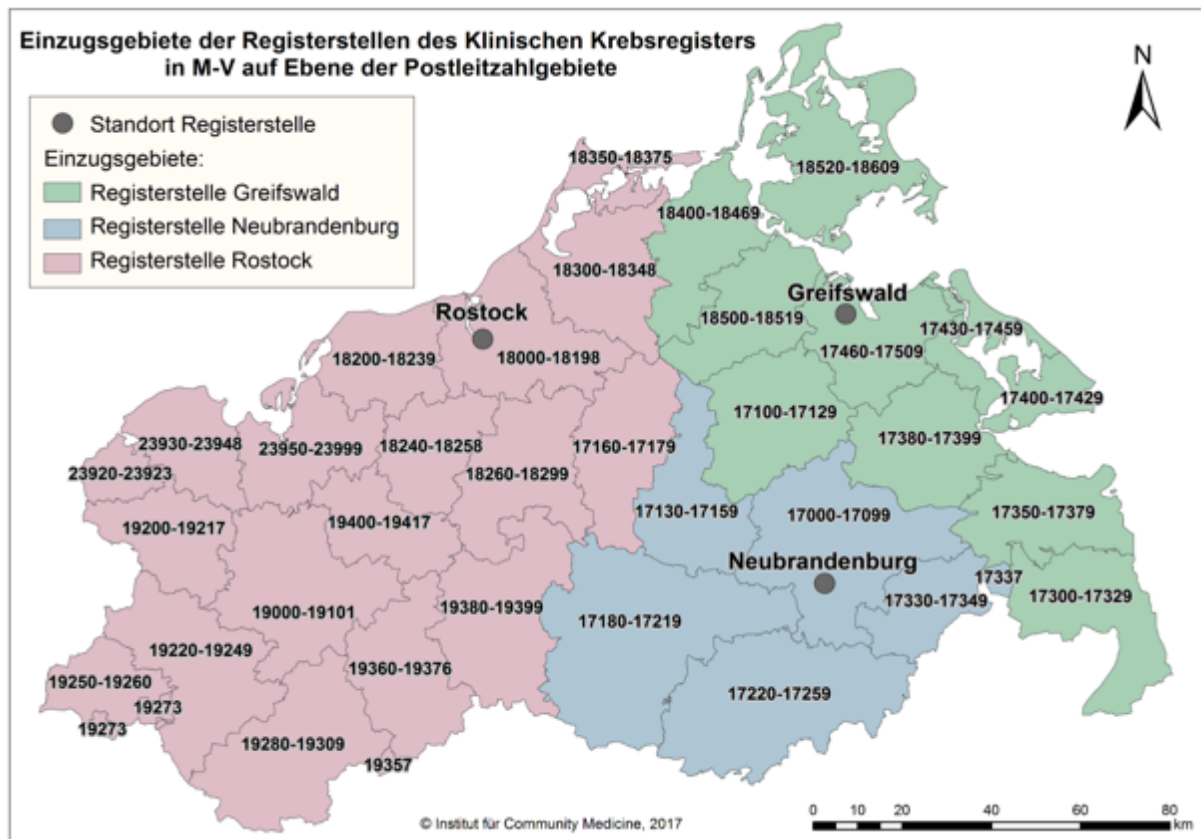
2.2.1 Krebsregister Rostock

Nach positivem Ethikvotum der Universität Rostock (A: 2016-0007) erfolgte die Identifikation der Patientinnen über das klinischen Krebsregister Rostock, welches ein Teil des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern darstellt. Die Datenerhebung des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern dient der Erfassung von verschiedenen Tumorerkrankungen, deren Häufigkeit, Auftreten sowie Prognose und Heilungsaussichten. Es werden personenidentifizierende Daten und Gesundheitsdaten von Patienten erfasst, die in M-V behandelt wurden oder dort ihren Wohnsitz haben.

Diese Datenerfassung dient vor allem der Qualitätssicherung der leitliniengerechten Behandlung. Auch für behandelnde Ärzte gibt es die Möglichkeit Informationen über Krankheitsverläufe als Kurzzusammenfassung zu erhalten.

In der Datenbank sind beispielsweise Tumorstadien (TNM, Histologie, Histologisches Grading) und die vorgenommenen Behandlungen (OP sowie adjuvante Therapieformen) mit Datum dokumentiert. Des Weiteren beinhaltet die Datenbank Informationen zu Nebenerkrankungen. Die Daten werden auch im gemeinsamen Krebsregister der neuen Bundesländer in Berlin gesammelt. Die Einzugsgebiete der drei Registrierstellen in Mecklenburg-Vorpommern sind in der folgenden Abbildung (Abb. 8) verdeutlicht.¹⁹⁶

Abbildung 8 Einzugsgebiete der Registerstellen des Klinischen Krebsregisters in Mecklenburg-Vorpommern auf Ebene der Postleitzahlgebiete¹⁹⁶



2.2.2 Datenbank der Universitätsfrauenklinik Rostock

Für jeden Fall, der den Einschlusskriterien entsprach, wurde eine Suche im Krankenhausinformationssystem durchgeführt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass Patientendaten ab 2011 nicht mehr in das CareCenter (Siemens, Deutschland) eingefügt wurden, sondern ein neues System ClinicCentre.net (i-solutions health, Deutschland) verwendet wurde. Aus diesem Grund gab es für alle Patientinnen zwei Suchanfragen in beiden Systemen. Hierbei wurden OP-Berichte, Konsildokumentationen und Arztbriefe ausgewertet. Es wurden auch Informationen aus anderen Krankenhausaufenthalten berücksichtigt, die Informationen über Komplikationen oder Nebendiagnosen enthielten. Außerdem wurde zum Ende der manuellen Datenerfassung aus dem Krankenhausinformationssystem eine nochmalige Suche aller Patientinnen im neuen System durchgeführt. Unter der Zielsetzung Patientinnen zu erfassen, die während der Zeit der Datenerfassung aufgrund eines möglichen Rezidivs oder möglicher Metastasen in der UFK Rostock vorstellig wurden. Die letzte Suchanfrage fand im November 2016 statt.

2.3 Methodik

2.3.1 Datenordnung und Variablen

Die vom Krebsregister Rostock erhaltenen Daten wurden in einer SPSS Datenbank ausgewertet. Schriftlich als Text/Wort erfasste Informationen wurden aufgegliedert sowie als neue Variablen und als Zahl kodiert. Zudem wurden weitere Variablen aufgenommen, welche durch Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem erstellt wurden.

Es wurden insgesamt 73 Variablen analysiert. Die Merkmalsausprägungen der qualitativen Variablen wurden als Zahl (1=ja oder 0= nein) kodiert. Des Weiteren können Variablen auch ein Datum (z.B. Datum des Auftretens eines Rezidivs, Geburtsdatum) oder einen quantitativen Wert (z.B. Blutverlust in ml oder Größe in cm) darstellen. Diese Kodierung, dient der vereinfachten Darstellung und Einbeziehung von qualitativen Informationen als quantitative Daten. Auch neue Variablen wurden berechnet, wie zum Beispiel das Patientinnenalter zur Diagnosestellung und der BMI-Wert.

Außerdem wurden quantitative Merkmale wie Karnofsky-Index, BMI, Blutverlust in Milliliter und OP-Zeit in Minuten zusätzlich in festgelegte Kategorien eingeordnet.

Folgendes Zeitintervall wurde für die statistische Auswertung definiert:

-eventfreies Überleben (Zeit zum Event): Zeitdifferenz zwischen Diagnosedatum der Ersterkrankung und Diagnosedatum von Rezidiv oder Metastasierung in Monaten

2.3.2 FIGO Klassifikation

Die Klassifikation des Endometriumkarzinoms erfolgte nach der TNM-Klassifikation nach UICC und FIGO-Stadium.

Da sich die TNM-Klassifikation während des Beobachtungszeitraums änderte, wurden die Angaben aus dem Datensatz überarbeitet und alle Tumoren anhand der neuen ab 1.1.2010 gültigen Stadieneinteilung der FIGO und UICC entsprechend überarbeitet und eingeteilt.

2.3.3 Definition der Nebendiagnosen und Risikofaktoren

Anhand der Datenerhebung aus dem Krankenhausinformationssystemen wurden Nebendiagnosen bzw. Risikofaktoren in 6 Kategorien aufgegliedert. Folgende Nebendiagnosen wurden erhoben: renale, kardiovaskuläre, endokrine, pulmonale und thromboembolische Erkrankungen bzw. Ereignisse.

Die weitere Variable Multimorbidität beschreibt das Vorhandensein von 3 oder mehr relevanten Nebendiagnosen.¹⁹⁷

Folgende Risikofaktoren wurden berücksichtigt: Menopausenstatus, Tamoxifeneinnahme vor der Erstdiagnose sowie Adipositas. Bei der Einordnung des letztgenannten Risikofaktors wurden einerseits die Angaben als Diagnose (Adipositas per magna o. ä.) sowie ein BMI über 30 als Adipositas bewertet. Nach WHO erfolgt die Klassifikation der Adipositas anhand des BMI und wird in folgende Kategorien eingeteilt. (Tab. 6)

Tabelle 6 Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß BMI (nach WHO, 2000)¹⁹⁸

BMI	Kategorie
30 - 34,99	Adipositas Grad I
35 – 39,99	Adipositas Grad II
>40,00	Adipositas Grad III

2.3.4 Definition der Operationsverfahren und weiterer Variablen

Die zweite Gruppe der Variablen deckt den Bereich der Merkmale des Operationsverfahrens und die Erfassung von Komplikationen während oder nach der Operation ab. Es wurde eine allgemeine Variable „OP-Methode“ erstellt. Hier wurden alle Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt. Erste Gruppe: Patientinnen, die eine Laparotomie erhielten. Hierunter fielen auch einige spezielle Fälle, welche zuerst eine minimal invasive Hysterektomie erhielten, aber im weiteren Verlauf zur Komplettierung eine Laparotomie erhielten (Lymphonodektomie, Salpingoophorektomie).

Die zweite Gruppe setzt sich aus Patientinnen zusammen, die einer minimal invasiven Hysterektomie unterzogen wurden. Folgende Operationen wurden darunter zusammengefasst:

- Patientinnen mit rein vaginaler Hysterektomie

- Patientinnen mit laparoskopisch assistierter vaginaler Hysterektomie
- Patientinnen mit total laparoskopischer Hysterektomie
- Patientinnen, die im Verlauf zusätzlich eine laparoskopische Lymphonodektomie o. ä. erhielten.

Weiter wurde erfasst, ob Komplikationen postoperativ auftraten oder nicht. Zusätzlich wurden die verschiedenen Komplikationen in Untergruppen vermerkt. In der letzten Gruppe von Variablen wurden die Informationen nach der stattgefundenen Operation erfasst. Dazu zählen unter anderem Angaben über stattgefundene Nachoperationen, adjuvante Therapieformen sowie eventuelles Rezidiv- oder Metastasenereignis.

2.3.5 Deskriptive Statistiken

Diese Dissertation sowie enthaltene Tabellen wurden mit Microsoft Word für mac ® erstellt. Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS ® Statistics. Die deskriptive Statistik besteht aus absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Durchschnittswerten und Standardabweichungen für die metrischen Variablen. Um einen besseren demografischen Überblick über die Kohorte zu erhalten, wurden Häufigkeitsverteilungen analysiert.

Für die Unterscheidung zweier Gruppen von unabhängigen Stichproben, gibt es verschiedene Testverfahren. Mittels Chi-Quadrat test wird ein Vergleich der absoluten Häufigkeiten mit den daraus ermittelten relativen Häufigkeiten durchgeführt. Dieser Test prüft die Unabhängigkeit zweier qualitativer oder klassierter quantitativer Merkmale. Der t-Test für unverbundene (unabhängige) Stichproben vergleicht zwei Mittelwerte eines metrischen Merkmals. Der Mittelwert des Parameters muss normalverteilt sein, außerdem müssen die Varianzen in den Grundgesamtheiten gleich sein. Um Herauszufinden, ob ein Merkmal normalverteilt ist, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney U Test durchgeführt. Dieser Test stellt einen Rangsummentest dar, um zwei unabhängige Stichproben bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten zu vergleichen.¹⁹⁹

2.3.6 Überlebensanalyse

Für die univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten gehört seit 1958 die Schätzung nach Kaplan-Meier zum Standard. Insbesondere für kleine Kohorten eignet

sich dieses Verfahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten geben an, bei wie vielen Fällen zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten ist. Diesen Zeitpunkt zu überleben ergibt sich durch:

$$P = \frac{\text{Anzahl der nach dem Zeitpunkt unter Risiko stehenden Patienten}}{\text{Anzahl der vor dem Zeitpunkt unter Risiko stehenden Patienten}}$$

Demzufolge wird für jedes Eintreten des Ereignisses eine neue Wahrscheinlichkeit für jeden noch lebenden Patienten berechnet. Die Ergebnisse der Analyse werden im Kaplan-Meier-Diagramm in Form von Überlebenskurven dargestellt. Die Ordinate zeigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Abszisse bildet das Überleben in Monaten ab. Außerdem werden hierbei die mediane Überlebenszeit (Median), sowie deren Standardfehler angegeben. Nimmt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit einen Wert von 0.50 oder weniger an, entspricht dieser Zeitpunkt der medianen Überlebenszeit. Zudem wird das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Dieses enthält zu 95% die wahren Werte der Population, aus der die erhobene Stichprobe hervorgeht. Für die Patientinnen bei denen während des festgelegten Zeitraums kein Ereignis eingetreten ist, wird diese Beobachtung als zensiert markiert.

Um das Überleben zweier Gruppen zu vergleichen steht der Log-Rank-Test zur Verfügung. Es wird nicht nur ein Beobachtungszeitpunkt betrachtet, sondern der gesamte Beobachtungszeitraum. Geprüft wird, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Überlebenskurven zufällig oder verallgemeinerbar sind. Erweitert kann dieser Test auch zum Vergleich von mehreren Gruppen verwendet werden. Beispielsweise können die Altersgruppen der Kohorte (<50. Lebensjahr vs. 50.-70. Lebensjahr, 50.-70. Lebensjahr vs. >70. Lebensjahr) hiermit verglichen werden und eine Aussage getroffen werden, ob in mindestens einer der Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht. Als signifikant gilt ein p-Wert $\leq 0,005$ im Log-Rank-Test.¹⁹⁹

Zur multivariaten Analyse der Überlebensanalyse erfolgte die Cox-Regressionsanalyse. Hierbei wird der Einfluss mehrerer Variablen zur gleichen Zeit untersucht. Die abhängige Variable stellt eine Zeitspanne, beispielsweise die Zeit bis zum Eintreten eines Events, dar. Die unabhängigen Variablen sind stetig und/oder kategorial. Für diese Analyse werden die Variablen untersucht, die in der univariaten Analyse signifikant waren. Dabei wird untersucht, ob die signifikant einflussreichen Variablen auch einzeln Einfluss auf die abhängige Variable haben. Ausgegeben werden unter anderem Signifikanz, die Hazard-

Ratio und das 95%-Konfidenzintervall. Mit der ausgegebenen Hazard-Ratio ergibt sich die Möglichkeit die Größe des Einflusses einer Variablen einzuschätzen. Als Voraussetzung für die Cox-Regressionsanalyse gilt eine über die Zeit konstante bzw. proportionale Hazard-Ratio. Das Ereignisrisiko von Gruppe 1 muss sich proportional zu dem von Gruppe 2 verhalten.

Das Hazard stellt die aktuelle Sterberate für eine Gruppe von Patienten dar. Also das Risiko zu einem Zeitpunkt ein Ereignis zu erleiden. Um, wie in dieser Analyse, zwei Gruppen zu vergleichen, werden die Hazardfunktionen der jeweiligen Gruppen bestimmt. Da sich die Hazard Ratio aus dem Quotienten der Hazardfunktionen (Sterberaten) zweier Patientengruppen zusammensetzt, ist es möglich zu analysieren, um wie viel höher die Sterberate der einen Gruppe verglichen mit der der anderen Gruppe ist. Zusammengefasst werden die Sterberaten von zwei Gruppen durch dieses deskriptive Maß verglichen, wobei eine Gruppe als Referenzgruppe dient.²⁰⁰

Ein weiteres Verfahren, um Überlebensdaten zu analysieren, stellt die logistische Regression dar. Auch hier wird die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses in Abhängigkeit von mehreren Einflussvariablen untersucht. Das Ereignis stellt die abhängige Variable dar und ist bei der in dieser Studie vorliegenden binären logistischen Regression dichotom. Als abhängige Variable wurde das Auftreten von Komplikationen verwendet. Die unabhängigen Variablen können wie bei der Cox-Regressionsanalyse stetig und/oder kategorial sein. Sind die Variablen in der univariaten Analyse signifikant, werden diese der multivariaten Untersuchung unterzogen.

3. Ergebnisse

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts stehen die Häufigkeitsverteilungen sowie die Überlebensanalysen der erhobenen Variablen. Diese werden in Form von Tabellen und Diagrammen dargestellt und die Ergebnisse im Einzelnen erläutert. Das Gesamtkollektiv, mit dem Hauptkriterium der Diagnose eines Endometriumkarzinoms, umfasst 619 Patientinnen. Durch die ausgewählten Einschlusskriterien konnten 350 Fälle berücksichtigt werden.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alter bei Diagnosestellung

Die Altersgruppenverteilung bei Diagnosestellung wird in Tabelle 7 dargestellt. Mehr als die Hälfte der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 50 und 70 Jahre alt. In der Gruppe der Patientinnen über 70 Jahre wurden deutlich höhere relative Häufigkeiten für die abdominale Hysterektomie verzeichnet. Das günstigste Verhältnis für die minimal invasive Hysterektomie zeigte sich in der Altersgruppe von 50-70 Jahre. In dieser Gruppe wurde etwa 1,7mal häufiger eine minimal invasive Hysterektomie in Bezug auf das Gesamtkollektiv durchgeführt.

Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen bei Diagnosestellung bezogen auf die zwei Operationsverfahren sowie Mittelwert und Standardabweichung

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in [%]	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in [%]	
Alter bei Diagnose in Jahren	<50	8	7,4	22	9,1	0,034§
	50-70	70	64,8	121	50,0	
	>70	30	27,8	99	40,9	
Alter im Durchschnitt	Mittelwert±SD	64,00±11,04		66,48±11,41		0,022*

§: Chi-Quadrattest, * Mann-Whitney U Test

3.1.2 Allgemeines Setting des Kollektivs: Nebendiagnosen, Menopausenstatus

Die absoluten und relativen Häufigkeiten von erhobenen Nebendiagnosen und Menopausenstatus, sowie das Ergebnis des jeweils durchgeführten Signifikanztests sind in Tabelle 8 dargestellt. Diese gibt einen Überblick darüber inwieweit die Kohorte durch Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinom beeinflusst wurde. Außerdem wird dargestellt wie die Häufigkeiten der Variablen in Bezug zu den Operationsmethoden verteilt sind. Dies dient zur Untersuchung, ob sich die Häufigkeiten der jeweiligen Variablen auf die Wahl der OP-Methode ausgewirkt haben könnten.

Nur 43 Patientinnen hatten in ihrer Vorgeschichte ein thromboembolisches Ereignis. Von diesen wurden 25,6% minimal invasiv hysterektomiert.

Weit über die Hälfte der Patientinnen wies eine Adipositas auf. Von dieser Gruppe erhielten 72,9% eine abdominale Hysterektomie. Diese Nebendiagnose wurde am zweithäufigsten bei der untersuchten Patientengruppe beobachtet. 96 Patientinnen wiesen einen Diabetes mellitus auf, davon wurden mehr als fünfmal mal mehr abdominal operiert als minimal invasiv. Am häufigsten wurde als Nebendiagnose die arterielle Hypertension verzeichnet. Pulmonale, endokrine und renale Erkrankungen spielten eine eher geringere Rolle in dieser Patientinnengruppe. Wobei die endokrinen Erkrankungen die häufigste Nebendiagnose von den drei eben genannten Erkrankungen darstellte. Bei der Häufigkeitsverteilung innerhalb der Kategorie Menopausenstatus zeigte sich die zu erwartende Gewichtung. Der Großteil der Kohorte befand sich in der Postmenopause. Diese Variable wies keinen signifikanten Einfluss auf die Wahl des OP-Verfahrens auf. Tabelle 8 zeigt außerdem die Mittelwerte und Standardabweichungen von BMI und Karnofsky-Index bezogen auf die beiden Gruppen. Der BMI zeigte keinen signifikanten Unterschied. Im Mittelwert betrug er bei beiden Gruppen etwa 33 kg/m², was einer Adipositas Grad I nach WHO entspricht. Auch der Karnofsky-Index wies keinen signifikanten Unterschied ($p=0,061$) auf.

Von Multimorbidität konnte man nur bei 35,4% Patientinnen sprechen. Innerhalb dieser Gruppe wurden knapp 4mal mehr abdominale Eingriffe durchgeführt. Patientinnen mit Diabetes mellitus ($p<0,001$), Hypertension ($p=0,002$) und Multimorbidität ($p=0,001$) erhielten signifikant häufiger eine Laparotomie.

Tabelle 8 Häufigkeitsverteilungen der Nebendiagnosen und des Menopausenstatus' sowie Mittelwert und Standardabweichung von BMI und Karnofsky-Index bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Thrombo-embolisches Ereignis	ja	11	10,2	32	13,5	0,387 [§]
	nein	97	89,8	205	86,5	
Adipositas	ja	54	50,0	144	60,8	0,061 [§]
	nein	54	50,0	93	39,2	
BMI (kg/m2)	Mittelwert ± SD	32,49 ± 8,86		33,72 ± 8,26		0,163*
Karnofsky-Index (in Prozent)	Mittelwert ± SD	87,13 ± 9,20		84,01 ± 12,29		0,065*
Diabetes mellitus	ja	17	15,7	79	33,3	<0,001 [§]
	nein	91	84,3	158	66,7	
Hypertension	ja	61	56,5	174	73,4	0,002 [§]
	nein	47	43,5	63	26,4	
Kardiovaskuläre(s) Erkrankung/Event	ja	22	20,4	71	30,0	0,063 [§]
	nein	86	79,6	166	70,0	
Pulmonale Erkrankung	ja	7	6,5	23	9,7	0,324 [§]
	nein	101	93,5	214	90,3	
Endokrine Erkrankung	ja	16	14,8	33	13,9	0,826 [§]
	nein	92	85,2	204	86,1	
Renale Erkrankung	ja	4	3,7	16	6,8	0,261 [§]
	nein	104	96,3	221	93,2	
Menopausenstatus	Prämenopausal	9	8,6	17	7,2	0,660 [§]
	Postmenopausal	96	91,4	219	92,8	
Multimorbidität	ja	25	23,1	97	40,9	0,001 [§]
	nein	83	76,9	140	59,1	

§: Chi-Quadratstest, * Mann-Whitney U Test

3.1.3 Voroperationen

In Tabelle 9 sind die Häufigkeitsverteilungen von verschiedenen Voroperationen aufgeteilt auf die zwei Operationsverfahren dieses Kollektivs dargestellt. Insgesamt wies knapp die Hälfte (46,7%) der Kohorte eine Voroperation auf. Als einzige Variable zeigte

der Z.n. Laparotomie einen signifikanten ($p=0,014$) Unterschied. In dieser Gruppe erhielten mehr Patientinnen eine abdominale Hysterektomie.

Tabelle 9 Häufigkeitsverteilungen von Voroperationen bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Vor-OP	ja	46	28,2	117	71,8	0,355 [§]
	nein	61	57,0	125	51,7	
Z.n. Sectio	ja	5	4,7	17	7,0	0,405 [§]
	nein	102	95,3	225	93,0	
Z.n. LSK	ja	17	20,0	23	12,5	0,108 [§]
	nein	68	80,0	161	87,5	
Z.n. Laparotomie	ja	11	13,1	51	26,6	0,014[§]
	nein	73	86,9	141	73,4	
Z.n. CCE	ja	18	16,8	49	20,2	0,454 [§]
	nein	89	83,2	193	79,8	
Z.n. AE	ja	16	15,0	49	20,2	0,241 [§]
	nein	91	85,0	193	79,8	

§: Chi-Quadratstest

3.2 Charakteristika der OP-Methoden

3.2.1 Häufigkeitsverteilung der OP-Verfahren

Das folgende Diagramm (Abb. 9) gibt einen Überblick über die Verteilung der Häufigkeiten der beiden untersuchten Operationsverfahren. Deutlich zu erkennen ist, dass etwas mehr als zwei Drittel der Patientinnen eine abdominale Hysterektomie erhielten. Zur besseren Übersicht erfolgt die Aufteilung der minimal invasiven Hysterektomie in Ihre Unterformen totale laparoskopische Hysterektomie, laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie und rein vaginale Hysterektomie in Abb. 10. Die ausschließlich vaginale Hysterektomie erhielten 9 Patientinnen (ca. 8% in der Gruppe der minimal invasiven Hysterektomie).

Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der zwei untersuchten Operationsverfahren in Prozent

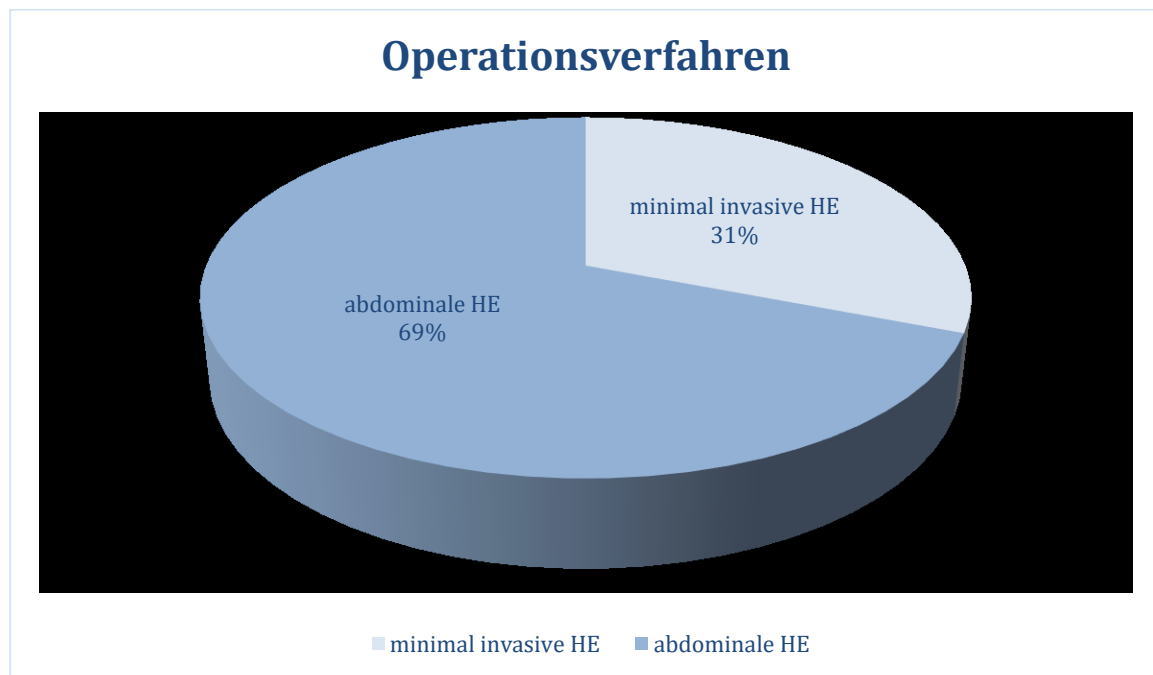
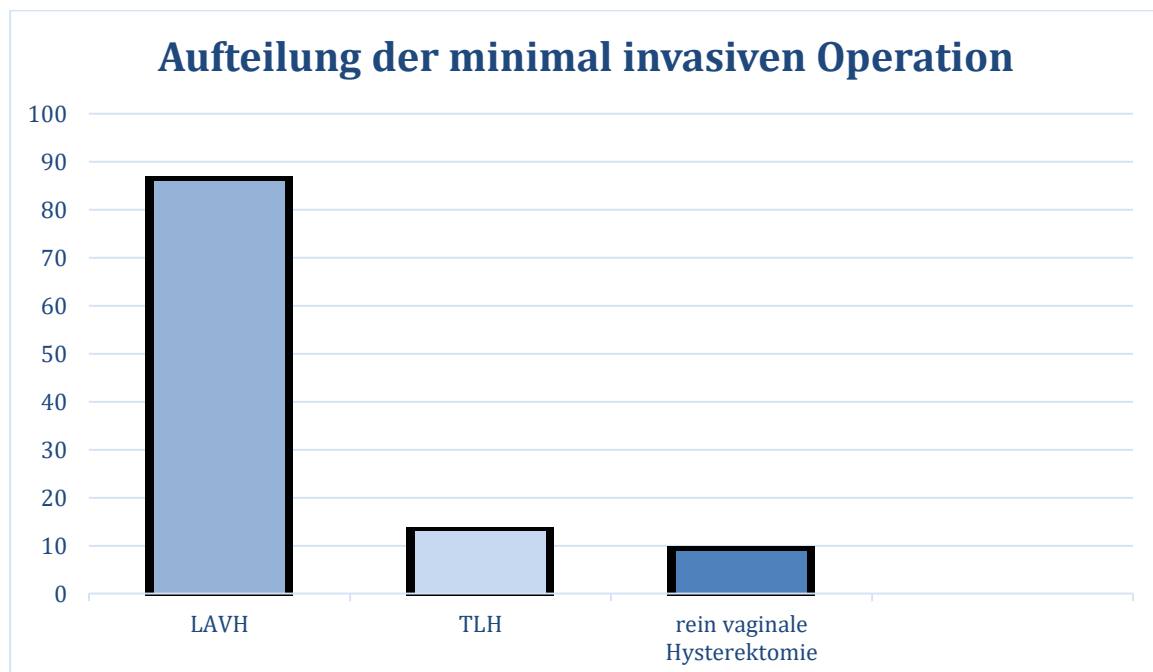


Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Merkmale der minimal invasiven Hysterektomie



3.2.2 OP-Merkmale

Die Häufigkeitsverteilungen der OP-Merkmale bzw. mögliche Erweiterungen der jeweiligen Operationen bezogen auf die zwei Operationsverfahren werden in der folgenden Tabelle (Tab. 10) dargestellt. Insgesamt wurden Omentektomie, Peritonealresektion, Appendektomie und Darmteilresektion während der minimal invasiven Hysterektomie gar nicht und während der abdominalen Hysterektomie sehr selten durchgeführt. Die bilaterale Salpingoophorektomie (BSO) ($p<0,001$) und Lymphadenektomie (/Lymphonodektomie=LNE) ($p<0,001$) wurden signifikant häufiger in der Gruppe der abdominalen Hysterektomie durchgeführt.

Tabelle 10 Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen OP-Merkmale bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
BSO	ja	102	94,4	242	100,0	<0,000[§]
	nein	6	5,6	0	0,0	
LNE	ja	2	1,9	67	27,7	<0,000[§]
	nein	106	98,1	175	72,3	
Omentektomie	ja	0	0,0	7	2,9	0,074 [§]
	nein	108	100,0	235	97,1	
Peritonealresektion	ja	0	0,0	1	0,4	0,503 [§]
	nein	108	100,0	241	99,6	
Appendektomie	ja	0	0,0	5	2,1	0,132 [§]
	nein	108	100,0	237	97,9	
Darmteilresektion	ja	0	0,0	2	0,8	0,343 [§]
	nein	108	100	240	99,2	

§: Chi-Quadrattest

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die Häufigkeitsverteilungen von Operationsdauer sowie den Blutverlust in Gruppen und den Mittelwert mit Standardabweichung der jeweiligen Variablen (Tab.11) gegeben. Hierdurch sollen die zwei Operationsmethoden anhand von metrischen Variablen quantifiziert werden. Die Operationsdauer in Gruppen ($p<0,001$) sowie als Mittelwert ($p<0,001$) war signifikant höher bei der abdominalen Hysterektomie. Der Blutverlust zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 11 Häufigkeitsverteilungen der OP-Dauer und des Blutverlustes in Gruppen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
OP Dauer	Mittelwert \pm SD	75,45 \pm 25,36		109,31 \pm 44,87		<0,001*
	0-60 min	20	29,9	20	13,1	<0,001§
	61-120min	44	65,7	87	56,9	
	>120 min	3	4,5	46	30,1	
Blutverlust	Mittelwert \pm SD	170 \pm 102,41		213,58 \pm 148,59		0,112*
	0-200ml	34	85,0	84	70,0	0,173§
	201-400ml	5	12,5	29	24,2	
	>400ml	1	2,5	7	5,8	

§: Chi-Quadratstest, * Mann-Whitney U Test

Als nächstes wurde die Hospitalisierungszeit als Mittelwert mit Standardabweichung im Vergleich der zwei Gruppen analysiert (Tab.12). Hier zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Tagen, die die Patientinnen im Krankenhaus verbringen nach abdominaler Hysterektomie ($p < 0,001$). Der Mittelwert betrug in dieser Gruppe etwa 5 Tage mehr als in der Gruppe, die eine minimal invasive Hysterektomie erhalten haben.

Tabelle 12 Mittelwert und Standardabweichung der Hospitalisierungszeit bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie	abdominale Hysterektomie	p-Wert
Hospitalisierung in Tagen	Mittelwert \pm SD	7,26 \pm 2,95	12,21 \pm 5,24	<0,001§

§: Chi-Quadratstest

3.2.3 Komplikationen nach der Operation

Bei den postoperativen Komplikationen traten Komplikationen allgemein ($p < 0,001$) und Wundkomplikationen ($p < 0,001$) signifikant häufiger in der Gruppe der abdominalen Hysterektomie auf. Dieser Trend war auch bei den postoperativen kardialen Komplikationen zu erkennen ($p = 0,052$). Des Weiteren zeigte sich, dass signifikant häufiger eine Nachoperation wegen Wundkomplikationen in der Laparotomiegruppe durchgeführt werden musste (Tab. 13).

Tabelle 13 Häufigkeitsverteilung der postoperativen Komplikationen bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Postoperative Komplikationen allgemein	ja	8	7,5	66	27,3	<0,001 [§]
	nein	98	92,5	176	72,7	
Postoperative kardiale Komplikationen	ja	2	1,9	17	7,0	0,052 [§]
	nein	104	98,1	225	93,0	
Postoperative Wundkomplika-tionen	ja	1	0,9	43	17,8	<0,001 [§]
	nein	105	99,1	199	82,2	
Postoperative Hernien-entwicklung	Ja	2	1,9	15	6,2	0,083 [§]
	nein	105	98,1	227	93,8	
Nach-OP wegen Wundkomplika-tionen	Ja	2	1,9	24	9,9	0,008 [§]
	nein	105	98,1	218	90,1	

§: Chi-Quadratstest

3.3 Tumorcharakteristika

3.3.1 FIGO- und TNM-Stadium

Die folgende Tabelle 14 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der FIGO Stadien aufgeteilt auf die zwei Operationsmethoden. Es stellte sich dar, dass die Patientinnen, die eine Laparotomie erhielten, ein signifikant höheres FIGO-Stadium aufwiesen (p=0,003). Allgemein war in dieser Kohorte das FIGO-Stadium IA mit 88,9% mit Abstand am häufigsten vertreten.

Tabelle 14 Häufigkeitsverteilungen der FIGO Stadien bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
FIGO	IA	105	97,2	206	85,1	0,003 [§]
	IB	3	2,8	27	11,2	
	II	0	0,0	9	3,7	

§: Chi-Quadratstest

3.3.2 Tumorhistologie

In Tabelle 15 wird die Häufigkeitsverteilung der histologischen Gradeinteilung der diagnostizierten Endometriumkarzinome gezeigt. Die Mehrheit der Fälle wies einen niedrigen histologischen Grad auf. Der histologische Grad 1 wurde am häufigsten und Grad 2 am zweithäufigsten diagnostiziert. Der histologische Grad 3 war in dieser Kohorte unterrepräsentiert und kam insgesamt nur in 8,9 % der Fälle vor. Patientinnen, die eine Laparotomie erhielten, hatten ein signifikant höheres histologisches Grading ($p < 0,001$).

Tabelle 15 Häufigkeitsverteilungen des histologischen Gradings bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Grading	G1	80	74,1	108	44,6	<0,001 [§]
	G2	23	21,3	108	44,6	
	G3	5	4,6	26	10,8	

§: Chi-Quadrattest

3.4 Zeit bis zum Auftreten eines Events

In dieser Arbeit wurde das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase als Event definiert. Es wurde die Häufigkeitsverteilung für das Auftreten eines Events in Bezug zu den zwei verschiedenen Operationsverfahren analysiert. Insgesamt trat ein Event bei 20 Patientinnen (5,7%) auf. Zwei Events traten in der Gruppe mit durchgeführter minimal invasiver Hysterektomie und 18 in der Laparotomie-Gruppe auf. In letztgenannter Gruppe trat signifikant häufiger ein Event auf ($p = 0,038$; Tab. 16).

Im Mittelwert betrug die Zeit bis zum Auftreten eines Events $38,02 \pm 27,49$ Monate (Laparotomie-Gruppe) und $40,33 \pm 28,13$ (vaginale Hysterektomie) Monate ($p = 0,364$; Tab. 17).

Tabelle 16 Häufigkeitsverteilungen der Variable Event bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Event	ja	2	1,9	18	7,4	0,038 [§]
	nein	106	98,1	224	92,6	

§: Chi-Quadratstest

Tabelle 17 Durchschnittliche Zeit bis zum Event mit Standardabweichung in Monaten bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie	abdominale Hysterektomie	p-Wert
Zeit zum Event	Mittelwert± SD	38,02±27,49	40,33± 28,13	0,364*

* Mann-Whitney U Test

3.4.1 Uni- und Multivariate Analyse für die Variable Zeit zum Event

Die folgenden Tabellen zeigen die Cox-Regressionsanalyse sowohl als univariate als auch als multivariate Analyse. Damit sollte untersucht werden, ob ausgewählte prognostische Faktoren, Nebendiagnosen oder Charakteristika der Operation einen Einfluss auf die Zeit bis zum Event haben. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich FIGO-Stadium IB vs. IA ($p=0,001$) signifikant unterschiedlich für das Auftreten eines Events (Tab. 18). Im FIGO-Stadium IB war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Events um das 4,8fache erhöht. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Tab. 19).

Des Weiteren hatten folgende Variablen signifikanten Einfluss auf die Zeit zum Event: Lymphovaskuläre Infiltration ($p=0,009$), histologisches Grading G3 vs. G1 ($p=0,001$), Alter ($p=0,025$) und Multimorbidität ($p=0,011$).

In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch nur noch die Variable Multimorbidität als signifikanter Einflussfaktor auf die Zeit zum Event. ($p=0,019$).

Tabelle 18 Cox Regressionsanalyse für prognostische Faktoren für Zeit bis zum Event bei Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium 1 und 2 - univariate Analyse

Charakteristika	HR	95% KI	p-Wert
OP-Methode (abdominale vs. minimal invasive Hysterektomie)	3.697	0.856 – 15.966	0.08
FIGO Stadium • FIGO IA vs. IB	4.759	1.903 – 11.901	0.001
Lymphonodektomie	3.142	1.292 – 7.638	0.012
Positives LVSI	3.743	1.398 – 10.022	0.009
Positive VI	3.128	0.405 – 24.186	0.274
Grading (G) • G2 vs. G1 • G3 vs. G1	2.973 9.420	0.967 – 9.149 2.970 – 29.877	0.057 <0.001
Strahlentherapie	2.158	0.881 – 5.290	0.093
Alter • 50-70 vs. >70 Jahre	0.353	0.142 – 9.879	0.025
Tamoxifeneinnahme	1.931	0.257 – 14.535	0.523
Frühere maligne Erkrankungen	2.149	0.287 – 16.105	0.457
Diabetes mellitus	1.384	0.550 – 3.478	0.490
Multimorbidität	3.297	1.312 – 8.285	0.011
BMI – Grad • 0 vs. 1 • 1 vs. 2 • 1 vs. 3	1.557 1.995 0.459	0.450 – 5.390 0.577 – 6.893 0.053 – 3.951	0.485 0.275 0.478

Tabelle 19 Cox Regressionsanalyse für prognostische Faktoren für Zeit bis zum Event bei Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium 1 und 2 - multivariate Analyse

Charakteristika	HR	95% KI	p-Wert
OP-Methode (abdominale vs. minimal invasive Hysterektomie)	1.80	0.31-10.2	0.507
Lymphonodektomie	1.01	0.28 – 3.71	0.983
FIGO Stadium • FIGO IA vs. IB	2.37	0.70 – 8.03	0.166
Positives LVSI	2.93	0.91 – 9.48	0.072
Grading (G) • G2 vs. G1 • G3 vs. G1	1.81 4.40	0.48 – 6.80 0.91 – 21.3	0.173 0.379 0.065
Alter • 50-70 vs. >70 Jahre	0.61	0.21 – 1.74	0.355
Multimorbidität	3.53	1.24 – 10.1	0.019

3.5 Uni- und multivariate Analyse: Komplikationen

Die univariate Analyse der logistischen Regression zeigte einen signifikanten Unterschied für die OP-Methode ($p < 0,001$), durchgeführte Lymphonodektomie ($p < 0,001$), OP-Dauer ($p < 0,001$), Alter ($p = 0,028$), FIGO-Stadium IB vs. IA ($p = 0,020$), Multimorbidität ($p < 0,001$), Adipositas ($p = 0,001$), Hypertension ($p = 0,006$), endokrine Erkrankungen ($p = 0,038$) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = 0,016$) bezogen auf den Einfluss auf die Komplikationen (Tab. 20).

In der Multivariaten Analyse ergaben sich noch die Faktoren OP-Methode ($p = 0,048$), OP-Dauer ($p = 0,016$) und Adipositas ($p = 0,019$) als signifikante Einflussfaktoren (Tab. 21). Bei der abdominalen Hysterektomie traten 3,3mal wahrscheinlicher Komplikationen auf. Auch die Nebendiagnose Adipositas ließ das Eintreten von Komplikationen um etwa den gleichen Faktor ansteigen.

Tabelle 20 Logistische Regressionsanalyse für prognostische Faktoren bezüglich Komplikationen bei Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium 1 und 2 – univariate Analyse

Charakteristika	OR	95% KI	P-Wert
OP Methode (abdominale vs. minimal invasive Hysterektomie)	4.59	2.12 – 9.96	<0.001
Lymphonodektomie	2.91	1.63 – 5.19	<0.001
Blutverlust in ml.			
• 201-400 vs <200	1.53	0.65 – 3.62	0.330
• >400 vs. <200	2.21	0.49 – 9.88	0.300
OP-Dauer			<0,001
• 61-120 min vs. 60 min	1.04	0.36 – 3.03	0.937
• >120 min vs. > 60	5.00	1.67 – 15.00	0.004
Früherer OP	1.02	0.61 – 1.71	0.929
Frühere Laparotomie	1.02	0.51 – 2.04	0.958
Alter			0,028
• <50 J -70 J	1.15	0.48 – 2.75	0.752
• 50-70 J vs. >70 J	0.51	0.29 – 0.88	0.015
Karnofsky Index			
• 60-70 vs. 80-100	0.76	0.28 – 2.09	0.596
• <60 vs. 80-100	1.98	0.64 – 6.08	0.234
FIGO-Stadium			
• -FIGO IB vs. IA	2.60	1.17 – 5.80	0.020
Multimorbidität	2.58	1.53 – 4.38	<0.001
Adipositas	0.39	0.22 – 0.69	0.001
Hypertension	2.51	1.31 – 4.80	0.006
Endokrine Erkrankung	2.02	1.04 – 3.91	0.038
Herz-Kreislauf-Erkrankung	0.51	0.30 – 0.88	0.016
Diabetes mellitus	1.58	0.91 – 2.74	0.103
Renale Erkrankung	1.64	0.61 – 4.42	0.331
Pulmonale Erkrankung	0.92	0.36 – 2.34	0.857

Tabelle 21 Logistische Regressionsanalyse für prognostische Faktoren bezüglich Komplikationen bei Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium 1 und 2 – multivariate Analyse

Charakteristika	OR	95% KI	P-Wert
OP Methode (abdominale vs. minimal invasive Hysterektomie)	3,30	1.01 – 10.8	0.048
Lymphonodektomie	0.87	0.26 – 2.92	0.816
OP-Dauer			0.016
• 61-120 min vs. 60 min	0.81	0.21 – 2.70	0.729
• >120 min vs. > 60	3.53	0.85 – 14.6	0.082
Alter			0.116
• <50 J -70 J	2.26	0.64 – 7.97	0.203
• 50-70 J vs. >70 J	0.62	0.27 – 1.46	0.276
FIGO-Stadium			
• -FIGO IB vs. IA	1.01	0.17 – 5.86	0.992
Multimorbidität	0.96	0.32 – 2.91	0.948
Adipositas	3.32	1.22 – 8.99	0.019
Hypertension	1.15	0.43 – 3.07	0.777
Endokrine Erkrankung	1.18	0.38 – 3.61	0.778
Herz-Kreislauf-Erkrankung	2.04	0.75 – 5.57	0.164

3.5.1 Eventfreies Überleben

Mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde der Einfluss auf das Überleben bzw. in diesem Fall die Zeit bis Eintreten eines Events in einem festgelegten Zeitraum untersucht. Analysiert wurden das eventfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Kategoriale Variablen wurden zusätzlich paarweise verglichen.

Abbildung 11 zeigt das eventfreie Überleben aller Patientinnen im FIGO-Stadium IA und IB im Vergleich der beiden Operationsverfahren. Hier zeigte sich keine Signifikanz (log-rank=0,052). Lediglich ein Trend für ein besseres eventfreies Überleben konnte bei der minimal invasiven Operationsmethode beobachtet werden. In der separaten Betrachtung von Patientinnen im FIGO-Stadium IA bzw. IB konnte bezüglich der zwei Operationsverfahren kein Unterschied gezeigt werden, wenngleich auf Grund der geringen Ereignisse kein Log-Rank Wert berechnet werden konnte (Abb. 12 und 13).

Abbildung 11 Eventfreies Überleben in Monaten aller Patientinnen in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie (Gesamtpopulation)

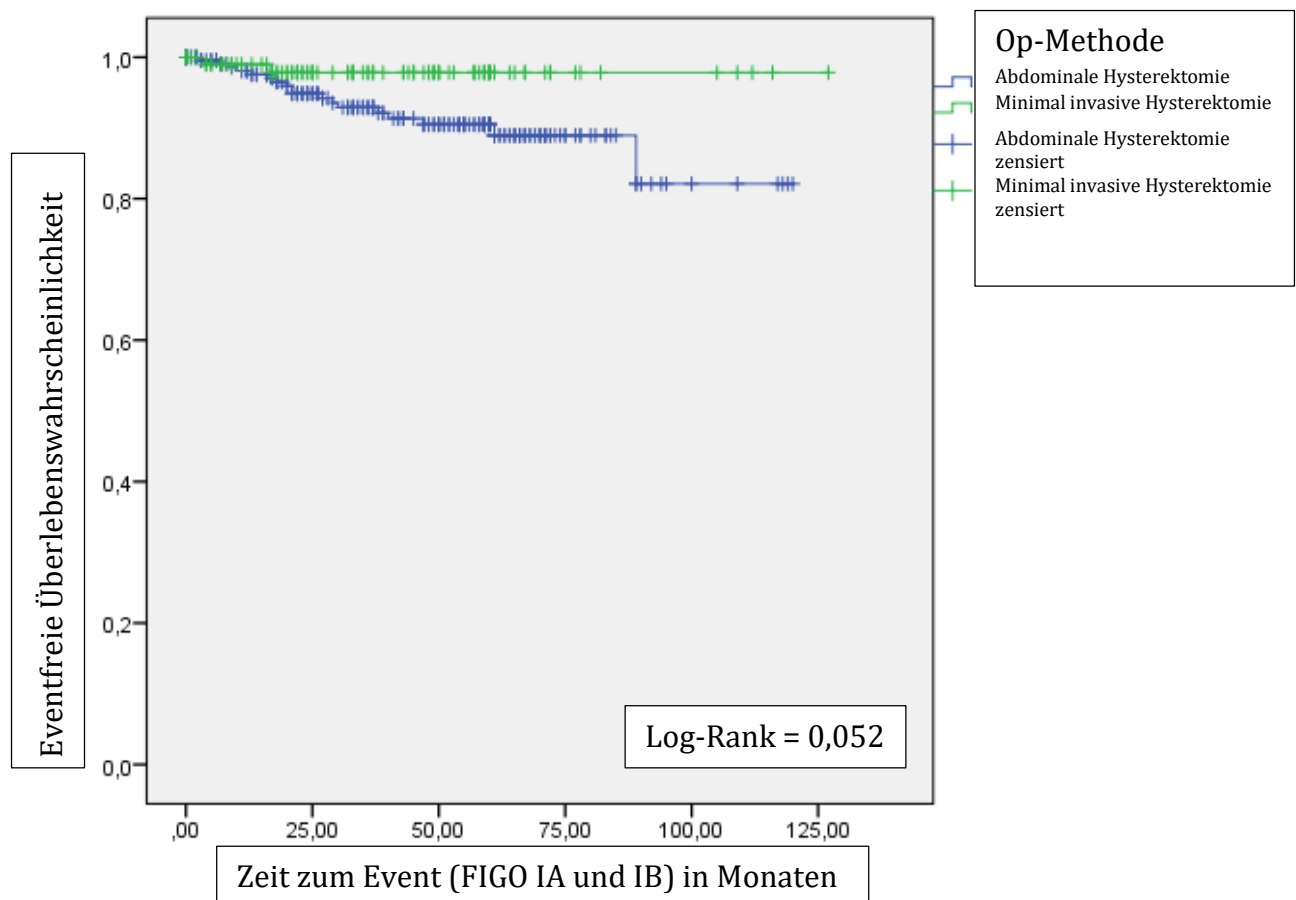


Abbildung 12 Eventfreies Überleben in Monaten von Patientinnen im FIGO-Stadium IA in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie

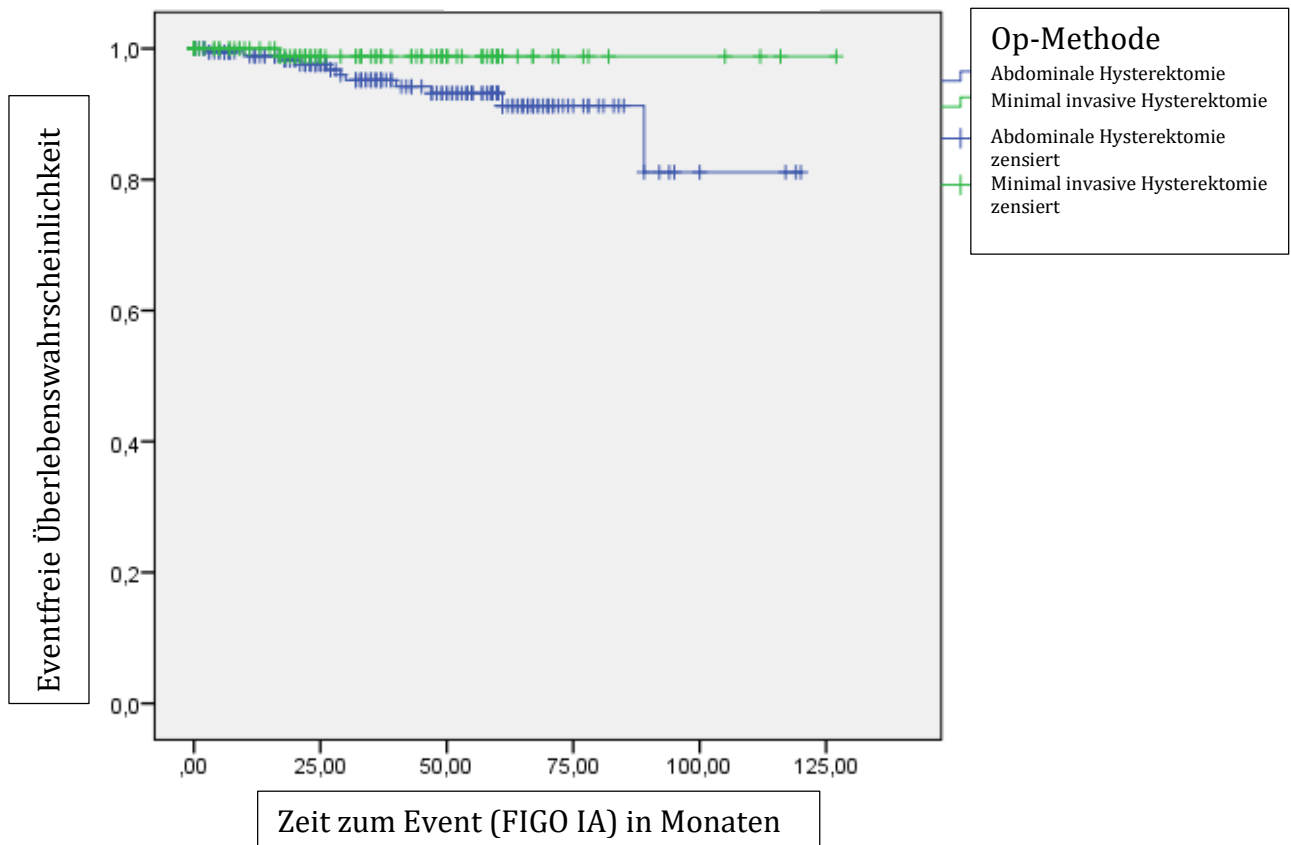
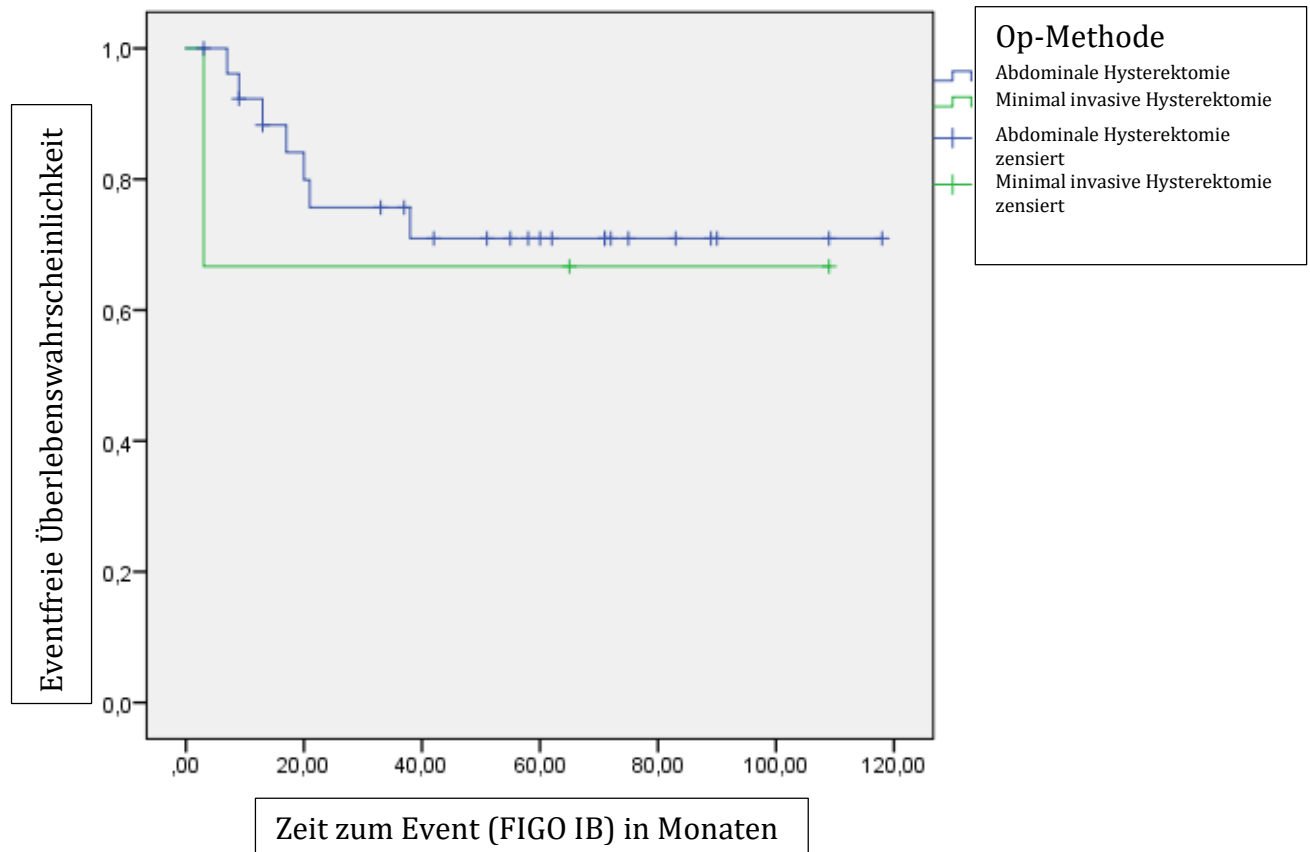


Abbildung 13 Eventfreies Überleben in Monaten von Patientinnen im FIGO-Stadium IB in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie



3.5.2 Gesamtüberleben

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob das FIGO-Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Bei Patientinnen im FIGO-Stadium IA und IB zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für die Patientinnen, die eine Laparotomie erhielten (Log Rank=0,001) im Vergleich zu der Gruppe die einer minimal invasiven Hysterektomie unterzogen wurden. (Abb. 14) Aufgrund der geringen Rate an aufgetretenen Events konnte in den Untergruppen der FIGO-Stadien IA bzw. IB Tumoren kein Log Rank Wert berechnet werden. Trotzdem zeigte sich hier ein ähnlicher Trend. (Abb. 15 und 16)

Abbildung 14 Gesamtüberleben in Monaten aller Patientinnen in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie (Gesamtpopulation)

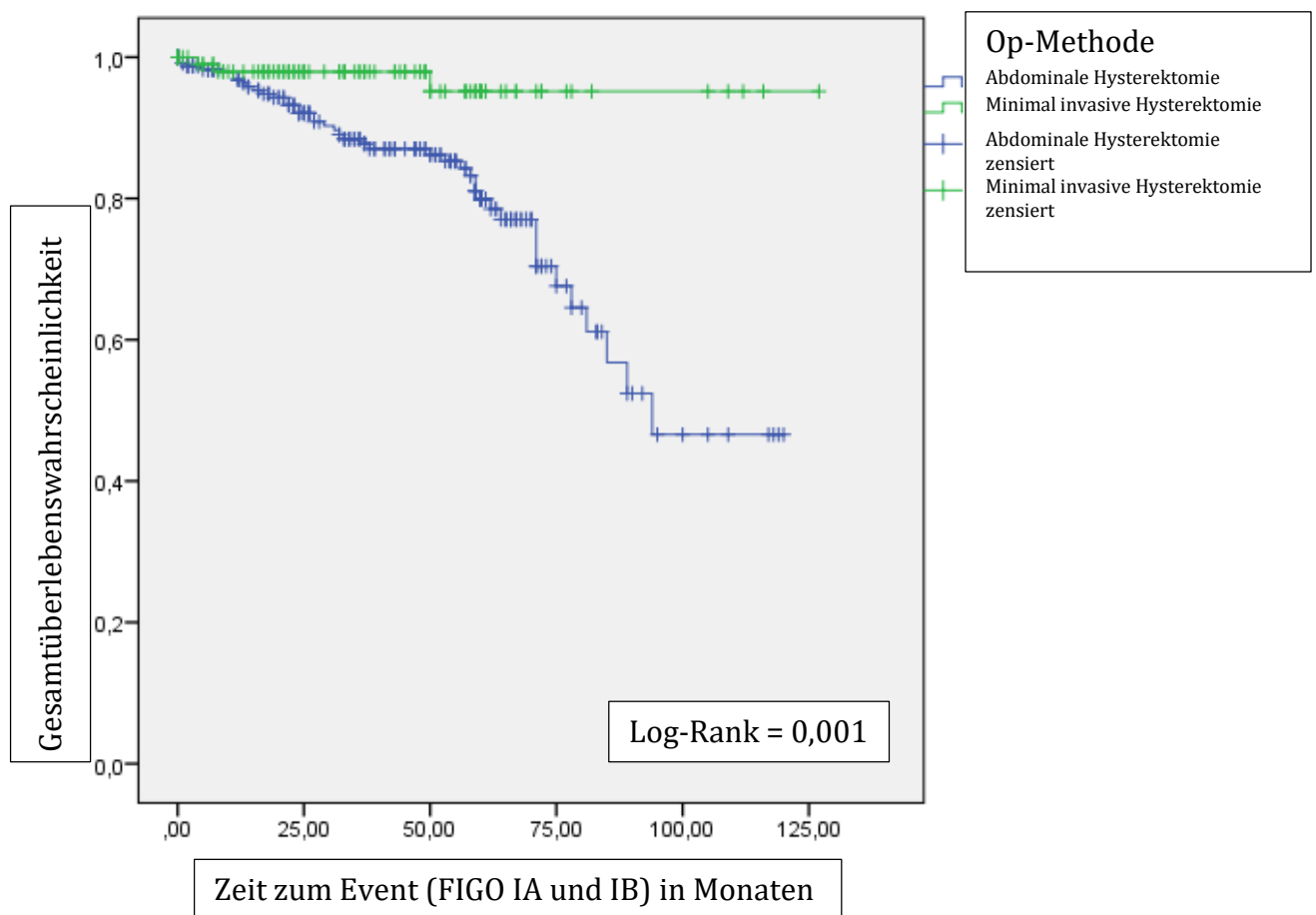


Abbildung 15 Gesamtüberleben in Monaten von Patientinnen im FIGO-Stadium IA in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie

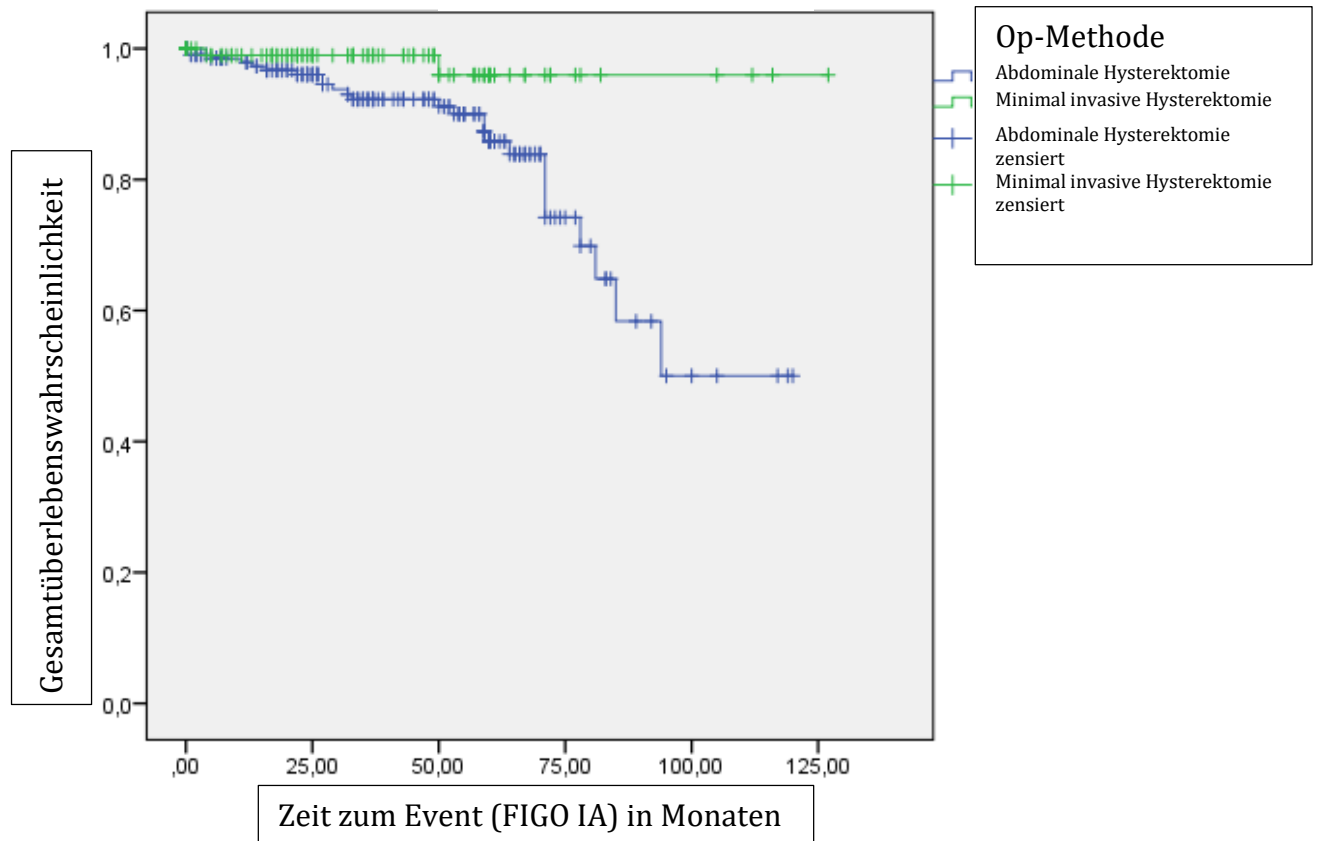
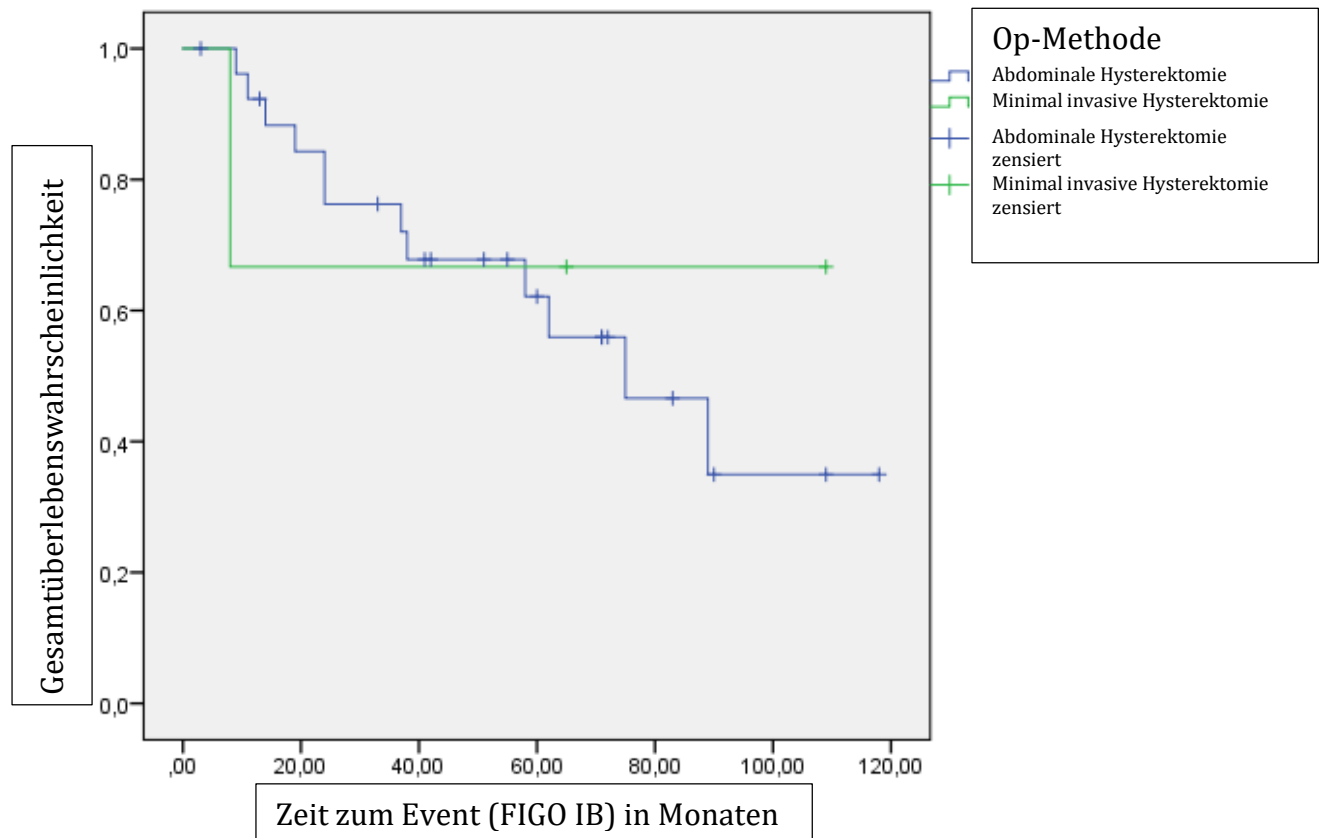


Abbildung 16 Gesamtüberleben in Monaten von Patientinnen im FIGO-Stadium IB in Bezug auf Laparotomie vs. minimal invasive Hysterektomie



3.6 Postoperative Therapie

Bei der primären Datenerhebung wurde die postoperative Strahlen-, Hormon- und Chemotherapie erfasst. Da die Hormon- bzw. Chemotherapie sehr selten durchgeführt wurde, größtenteils im Rahmen der Behandlung eines Rezidivs, erhielten diese Variablen keinen Eingang in die Statistik. Lediglich die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen der Strahlentherapie wurden in Tabelle 22 erhoben. Die Strahlentherapie wurde signifikant ($p < 0,001$) häufiger nach abdominaler Hysterektomie durchgeführt.

Tabelle 22 Häufigkeitsverteilungen der Variable Strahlentherapie bezogen auf die zwei Operationsverfahren

Variable	Klassifikation	minimal invasive Hysterektomie		abdominale Hysterektomie		p-Wert
		absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	absolute Häufigkeit n	relative Häufigkeit in %	
Strahlen- therapie	ja	17	15,7	100	41,3	<0,001
	nein	91	84,3	142	58,7	

4. Diskussion

4.1 Patientinnen- und Tumorcharakteristika

In dieser retrospektiven Analyse von Patientinnen mit diagnostiziertem Endometriumkarzinom Typ-1 in frühen Stadien (FIGO I und II) konnte gezeigt werden, dass Frauen nach minimal invasiver Hysterektomie im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie kein schlechteres eventfreies Überleben aufzeigten. Die Komplikationsrate und Morbidität waren in der minimal invasiven Gruppe geringer, ohne das onkologische Risiko zu beeinflussen.

Hinsichtlich der in der Literatur beschriebenen Patientencharakteristika und denen der untersuchten Kohorte konnten Übereinstimmungen gefunden werden. Der Altersgipfel lag in unserem Kollektiv zwischen 50 und 70 Jahren. In dieser Altersgruppe lag auch das günstigste Verhältnis für die minimal invasive Hysterektomie in unserer Studie vor. Zudem befand sich der Großteil der Kohorte in der Postmenopause. Diese Ergebnisse waren in Bezug auf den statistischen Häufigkeitsgipfel für das Erkranken am Endometriumkarzinom in Deutschland zu erwarten.²

Die Nebendiagnosen Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie wurden in der Gesamtpopulation häufig beobachtet und stellen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung am Endometriumkarzinom dar. Diese genannten Attribute werden zum metabolischen Syndrom gezählt, welches einen großen Risikofaktor für die Entstehung des Endometriumkarzinoms darstellt. Auch, dass etwa ein Viertel der Patientinnen kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. ein kardiovaskuläres Event aufwies, könnte auf die Assoziation zum metabolischen Syndrom oder als Folge dessen zurückzuführen sein.

Bei der Wahl der OP-Methode schienen die Nebendiagnosen Adipositas und stattgehabtes thromboembolisches Ereignis kaum Einfluss gehabt zu haben. Wir konnten zeigen, dass genau bei der Hälfte der Patientinnen, die einer minimal invasiven Hysterektomie unterzogen wurden, eine Adipositas vorlag. Etwa 60% der Patientinnen der Laparotomiegruppe hatten als Nebendiagnose eine Adipositas. Auch der BMI war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und lag in etwa bei 33 kg/m². In der LAP2 Studie von Walker et al. konnte genauso gezeigt werden, dass die Wahl der Operationsmethode nicht vom BMI abhängig war und dieser in beiden Gruppen einen ähnlichen Wert hatte (Median: 29 kg/m² Laparotomie vs. 28 kg/m² Laparoskopie). Allerdings konnte die Studie auch aufzeigen, dass die Konversionsraten zur Laparotomie

mit steigendem BMI und Alter zunahmen.²⁰¹ Bei Patientinnen mit den Nebendiagnosen Diabetes mellitus ($p < 0,001$) und Multimorbidität ($p = 0,001$) wurde signifikant häufiger eine abdominale Hysterektomie durchgeführt. Außerdem war ein Trend in Richtung Laparotomie bei Patientinnen mit niedrigerem Karnofsky-Index zu beobachten ($p = 0,065$). Dies ist von besonderer Bedeutung, da diese Patientinnen unter einem höheren Risiko stehen, intra- oder postoperative Komplikationen im Rahmen der abdominalen Hysterektomie zu erfahren. Insbesondere für dieses Kollektiv wäre eine minimal invasive Hysterektomie zu favorisieren, um die Rate der perioperativen Morbidität und Komplikationen gering zu halten. Dass dies in Zukunft eine Alternative darstellen kann, konnte durch unsere Untersuchung untermauert werden. Es gilt die Morbidität für diese Patientinnen zu reduzieren, ohne das onkologische Risiko zu erhöhen.

In unserem Kollektiv hatten 87,5% der Patientinnen mit Diabetes mellitus ein FIGO IA, 7,3% ein FIGO IB Stadium und 5,2% FIGO II ($p = 0,159$). Bei den Patientinnen mit FIGO II Karzinomen fand man nahezu gleich viele Frauen mit und ohne Diabetes mellitus (44,4%/55,6%). In Bezug auf Multimorbidität im Gesamtkollektiv zeigte sich folgende Verteilung: FIGO IA 87,7%, FIGO IB 9,8% und FIGO II 2,5% ($p = 0,775$).

Hinsichtlich der Tumorcharakteristika zeigte die Kohorte eine günstige Häufigkeitsverteilung der gut differenzierten histologischen Grade (G1: 53,71% > G2: 37,43% > G3: 8,86 %), was sich positiv auf die Prognose des Karzinoms auswirkte.

4.2 Charakteristika der OP-Methode

Insgesamt hatten mehr als zwei Drittel die abdominale Hysterektomie per Laparotomie erhalten. Nur 2,6% der Patientinnen wurden einer rein vaginalen Hysterektomie unterzogen. Dies zeigt, dass die damalige Therapie der Wahl in der untersuchten Kohorte die Laparotomie darstellte. In einer Arbeit von Vardar et. al von 2019 wurden insgesamt 801 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aller Stadien analysiert, die eine Laparotomie bzw. minimal invasive Therapie erhielten. Hier zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. In den FIGO Stadien IA und IB sowie II wurden etwa zwei Drittel der Patientinnen einer Laparotomie unterzogen.²⁰² Knapp die Hälfte unseres Kollektivs wies eine Voroperation auf, jedoch hatte diese Variable keinen signifikanten Einfluss auf die Wahl des Operationsverfahrens. Durch den retrospektiven Ansatz der Studie, konnte auch nicht ermittelt werden, auf welcher Basis sich für oder gegen ein minimal invasives

Vorgehen entschieden wurde. Aus dem klinischen Alltag heraus lässt sich jedoch festhalten, dass nach Vorliegen der Histologie aus Material, gewonnen durch fraktionierte Abrasio, die Entscheidung über den operativen Zugangsweg mit der Patientin getroffen wird. Für Patientinnen mit einer initialen G1 oder G2 Histologie erfolgt in der Regel ein minimal invasives Konzept. Nach Hysterektomie wird intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung zur Festlegung der Infiltrationstiefe durchgeführt. In Abhängigkeit von der präoperativen Aufklärung erfolgt bei pT1b Tumoren die Komplettierung durch die pelvine und paraaortale Lymphknotendissektion. Ist im Vorfeld auf Grund von Komorbiditäten oder Patientenwunsch besprochen worden auf eine Lymphonodektomie unabhängig vom Tumorstadium zu verzichten, erfolgt keine komplettierende Operation.

Im Allgemeinen ist die Aussagekraft der histologischen Aufarbeitung aus dem Abradat sehr gut. Das Risiko, einer Unterschätzung des erwarteten histologischen Ergebnisses und die mögliche daraus resultierende Hochstufung des Gradings oder der myometranen Infiltration, ist nach endgültiger Aufarbeitung gering. Ebenso kann das Risiko für ein intraoperatives Upstaging aufgrund von Myometriuminfiltration oder präoperativ nicht detektierter lymphatischer Ausbreitung bei Patientinnen, die eine minimal invasive Hysterektomie erhielten, als gering angesehen werden.

In einer Studie von Neubauer et al. stellte sich heraus, dass insbesondere Patientinnen mit einem niedrigen histologischen Grading ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen (G1: 3%, G2: 1,9% verglichen mit G3: 18%) hatten. Auch die Myometriuminfiltration stellte einen wichtigen Risikofaktor für eine Lymphknotenbeteiligung dar. Weniger als 5% der Patientinnen mit einer Myometriuminfiltration <50% Tumoren wiesen Lymphknotenmetastasen auf, verglichen mit 20% bei >50% Myometriuminfiltration.²⁰³ Der jüngste Cochrane Datenbank Review von 2017 ergab keinen Hinweis darauf, dass eine Lymphadenektomie das Risiko für den Tod oder Rezidive, verglichen mit dem Verzicht auf eine Lymphadenektomie bei Frauen mit vermutetem Stadium I Endometriumkarzinom, verringert.²⁰⁴ Dementsprechend ist das Risiko für ein etwaiges Unterschätzen einer lymphogenen Metastasierung sehr gering. Ferner ist das Risiko für Myometriuminfiltration >50% in G1 Tumoren gering. Eine retrospektive Analyse zeigte eine Genauigkeit der Schnellschnittuntersuchung für die intraoperative Vorhersage der Myometriuminfiltration von 93,3% bei FIGO Stadium I, G1 und G2 Tumoren.²⁰⁵

In unserer Studie erhielten die Patientinnen lediglich bei Zustand nach Laparotomie signifikant häufiger eine abdominale Hysterektomie, obwohl eine Re-Laparotomie ein

erhöhtes Risiko für erschwerte Operationsbedingungen durch Adhäsionen mit sich bringt.²⁰⁶

Ein Grund dafür könnte sein, dass auch die minimal invasive Hysterektomie durch Adhäsionen erschwert wird und man in den meisten Fällen durch eine Re-Laparotomie ein größeres Operationsfeld einschließlich mehr Überblick erhält. In der LAP2 Studie von Walker et al. wurden insgesamt 2616 Patientinnen mit FIGO Stadium I – IIA Endometriumkarzinomen untersucht. Eine Gruppe erhielt die Laparoskopie (n=1696) und die andere Gruppe die Laparotomie (n=920). Die Wahl des Verfahrens erfolgte randomisiert. Bei 25,8% der Patientinnen, die eine Laparoskopie erhielten, musste eine Konversion zur Laparotomie erfolgen. Gründe für einen Wechsel waren eine schlechte Übersicht bei 56,7%, Wechsel aufgrund der Tumorresektion 15,9%, exzessive Blutung bei 11,3%, Versagen des Equipments bei (n=10) und andere Gründe (n=70) bezogen auf die Gruppe, bei der eine Konversion zur Laparotomie durchgeführt werden musste.

Risikofaktoren für die Konversion stellten ein erhöhtes Alter (ein 10 Jahre höheres Alter $p<0,001$), erhöhter BMI (für eine Erhöhung um eine Einheit $p<0,001$) und eine metastatische Erkrankung dar ($p<0,001$).²⁰¹

Radikale Operationen im Sinne von zusätzlicher Omentektomie, Peritonealresektion, Appendektomie und Darmresektion wurden in unserer Patientengruppe selten durchgeführt. Dies ist dadurch zu erklären, dass die untersuchte Kohorte nur Endometriumkarzinome in frühen Stadien aufwies und daher selten radikalere Operationen nötig waren. Die bilaterale Salpingoophorektomie und Lymphonodektomie wurden signifikant häufiger während einer Laparotomie durchgeführt. Obwohl auch bei einer Laparoskopie heutzutage unproblematisch eine bilaterale Salpingoophorektomie bzw. Lymphonodektomie durchgeführt werden kann.^{207,208}

Aufgrund der invasiveren und radikaleren abdominalen Operation kamen signifikant längere Operationszeiten zustande. Man könnte nun annehmen, dass sich auch der Blutverlust bezogen auf die zwei Gruppen ähnlich verhielt. Jedoch stellte sich diese Variable als statistisch nicht signifikant unterschiedlich dar, was daran liegen könnte, dass nur bei 160 Patientinnen Angaben zu dieser Variablen zu finden waren.

4.3 Zeit zum Event

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Unterschied im eventfreien Überleben zwischen unseren beiden Kollektiven feststellen. Für die minimal invasive Hysterektomie

konnte mit $p=0.052$ ein knapp nicht signifikanter Unterschied gezeigt werden. Im Vergleich zur LAP2 Studie von Walker et al. stellen sich ähnliche Ergebnisse dar. In dieser Arbeit wurde die Durchführung der jeweiligen Therapieoptionen Hysterektomie per Laparotomie bzw. per Laparoskopie für 2616 Patientinnen im FIGO Stadium I und IIA wie oben erwähnt randomisiert. Das 5-Jahres-Überleben war für beide Operationsmethoden nahezu identisch mit 89,8%. Im Allgemeinen waren die 3-Jahres-Rezidivraten in der LAP2 Studie mit 11,4% in der Laparoskopiegruppe und 10,2% in der Laparotomiegruppe deutlich geringer als angenommen. Es zeigte sich ein geringer Vorteil für die Hysterektomie per Laparotomie.²⁰⁹ Auch in dem aktuellen Cochrane Review von Galaal et al. aus dem Jahr 2018 fanden sich ähnliche Ergebnisse. Es wurden neun randomisiert kontrollierte Studien ausgewertet, welche die Laparoskopie mit der Laparotomie bei Endometriumkarzinomen im frühen Stadium vergleichen. Sechs dieser Studien fanden keinen signifikanten Unterschied für das Risiko zu sterben ($HR=1,04$) und fünf der Studien fanden keinen signifikanten Unterschied für das Risiko ein Rezidiv zu erleiden ($HR=1,14$) im Vergleich der beiden Gruppen. Demnach hat die Laparoskopie ein ähnliches Gesamt- bzw. krankheitsfreies Überleben.²¹⁰ In unserer multivariaten Analyse zeigte sich allein Multimorbidität als Risikofaktor für ein Event. In den initialen Ergebnissen einer multidisziplinären prospektiven Studie von Revenig et al. wurden präoperative Variablen untersucht, die einen prädiktiven Wert für ein schlechtes chirurgisches Outcome haben. Die Bewertung des Gesundheitszustandes wurde mit etablierten Beurteilungswerkzeugen (Hopkins Frailty Score), selbst ausgefüllten Fragebögen, klinischer Beurteilung vom Leistungsstatus und biochemischen Parametern evaluiert. Es wurde 30 Tage postoperativ das Auftreten von Komplikationen beobachtet. Ein Score von intermediärer Fragilität oder vorhandener Fragilität im „Hopkins Frailty Score“ war prädiktiv für das Auftreten von postoperativen Komplikationen.²¹¹ In dem systematischen Review von Handforth et al. wurde herausgearbeitet, dass bei der Hälfte der älteren Patienten ein pre-Frailty oder Frailty Zustand bestand, der unter anderem das Risiko für postoperative Komplikationen und Mortalität erhöhte.²¹²

Infolgedessen könnten die Operateure in unserer Kohorte einer eher zurückhaltenden operativen Strategie gefolgt sein, in dem eine alleinige minimal invasive Hysterektomie durchgeführt und/oder die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie während einer Laparotomie unterlassen wurde, um Komplikationen bei dieser medizinisch eher labilen Patientengruppe zu vermeiden. Dies wiederum könnte erklären warum die Variable Multimorbidität Einfluss auf das Risiko für ein Event hat.

DuGoff et al. konnten zeigen, dass die Lebenserwartung mit jeder weiteren chronischen Erkrankung um durchschnittlich 1,8 Jahre reduziert wird, unabhängig von ethnischer Herkunft und Geschlecht. Zum Beispiel hat eine 67 Jahre alte Patientin mit 5 chronischen Erkrankungen ein erwartetes Überleben von 16,9 Jahren verglichen mit einer gesunden Frau mit einem erwarteten Überleben von 23,9 Jahren.²¹³ Eine 69 jährige Patientin mit einem Endometriumkarzinom FIGO I, welches das Alter mit dem statistischen Häufigkeitsgipfel für diese Diagnose darstellt, hat ein 5-Jahres-Überleben von ca. 80%². Dies ist einer morbiditen Patientin mit einem Endometriumkarzinom überlegen. Eine eher minimal invasive operative Herangehensweise ist daher plausibel, da die Lebenserwartung vorwiegend von den Komorbiditäten bestimmt wird, als vom diagnostizierten Endometriumkarzinom. Da nur wenige Patientinnen mit einer totalen vaginalen Hysterektomie Teil der minimal invasiven Hysterektomie Gruppe waren, sollte eine alleinige vaginale Hysterektomie Patientinnen mit hohem perioperativem Risiko vorbehalten sein und nur bei aufgeklärten Patientinnen und deren Zustimmung erfolgen. Ein Grund für das verringerte eventfreie Überleben in der Gruppe der Patientinnen in unserer Studie, die eine Laparotomie erhalten hatten, könnte die ungleiche Verteilung des histologischen Gradings zwischen beiden Gruppen sein. Mehr als doppelt so viele Patientinnen, die eine Laparotomie erhielten, wiesen ein G2 oder G3 Endometriumkarzinom auf. Jedoch wurde bei Patientinnen nach Laparotomie häufiger eine adjuvante Radiatio durchgeführt, um die Lokalrezidivrate zu senken. In der multivariaten Analyse konnten die Variablen histologisches Grading, durchgeführte Radiatio sowie FIGO-Stadium nicht als individuelle Einflussfaktoren auf die Zeit bis zum Event identifiziert werden.

Weder die Infiltration des Myometriums, welche einen anerkannten Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt, noch das histologische Grading, welches knapp nicht signifikant ($p=0,065$; G3/4 vs. G1) war, stellten Risikofaktoren für ein Rezidiv bzw. Metastase in der multivariaten Analyse für das Gesamtkollektiv dar. In einer retrospektiven Studie von Han et al. konnten diese beiden Parameter als individuelle prognostische Indikatoren für das Auftreten eines Rezidivs bei Endometriumkarzinomen im frühen Stadium identifiziert werden.²¹⁴ Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz des histologischen Gradings als Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs in unserem Patientenkollektiv könnte sein, dass 89,3% der Patientinnen in der Laparotomiegruppe und 95,4% der Patientinnen in der minimal invasiven Hysterektomie Gruppe einen G1 oder G2 Tumor hatten. G3 Tumoren waren damit unterrepräsentiert. Selbiges gilt auch

für den Einflussfaktor Infiltration des Myometriums. Nur 14,9% der Patientinnen in der Laparotomiegruppe und 2,8% der Patientinnen die eine minimal invasive Hysterektomie erhielten, wiesen ein Endometriumkarzinom im FIGO Stadium IB oder II auf.

Interessanterweise scheinen in der Literatur für die eben beschriebenen Risikofaktoren Unterschiede zwischen Stadium IA und IB zu bestehen. Patientinnen mit einem FIGO IA Tumor und Beteiligung des Myometriums scheinen ein verringertes eventfreies Überleben zu haben, verglichen mit dem eventfreien Überleben der Patientinnen im FIGO-Stadium IA ohne Infiltration/Beteiligung des Myometriums²¹⁴ In derselben Studie scheint das histologische Grading eine weniger signifikante Rolle bei FIGO IA Karzinomen zu spielen. Im Gegensatz dazu wird dem Grading im FIGO IB Stadium eine bedeutendere Rolle in Bezug auf die Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko und steigendem Grading zugeordnet.²¹⁴

In unserer Studie stellten weder die systematische Lymphadenektomie noch eine positive lymphovaskuläre Infiltration Risikofaktoren für ein erhöhtes Risiko für Rezidive in der Kohorte dar. Dies zeigte sich konkordant mit anderen Forschungsergebnissen.

In einer prospektiven randomisierten Studie, die 514 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium I einschloss, wurden die Patientinnen randomisiert zwei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe erhielt eine systematische pelvine Lymphonodektomie. In der anderen Gruppe wurde auf diese verzichtet. Im 5-Jahres-krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede. Lediglich das operative Staging konnte durch die pelvine Lymphadenektomie verbessert werden.²¹⁵ Allerdings wiesen andere Studienergebnisse darauf hin, dass die Durchführung der Lymphadenektomie in frühen Stadien des Endometriumkarzinoms einen Einfluss auf das Überleben haben könnte.²¹⁶ Ein aktueller Cochrane Review fand keine Hinweise dafür, dass die Lymphadenektomie bei Endometriumkarzinomen im FIGO Stadium I das Risiko für Tod oder Rezidiv verringert im Vergleich mit dem Verzicht darauf.²⁰⁴

Die in Deutschland laufende prospektive randomisierte ECLAT Studie untersucht aktuell ob die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Endmetriumkarzinom im Stadium I oder II mit hohem Rezidivrisiko Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Außerdem werden perioperative Komplikationen und Nebenwirkungen ausgewertet und der Einfluss auf krankheitsfreies und krankheitsspezifisches Überleben sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert. Das Studienende wird 2028 erwartet. Sollte die systematische Entfernung

intraoperativ unauffälliger Lymphknoten zu keinem Vorteil führen, könnte man diesen zusätzlichen Operationsschritt den Patientinnen ersparen.

Die Einführung der Sentinel Node Detektion in das onkologische Konzept im frühen Stadium könnte eine angemessene Methode darstellen, um das Staging zu optimieren sowie das onkologische Risiko im frühen Stadium des Endometriumkarzinoms eindeutiger zu definieren ohne gleichzeitig die Morbidität zu steigern. In einer Studie von Zahl Eriksson et al. wurde das klinikopathologische Outcome zweier Herangehensweisen von zwei Institutionen an die nodale Beurteilung von Patientinnen mit low-risk Endometriumkarzinomen mit Myometriuminvasion von <50% untersucht. Die eine Institution führte eine komplette pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durch. Die andere Institution hielt sich an einen Algorithmus für das Sentinel Lymphknoten Mapping. In der Studie wurde 1135 Fälle identifiziert von denen 57% ein Sentinel Lymphknoten Mapping und 43% eine systematische Lymphonodektomie erhielten. Die 3-Jahres-krankheitsfreien Überlebensraten waren jeweils 94,9% und 96,8%. Die Studie konnte die Durchführung beider Strategien zum Staging des Endometriumkarzinoms unterstützen.²¹⁷

In den verfügbaren Daten zum Sentinel Node Mapping, beispielsweise mit Indocyaninegrün, konnte dies akkurat und onkologisch sicher bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium IA und histologisch gesicherter Infiltration des Myometriums mit weniger als 50% sowie mit Endometriumkarzinomen im FIGO Stadium IB, die als G2 oder G3 eingestuft wurden, durchgeführt werden. Die Society Gynecological Oncology empfiehlt bei Patientinnen mit low-grade Endometriumkarzinomen die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie anstatt einer pelvinen Lymphadenektomie und auch bei Patientinnen mit high-grade Endometriumkarzinomen ist eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchführbar. Das Sentinel Lymphknoten Mapping ist per zervikaler Injektion mit Indocyaningrün und infrarot Sichtbarmachung zu präferieren. Das Mapping ist akkurat durchzuführen für pelvine nodale Metastasen und einige aortale sentinel Lymphknoten. Die Entscheidung zu Komplettierung der para-aortalen Dissektion sollte im Ermessen des Operators abhängig von Patientencharakteristika und tumorbasierten Risikokriterien getroffen werden.²¹⁸ Die primäre Zielsetzung der Sentinel Lymphknoten Detektion bei Endometriumkarzinomen ist es Lymphknoten zu identifizieren, deren Risiko für eine Metastasierung am höchsten ist, um dadurch eine komplette Lymphadenektomie zu limitieren und die damit assoziierten Morbiditäten zu verringern.

Da das histologische Grading nicht als Risikofaktor für ein Event in der multivariaten Analyse identifiziert wurde, scheint die minimal invasive Hysterektomie onkologische Sicherheit für alle frühen Stadien des Endometriumkarzinoms (FIGO IA und IB) zu bieten. Aus dieser Perspektive betrachtet, ist für dieses Kollektiv an Patientinnen die Laparotomie nicht länger erforderlich. Dabei zeigt sich von Vorteil, dass die Morbidität sinkt und eine gute physische Verträglichkeit, sogar bei medizinisch geschwächten Patientinnen, vorliegt. Insbesondere Patientinnen im oder nach dem 70. Lebensjahr profitieren von dem weniger invasiven Therapieverfahren und haben eine hohe Heilungsrate. Wie in anderen Studien beobachtet, konnte das Unterlassen der pelvinen Lymphadenektomie das onkologische Outcome nicht verschlechtern und nicht als Risikofaktor für ein Event identifiziert werden.²¹⁹

4.4 Komplikationen

Eine wesentliche Voraussetzung zur Reduktion der Raten von Morbidität und Mortalität bei den häufig adipösen Patientinnen ist die korrekte Wahl des operativen Verfahrens. Dabei ist es wichtig die onkologische Sicherheit nicht zu gefährden.

In unserem untersuchten Kollektiv von low-risk Endometriumkarzinomen stellten sich die Komplikationsraten signifikant niedriger für die Gruppe der Patientinnen, die eine minimal invasive Hysterektomie erhielten, dar. In der Laparotomie Gruppe waren vor allem Wundkomplikationen und Nachoperationen signifikant häufiger zu beobachten.

Dies zeigte sich auch in der Arbeit von Mahdi et al. aus 2014. In dieser Studie wurden 6854 Patientinnen, die eine gynäkologisch onkologische Operation erhielten, untersucht. Davon wurden 369 Patientinnen mit einer postoperativen Infektion diagnostiziert. Für die Laparotomie war die Rate an Infektionen 3,5 mal höher im Vergleich mit der minimal invasiven Operation. Es konnte in der Studie herausgearbeitet werden, dass diese Infektionen mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Re-Operationsrate, Sepsis und Wunddehiszenzen assoziiert waren.²²⁰ In einer Studie von O'Donnell et al. wurden 339 Patientinnen untersucht, die eine Laparotomie zur Behandlung eines gynäkologischen Tumors erhielten. Davon wurden 16% der Patientinnen mit einer postoperativen Infektion diagnostiziert. Von diesen hatten 33% eine längere Hospitalisierungszeit. In dieser Studie wurde erhöhter BMI (pro 1kg/m² erhöhter BMI) als stärkster Risikofaktor für postoperative Infektionen herausgearbeitet.²²¹

In einer Studie von Nhokaew et al. wurden 357 Patientinnen untersucht, die zwischen 2007 und 2013 eine Laparotomie zur Behandlung eines Endometriumkarzinoms erhalten haben. Wundkomplikationen, die eine weitere medizinische Behandlung notwendig machten, wurden bei 7,8% der Patientinnen beobachtet. Unabhängige und signifikante Risikofaktoren waren in dieser Studie ein erhöhter BMI ($>30\text{kg/m}^2$) ($p=0,016$), Diabetes mellitus ($p=0,035$) und abdominale Voroperationen ($p=0,043$).²²²

In der Laparotomie Gruppe waren in unserer Kohorte vor allem längere Hospitalisierungsraten, OP-Zeiten und allgemeine Komplikationen signifikant unterschiedlich. Ein Trend hin zu häufigerem Auftreten von kardialen postoperativen Komplikationen war zu beobachten. Auch Balakrishnan et al. konnten zeigen, dass es bei der Laparotomie zu wesentlich längeren Operations- und Hospitalisierungszeiten im Vergleich zur minimal invasiven Hysterektomie kam. Letztere wies auch eine geringere operative und postoperative Morbidität auf.²²³ In einer Arbeit von Susini et al. stellte sich heraus, dass die vaginale Hysterektomie eine hohe Heilungsrate sowie eine geringere Morbidität bei älteren Patienten aufwies.²²⁴

In der schon erwähnten LAP2 Studie wurden 1996 Patientinnen einer Laparoskopie und 920 Patientinnen einer Laparotomie unterzogen. Diese Patientinnen wurden mit einem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I bis IIA diagnostiziert und randomisiert den beiden Gruppen zugeordnet. Die Hospitalisierung von mehr als 2 Tagen war signifikant niedriger in der Laparoskopiegruppe ($p<0,001$).²⁰¹

Ebenso konnte in dem schon genannten Cochrane Review von Galaal et al. bei der Auswertung der neun betrachteten Studien im Durchschnitt ausgearbeitet werden, dass die minimal invasive Operation mit einer kürzeren Liegedauer assoziiert war.²¹⁰

In einer Studie mit zwei Abschnitten von Janda et al. wurde in der ersten Phase die Lebensqualität von 361 Patientinnen mit FIGO-Stadium I Endometriumkarzinom nach einer laparoskopischen Hysterektomie mit einer Hysterektomie per Laparotomie verglichen. Während der frühen und späten Genesung wurde die Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen nach Laparoskopie als signifikant höher eingeschätzt (in allen Subskalen ausgenommen emotionales und soziales Wohlbefinden). In der Phase der frühen Genesung (bis zu 4 Wochen nach Operation) wurden die größten Unterschiede im funktionellen (13%), physischen (11%) und dem gesamten funktionalen Assessment der Krebstherapie (7%; $p=0,001$; für alle Vergleiche) dokumentiert. In der späten Phase der Genesung (3-6 Monate nach Operation) konnten Patientinnen aus der

Laparoskopiegruppe signifikant besser ihr physisches ($p=0,008$), funktionales ($p=0,009$), krebsspezifisches ($p=0,003$) und Gesamtwohlbefinden ($p=0,03$) verbessern.²²⁵

Die Variable Multimorbidität hat sich in der univariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor für Komplikationen dargestellt. Hierbei ist zu bedenken, dass dieser Faktor auch einen signifikanten Unterschied bei der Wahl Operationsverfahrens aufwies. Patientinnen mit dem Attribut Multimorbidität wurden rund 4mal häufiger laparotomiert. Dies war auffällig, da zunächst davon ausgegangen werden konnte, dass man insbesondere diesem Patientenkollektiv eher ein minimal invasives Verfahren angeboten hätte, da im Speziellen multimorbide Patienten ein höheres Risiko haben, peri- und intraoperative Komplikationen zu erleiden.^{211,212} Gegebenenfalls könnte die Definition für Multimorbidität, wie sie in dieser Arbeit getroffen wurde, nicht ausreichend sein, um die Auswahl der OP-Methode zu beeinflussen. Es wurde nur das Vorhandensein von drei oder mehr Nebendiagnosen bewertet. Die Gewichtung der verschiedenen Nebendiagnosen wurde dabei außen vorgelassen. Möglicherweise wären die Verwendung von ECOG Performance Status oder Karnofsky Index sinnvoller. In diesem Zusammenhang wäre gegebenenfalls ein präoperatives Geriatriisches Assessment, wie bei der oben genannten Studie von Revenig et. al., sinnvoll.

4.5 Einschränkungen und Stärken der Studie

Eine Limitierung dieser Studie stellte das hier vorliegende retrospektive Studiendesign dar. Außerdem führt das Krebsregister Rostock kein aktives Follow-up durch, was sich zusätzlich limitierend auswirkte. Die geringen Anzahlen von Events waren bei der Interpretation der statistischen Daten zu berücksichtigen, insbesondere bei der Analyse des eventfreien Überlebens im FIGO Stadium IB. Auch die Dokumentation der Nebendiagnosen und post- oder perioperativen Komplikationen erfolgte teilweise uneinheitlich in den elektronischen Patientenakten. Es ist darauf hinzuweisen, dass nur 2,6% der Patientinnen eine totale vaginale Hysterektomie erhielten. Alle anderen Patientinnen erhielten eine laparoskopisch assistierte oder totale laparoskopische vaginale Hysterektomie (minimal invasive Hysterektomie). Patientinnen mit G3 Tumoren waren unterrepräsentiert und die Patientinnencharakteristika teilweise uneinheitlich verteilt.

Die Stärke der Studie lag in ihrer großen Patientenzahl sowie einem langen Beobachtungszeitraum. Außerdem waren die Daten bedeutsam mit anderem Studien vergleichbar.

5. Zusammenfassung

Nach Auswertung unserer untersuchten Kohorte von Patientinnen diagnostiziert mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium I und II scheint die minimal invasive Hysterektomie für diese Patientengruppe ein onkologisch sicheres Verfahren darzustellen. In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Unterschied im eventfreien Überleben zwischen einem minimal invasiven Vorgehen oder einer Operation mittels Laparotomie feststellen. Ferner zeigten sich die Komplikationsraten in der Gruppe mit minimal invasiver Hysterektomie signifikant niedriger. Im Vorfeld einer geplanten operativen Therapie sollte sorgfältig zwischen möglichen Vor- und Nachteilen abgewogen werden, insbesondere in Bezug auf die onkologische Sicherheit.

Für Patientinnen mit frühen Endometriumkarzinomen, scheint nach entsprechender Aufklärung, die Laparotomie nicht länger erforderlich zu sein, ohne das onkologische Risiko zu gefährden. Die minimal invasive Hysterektomie ist ferner zu bevorzugen, um die Morbidität und Hospitalisierungszeiten zu reduzieren und damit das Wohlbefinden der Patientinnen zu steigern. Multimorbidität konnte als einziger signifikanter Risikofaktor für die Zeit zum Event bestätigt werden. Weitere Ausblicke für eine bessere Selektion eines entsprechenden operativen Vorgehens beim frühen Endometriumkarzinom zur Reduktion von Komplikationen und Morbidität, ohne das onkologische Risiko zu erhöhen, liegen in Zukunft in der molekularen Stratifizierung dieses Karzinoms. Aktuell unterscheidet man zwischen vier unterschiedlichen Subtypen. Dabei gilt es zum einem die Unter- aber auch Übertherapie zu vermeiden. Auf Basis dieser molekularen Stratifikation können vermeintlich histopathologisch Niedrigrisiko-Karzinome aber molekularbiologisch Hochrisiko-Karzinome identifiziert werden und die operative Strategie entsprechend angepasst werden. In weiteren operativen Studien sollte nach diesen molekularen Subtypen stratifiziert werden, um die operative Behandlung des frühen Endometriumkarzinoms weiter zu individualisieren.

6. Thesen

- Endometriumkarzinome in frühen Stadien (FIGO IA und IB) können onkologisch sicher mittels minimal invasiver Hysterektomie therapiert werden.
- Im FIGO-Stadium IA zeigt die minimal invasive Hysterektomie gegenüber der Laparotomie in Bezug auf das eventfreie Überleben keinen Unterschied.
- Die Komplikationsraten bei der minimal invasiven Hysterektomie zeigen sich signifikant niedriger.
- Im Vorfeld der Auswahl des individuellen Operationsverfahrens sollte die peri- und postoperative Morbidität eingeschätzt werden, da mittels minimal invasiver Hysterektomie die Morbidität gesenkt werden kann.
- Insbesondere alte und multimorbide Patientinnen können von einem weniger invasiven Verfahren profitieren.
- Die Multimorbidität ist ein unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf das eventfreie Überleben.
- Der Nutzen der systematischen Lymphadenektomie bezogen auf die Verbesserung des eventfreien Überlebens, scheint unabhängig vom Grading für Patientinnen mit frühem Endometriumkarzinom keine klinische Rolle zu spielen.
- Die bekannten Risikofaktoren, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, können bestätigt werden.
- Durch eine große Studienpopulation von 350 Patientinnen konnte eine statistisch zuverlässige Auswertung durchgeführt werden. Trotzdem gilt es, die retrospektive und unizentrische Vorgehensweise zu berücksichtigen.
- Die vier molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms werden in zukünftigen operativen Studien einen wichtigen Stellenwert einnehmen.

7. Quellen

1. Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch -Institus und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Krebs in Deutschland 2013/14; 3.0 Übersichten zu den Krebsneuerkrankungsraten- und Krebssterbefällen. Berlin2017.
2. Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch -Institus und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Krebs in Deutschland 2013/14; 3.17 Gebärmutterkörper. Berlin2017.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
4. Hill HA, Eley JW, Harlan LC, Greenberg RS, Barrett RJ, Chen VW. Racial differences in endometrial cancer survival: the black/white cancer survival study. *Obstet Gynecol*. 1996;88(6):919-926.
5. Madison T, Schottenfeld D, James SA, Schwartz AG, Gruber SB. Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health*. 2004;94(12):2104-2111.
6. Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2001;32(6):569-577.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.
9. Dietmar Schmidt AeV. Pathologie und Prognoseparamter.
10. (DMDI) DIfMDuI. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10-GM 2018Version 2018.
11. Zaino R, S.G. Carinelli, and L.H. Ellenson. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tournors and Precursors, in WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract. In: C.M. Kurman R.J. HCS, Young R.H (Eds.), Editor. IARC Press: Lyon2014.
12. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412.
13. Horn LC, Bilek K, Schnurrbusch U. [Endometrial hyperplasias: histology, classification, prognostic significance and therapy]. *Zentralbl Gynakol*. 1997;119(6):251-259.

- 14.** Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(2):103-114.
- 15.** Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):215-225.
- 16.** Kalin A, Merideth MA, Regier DS, Blumenthal GM, Dennis PA, Stratton P. Management of reproductive health in Cowden syndrome complicated by endometrial polyps and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 Pt 2 Suppl 1):461-464.
- 17.** Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(8):577-583.
- 18.** Banno K, Kisu I, Yanokura M, et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. *Epigenomics*. 2012;4(2):147-162.
- 19.** Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol*. 2018.
- 20.** Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):348-353.
- 21.** Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, van der Putten HW, Bezemer PD. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract*. 1992;188(7):856-859.
- 22.** Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1):39-44.
- 23.** Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. *Histopathology*. 2013;62(1):89-110.
- 24.** Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol*. 2010;63(5):410-415.
- 25.** Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(3):145-184.
- 26.** Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(2):93-108.
- 27.** Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Endometriumkarzinom. Vol 8. Weinheim:: Wiley-FCH Verlag GmbH; 2017.
- 28.** Rosner J, Sarao M. Physiology, Female Reproduction.(Updated 2019 Jan 9). StatPearls (Internet), Treasure Island (FL): StatPearls PublishingJan 2018.

29. Remmerie M, Janssens V. Targeted Therapies in Type II Endometrial Cancers: Too Little, but Not Too Late. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8).
30. Moreno-Bueno G, Sánchez-Estévez C, Cassia R, et al. Differential gene expression profile in endometrioid and nonendometrioid endometrial carcinoma: STK15 is frequently overexpressed and amplified in nonendometrioid carcinomas. *Cancer Res.* 2003;63(18):5697-5702.
31. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(11):924-930.
32. Latta E, Chapman WB. PTEN mutations and evolving concepts in endometrial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(1):59-65.
33. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2334-2338.
34. Kong D, Suzuki A, Zou TT, et al. PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nat Genet.* 1997;17(2):143-144.
35. Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, et al. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clin Cancer Res.* 1998;4(12):3005-3010.
36. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):1008-1013.
37. Ignar-Trowbridge D, Risinger JI, Dent GA, et al. Mutations of the Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):227-232.
38. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, et al. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res.* 1991;51(19):5308-5314.
39. Mutter GL, Wada H, Faquin WC, Enomoto T. K-ras mutations appear in the premalignant phase of both microsatellite stable and unstable endometrial carcinogenesis. *Mol Pathol.* 1999;52(5):257-262.
40. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 1993;53(21):5100-5103.
41. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.
42. Byron SA, Pollock PM. FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol.* 2009;5(1):27-32.
43. Okamoto A, Sameshima Y, Yamada Y, et al. Allelic loss on chromosome 17p and p53 mutations in human endometrial carcinoma of the uterus. *Cancer Res.* 1991;51(20):5632-5635.

44. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*. 2000;88(4):814-824.
45. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15(4):617-631.
46. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-1374.
47. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000;11(2):185-192.
48. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2754-2764.
49. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261-2269.
50. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):163-171.
51. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1793-1801.
52. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, et al. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2013;52(2):705-715.
53. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*. 2003;104(6):669-676.
54. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:44808.
55. Trotnow S, Pauli HK. [Epidemiology of endometrial carcinoma]. *Arch Gynakol*. 1972;213(2):119-126.
56. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):579.e571-575.

- 57.** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638.
- 58.** Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1127-1135.
- 59.** Enriori CL, Reforzo-Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol Oncol.* 1984;17(1):1-21.
- 60.** Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531-1543.
- 61.** Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(1):91-106.
- 62.** Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, et al. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J.* 1997;44(3):419-424.
- 63.** Adesanya OO, Zhou J, Samathanam C, Powell-Braxton L, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 is required for G2 progression in the estradiol-induced mitotic cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3287-3291.
- 64.** Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122(1-3):42-52.
- 65.** Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(6):644-648.
- 66.** Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(4):200-208.
- 67.** Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, et al. Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2013-2022.
- 68.** De Sousa SM, Norman RJ. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:140-151.
- 69.** King J. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51(6):415-422.
- 70.** Ghanbari Andarieh M, Agajani Delavar M, Moslemi D, Esmailzadeh S. Risk Factors for Endometrial Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(10):4791-4796.

- 71.** Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol.* 1982;25(1):5-17.
- 72.** Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer.* 2010;126(1):208-216.
- 73.** Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002;98(6):912-915.
- 74.** Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, Ulrich CM, Stanczyk FZ, McTiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1296-1301.
- 75.** Lindahl B, Willén R. Endometrial hyperplasia following estrogen treatment without the addition of gestagen. A follow-up study after withdrawal of estrogens. *Anticancer Res.* 1991;11(6):2071-2073.
- 76.** Beral V, Bull D, Reeves G, Collaborators MWS. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365(9470):1543-1551.
- 77.** Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD010931.
- 78.** Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control.* 2000;11(4):319-344.
- 79.** Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 1996;32A(9):1464-1476.
- 80.** Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-266.
- 81.** Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med.* 1966;117(2):206-212.
- 82.** Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology.* 1993;104(5):1535-1549.
- 83.** Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(2):153-158.
- 84.** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, AWMF Registriernummer 032/034-OL2018.

- 85.** Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):89-98.
- 86.** Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(6):411-417.
- 87.** Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;68:99-112.
- 88.** Liu J, Jiang W, Mao K, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):439-445.
- 89.** Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94(1):208-211.
- 90.** Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science.* 2002;295(5564):2465-2468.
- 91.** Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet.* 1998;351(9095):36.
- 92.** Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* 2000;22(1):1-11.
- 93.** Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet.* 2003;361(9354):296-300.
- 94.** Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC, Diaz P, Lu KH. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):255-260.
- 95.** Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(19):1654-1662.
- 96.** Berlière M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer.* 2000;36 Suppl 4:S35-36.
- 97.** Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;356(9243):1711-1717.
- 98.** Morales L, Timmerman D, Neven P, et al. Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen-induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;16(1):70-74.
- 99.** Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause.* 2003;10(4):337-344.

- 100.** Feinberg J, Albright B, Black J, et al. Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;1-8.
- 101.** Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):941-945.
- 102.** Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010;127(2):442-451.
- 103.** Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176(4):269-278.
- 104.** Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE, Cancer TFPAA. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(4):639-648.
- 105.** Keum N, Ju W, Lee DH, et al. Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2014;135(3):682-694.
- 106.** Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2010;103(7):933-938.
- 107.** McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res.* 2004;64(8):2923-2928.
- 108.** Kjaer SK, Mellemkjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol.* 2004;33(3):596-602.
- 109.** Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(2):120-128.
- 110.** Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):640-651.
- 111.** Graham S, Fraser IS. The progestogen-only mini-pill. *Contraception.* 1982;26(4):373-388.
- 112.** Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician.* 2000;62(8):1839-1846, 1849-1850.
- 113.** Sahin Ersoy G, Zhou Y, Avcı H, Taner CE, Cosar E, Taylor HS. Cigarette Smoking Affects Uterine Receptivity Markers. *Reprod Sci.* 2017;24(7):989-995.

- 114.** Zhou Y, Jorgensen EM, Gan Y, Taylor HS. Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers. *Biol Reprod.* 2011;84(6):1242-1247.
- 115.** Polesel J, Serraino D, Zucchetto A, et al. Cigarette smoking and endometrial cancer risk: the modifying effect of obesity. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18(6):476-481.
- 116.** Brinton LA, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 1993;137(3):281-291.
- 117.** Tansavatdi K, McClain B, Herrington DM. The effects of smoking on estradiol metabolism. *Minerva Ginecol.* 2004;56(1):105-114.
- 118.** Zhong XS, Ge J, Chen SW, Xiong YQ, Ma SJ, Chen Q. Association between Dietary Isoflavones in Soy and Legumes and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(4):637-651.
- 119.** Zhang GQ, Chen JL, Liu Q, Zhang Y, Zeng H, Zhao Y. Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2281.
- 120.** Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-650.
- 121.** Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.
- 122.** Ruan X, Mueck AO. Oral contraception for women of middle age. *Maturitas.* 2015;82(3):266-270.
- 123.** Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:199-208.
- 124.** Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas.* 2002;42(2):93-104.
- 125.** Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(3).
- 126.** Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1739-1748.
- 127.** Løkkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer.* 2018;142(12):2435-2440.
- 128.** Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):64-71.

- 129.** Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(25):1792-1798.
- 130.** Yu EJ, Park NH, Song YS, Lee YK. Significance of endometrial cells in cervical cytology. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(7):966-969.
- 131.** Li Z, Gilbert C, Yang H, Zhao C. Histologic follow-up in patients with Papanicolaou test findings of endometrial cells: results from a large academic women's hospital laboratory. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(1):79-84.
- 132.** Kapali M, Agaram NP, Dabbs D, Kanbour A, White S, Austin RM. Routine endometrial sampling of asymptomatic premenopausal women shedding normal endometrial cells in Papanicolaou tests is not cost effective. *Cancer.* 2007;111(1):26-33.
- 133.** Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019:1-11.
- 134.** Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust.* 2003;178(12):657-659.
- 135.** Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet.* 1998;351(9097):155-157.
- 136.** Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(15):2335-2339.
- 137.** Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(2):133-136.
- 138.** Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol.* 1995;56(3):376-381.
- 139.** Gale A, Dey P. Postmenopausal bleeding. *Menopause Int.* 2009;15(4):160-164.
- 140.** Pakish JB, Lu KH, Sun CC, et al. Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(11):1187-1192.
- 141.** Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017;124(3):404-411.
- 142.** Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2002;109(3):313-321.
- 143.** Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):105-108.

- 144.** Wierzbowski T, Gottwald L, Bieńkiewicz A, Suzin J. [Hysteroscopic evaluation of the uterine cavity in postmenopausal women with uterine bleeding]. *Ginekol Pol.* 2003;74(9):892-896.
- 145.** Svirskey R, Smorgick N, Rozowski U, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):115.e111-113.
- 146.** Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 1995;40(8):553-555.
- 147.** Tanriverdi HA, Barut A, Gün BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Med Sci Monit.* 2004;10(6):CR271-274.
- 148.** Abdelazim IA, Aboelezz A, Abdulkareem AF. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(1):1-5.
- 149.** Du J, Li Y, Lv S, et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(12):2515-2522.
- 150.** Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998;280(17):1510-1517.
- 151.** Seckin B, Cicek MN, Dikmen AU, Bostancı EI, Muftuoglu KH. Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(6):339-346.
- 152.** Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):160-167.
- 153.** Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2016;123(3):439-446.
- 154.** Van den Bosch T. Ultrasound in the diagnosis of endometrial and intracavitary pathology: an update. *Australas J Ultrasound Med.* 2012;15(1):7-12.
- 155.** Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q.* 2014;30(1):21-28.
- 156.** Amkreutz LC, Mertens HJ, Nurseta T, et al. The value of imaging of the lungs in the diagnostic workup of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):147-150.
- 157.** Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):560-566.

- 158.** Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3511-3517.
- 159.** Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2013;128(2):300-308.
- 160.** Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e1.
- 161.** Steiner Eea. et al., Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Der Onkologe* 2012.
- 162.** Tejerizo-García A, Jiménez-López JS, Muñoz-González JL, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *Onco Targets Ther.* 2013;9:1305-1313.
- 163.** Chattopadhyay S, Galaal KA, Patel A, et al. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *BJOG.* 2012;119(10):1162-1170.
- 164.** Geels YP, Pijnenborg JM, van den Berg-van Erp SH, Snijders MP, Bulten J, Massuger LF. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):285-291.
- 165.** Galic V, Schiavone MB, Herzog TJ, et al. Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Invest.* 2013;31(7):500-504.
- 166.** Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE, et al. Is mucinous adenocarcinoma of the endometrium a risk factor for lymph node involvement? A multicenter case-control study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(4):782-789.
- 167.** Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):43-48.
- 168.** Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1316-1321.
- 169.** Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer.* 2006;94(5):642-646.
- 170.** Jorge S, Hou JY, Tergas AI, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):387-393.

- 171.** Bendifallah S, Canlorbe G, Huguet F, et al. A risk scoring system to determine recurrence in early-stage type 1 endometrial cancer: a French multicentre study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(13):4239-4245.
- 172.** Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1742-1750.
- 173.** Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:583891.
- 174.** Cox Bauer CM, Greer DM, Kram JJF, Kamelle SA. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):199-205.
- 175.** Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30.
- 176.** Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(5):405-412.
- 177.** Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375(9721):1165-1172.
- 178.** Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):693-699.
- 179.** Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266.e261-212.
- 180.** Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;101(3):785-794.
- 181.** Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):477-482.
- 182.** Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(21):1625-1634.
- 183.** Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic

radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1692-1700.

184. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(5):873-878.

185. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(21):3547-3556.

186. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9717):816-823.

187. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, et al. Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016;65:172-181.

188. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD001040.

189. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):709-713.

190. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123(2):205-207.

191. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S241-247.

192. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):520-529.

193. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(3B):1977-1984.

194. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):221-225.

195. Institut RK. Demografischer Wandel. 2013. Accessed 2. Juni, 2019.

196. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern, <https://www.kkr-mv.de/>.

197. Scherer M, Wagner H-O, Lühmann D, et al. S3 Leitlinie: Multimobidität, AWMF-Register-Nr. 053-047, DEGAM-Leitlinie Nr. 2. 2017:1-67.

- 198.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 199.** Kundt G, Krentz H, Glass Ä. Epidemiologie und Medizinische Biometrie Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben Aachen: Shaker Verlag; 2014.
- 200.** Zwiener I, Blettner M, Hommel G. *Überlebenszeitanalyse Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. 2011:163-169.
- 201.** Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol. 2009;27(32):5331-5336.
- 202.** Vardar MA, Gulec UK, Guzel AB, Gumurdulu D, Khatib G, Seydaoglu G. Laparoscopic surgery for low, intermediate and high-risk endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e24.
- 203.** Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. Int J Surg Oncol. 2011;2011:814649.
- 204.** Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD007585.
- 205.** Gitas G, Proppe L, Alkatout I, et al. Accuracy of frozen section at early clinical stage of endometrioid endometrial cancer: a retrospective analysis in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(1):169-174.
- 206.** Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol. 2011;17(41):4545-4553.
- 207.** Lécuru F, Taurelle R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies (I). Technique and results. Surg Endosc. 1998;12(1):1-6.
- 208.** Nezhat C, Nezhat F, Teng NN, et al. The role of laparoscopy in the management of gynecologic malignancy. Semin Surg Oncol. 1994;10(6):431-439.
- 209.** Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol. 2012;30(7):695-700.
- 210.** Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD006655.
- 211.** Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD, et al. Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes. J Am Coll Surg. 2013;217(4):665-670.e661.
- 212.** Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol. 2015;26(6):1091-1101.

- 213.** DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, Leff B, Anderson GF. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688-694.
- 214.** Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6976.
- 215.** Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-1716.
- 216.** Wright JD, Huang Y, Burke WM, et al. Influence of Lymphadenectomy on Survival for Early-Stage Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):109-118.
- 217.** Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):394-399.
- 218.** Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):405-415.
- 219.** Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 1):707-711.
- 220.** Mahdi H, Gojayev A, Buechel M, et al. Surgical site infection in women undergoing surgery for gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(4):779-786.
- 221.** O'Donnell RL, Angelopoulos G, Beirne JP, et al. Impact of surgical site infection (SSI) following gynaecological cancer surgery in the UK: a trainee-led multicentre audit and service evaluation. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024853.
- 222.** Nhokaew W, Temtanakitpaisan A, Kleeckaow P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Kietpeerakool C. Wound Complications after Laparotomy for Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(17):7765-7768.
- 223.** Balakrishnan D, Dibyajyoti G. A Comparison Between Non-Descent Vaginal Hysterectomy and Total Abdominal Hysterectomy. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1):QC11-14.
- 224.** Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):362-367.
- 225.** Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):772-780.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 PROZENTUALER ANTEIL DER HÄUFIGSTEN TUMORLOKALISATIONEN AN ALLEN KREBSNEUERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND 2014 (OHNE NICHT MELANOTISCHEN HAUTKREBS) ¹	5
ABBILDUNG 2 PROZENTUALER ANTEIL DER HÄUFIGSTEN TUMORLOKALISATIONEN AN ALLEN KREBSSTERBEFÄLLEN IN DEUTSCHLAND 2014 ¹	6
ABBILDUNG 3 ALTERSSPEZIFISCHE ERKRANKUNGSRATEN, ICD-10 C54-C55, IN DEUTSCHLAND 2013-2014 JE 100.000 EINWOHNER ²	7
ABBILDUNG 4 TYP-1-KARZINOM ⁹	8
ABBILDUNG 5 TYP-2-KARZINOM ⁹	8
ABBILDUNG 6 ALGORITHMUS ZUM VORGEHEN BEI BLUTUNGEN BEI PERI- BZW. POSTMENOPAUSALEN FRAUEN ⁸⁴	23
ABBILDUNG 7 EINZUGSGEBIETE DER REGISTRIERSTELLEN DES KLINISCHEN KREBSREGISTERS IN MECKLENBURG-VORPOMMERN AUF EBENE DER POSTLEITZAHLAGEBIETE ¹⁹⁶	34
ABBILDUNG 9 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ZWEI UNTERSUCHTEN OPERATIONSVERFAHREN IN PROZENT	44
ABBILDUNG 10 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VERSCHIEDENEN MERKMALE DER MINIMAL INVASIVEN HYSTEREKTOMIE ..	44
ABBILDUNG 11 EVENTFREIES ÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE (GESAMTPOPULATION)	54
ABBILDUNG 12 EVENTFREIES ÜBERLEBEN VON PATIENTINNEN IM FIGO-STADIUM IA IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE.....	55
ABBILDUNG 13 EVENTFREIES ÜBERLEBEN VON PATIENTINNEN IM FIGO-STADIUM IB IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE.....	56
ABBILDUNG 14 GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE (GESAMTPOPULATION)	57
ABBILDUNG 15 GESAMTÜBERLEBEN VON PATIENTINNEN IM FIGO-STADIUM IA IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE.....	58
ABBILDUNG 16 GESAMTÜBERLEBEN VON PATIENTINNEN IM FIGO-STADIUM IB IN BEZUG AUF LAPAROTOMIE VS. MINIMAL INVASIVE HYSTEREKTOMIE.....	59

8.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 HISTOLOGISCHE GEGENÜBERSTELLUNG TYP-1- UND -2-KARZINOM	8
TABELLE 2 HISTOPATHOLOGISCHE KLASSIFIKATION DES ENDOMETRIUMKARZINOMS ¹¹	10
TABELLE 3 HISTOLOGISCHES GRADING VON TYP-1-ENDOMETRIUMKARZINOMEN NACH FIGO ¹¹	10
TABELLE 4 DIE EMPFEHLUNG ZUR STADIENEINTEILUNG BASIEREND AUF GÜLTIGEN TNM- UND FIGO-KLASSIFIKATIONEN, GÜLTIG SEIT 1.1.2010 ²⁷	11
TABELLE 5 RISIKOSTRATIFIZIERUNG DES ENDOMETRIUMKARZINOMS, NACH DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO), DER EUROPEAN SOCIETY FOR RADIOTHERAPY & ONCOLOGY (ESTRO) UND DER EUROPEAN SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO) ^{84,175}	26
TABELLE 6 KLASSIFIKATION DER ADIPOSITAS BEI ERWACHSENEN GEMÄß BMI (NACH WHO, 2000) ¹⁹⁸	36
TABELLE 7 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ALTERSGRUPPEN BEI DIAGNOSESTELLUNG BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN SOWIE MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG.....	40
TABELLE 8 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER NEBENDIAGNOSEN UND DES MENOPAUSENSTATUS' SOWIE MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG VON BMI UND KARNOFSKY-INDEX BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN.....	42
TABELLE 9 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN VON VOROPERATIONEN BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN.....	43
TABELLE 10 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER VERSCHIEDENEN OP-MERKMALE BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	45
TABELLE 11 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER OP-DAUER UND DES BLUTVERLUSTES IN GRUPPEN SOWIE MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN.....	46
TABELLE 12 MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER HOSPITALISIERUNGSZEIT BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	46
TABELLE 13 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	47
TABELLE 14 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER FIGO STADIEN BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN.....	47

TABELLE 15 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DES HISTOLOGISCHEN GRADINGS BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	48
TABELLE 16 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER VARIABLE EVENT BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	49
TABELLE 17 DURCHSCHNITTliche ZEIT BIS ZUM EVENT MIT STANDARDABWEICHUNG IN MONATEN BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	49
TABELLE 18 COX REGRESSIONSANALYSE FÜR PROGNOSTISCHE FAKTOREN FÜR ZEIT BIS ZUM EVENT BEI ENDOMETRIUMKARZINOMEN IM FIGO-STADIUM 1 UND 2 - UNIVARIATE ANALYSE	50
TABELLE 19 COX REGRESSIONSANALYSE FÜR PROGNOSTISCHE FAKTOREN FÜR ZEIT BIS ZUM EVENT BEI ENDOMETRIUMKARZINOMEN IM FIGO-STADIUM 1 UND 2 - MULTIVARIATE ANALYSE	50
TABELLE 20 LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR PROGNOSTISCHE FAKTOREN BEZÜGLICH KOMPLIKATIONEN BEI ENDOMETRIUMKARZINOMEN IM FIGO-STADIUM 1 UND 2 – UNIVARIATE ANALYSE	52
TABELLE 21 LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE FÜR PROGNOSTISCHE FAKTOREN BEZÜGLICH KOMPLIKATIONEN BEI ENDOMETRIUMKARZINOMEN IM FIGO-STADIUM 1 UND 2 – MULTIVARIATE ANALYSE	53
TABELLE 22 HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN DER VARIABLE STRAHLENTHERAPIE BEZOGEN AUF DIE ZWEI OPERATIONSVERFAHREN	60

8.3 Abkürzungsverzeichnis

A

Abb	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A

B

BMI	Body mass index
BSO	bilaterale Salpingophorektomie

C

CT	Computertomografie
----------	--------------------

D

DNA	deoxyribonucleic acid
-----------	-----------------------

E

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIN	endometrioide intraepitheliale Neoplasie
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology

F

FDG-PET	18-F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FGFR2	Fibroblasten growth factor Rezeptor 2
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics

H

HER2	human epidermal growth facotr receptor 2
HNPCC-Syndrom	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom Syndrom

I

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Ausgabe 10
IGF1	insuline-like-growth facotr 1
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland (Netherlands Integral Cancer Institute)
IUP	Intrauterinipessar

K

KRAS *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*

L

LH *Luteinisierendes Hormon*

LNE *Lymphonodektomie*

LVS1 *Lymphovascular space invasion*

M

MLH1 *mutL homolog 1*

MRT *Magnetresonanztomographie*

P

PCOS *Polycystische Ovarialsyndrom*

PET *Positronen-Emissions-Tomographie*

PIK3CA *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*

PTEN *Phosphatase and Tensin homolog*

S

SHGB *Sexualhormon-bindendes Globulin*

T

Tab *Tabelle*

TP53 *Tumor Protein 53*

TP53-Gen *TP53-Tumorsuppressorgen*

W

WHO *World Health Organisation*

9. Publikation der Arbeit

Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Teilen der vorliegenden Arbeit:

Artikel: Dieterich M, Schröter V, Stubert J, Reimer T, Gerber B, Stachs A. Oncologic Outcome of Patients with (Low-Risk) Endometrial Carcinoma Undergoing Laparotomy versus Minimally Invasive Hysterectomy: A Retrospective Analysis. Oncol Res Treat. 2019;42(12):636-649

10. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel habe ich nicht benutzt. Wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen aus diesen Werken sind als solche kenntlich gemacht.

Ich bestätige, dass mir die Promotionsordnung der Universität Rostock bekannt ist.

Berlin, den 23.03.2020

V. Schröter

11. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken:

Bei meinem Doktorvater PD Dr. med. habil. Max Dieterich, für die Vergabe des Themas, die immer geduldige und zuverlässige Hilfestellung während der Datenerhebung sowie Verfassung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. em. Kundt für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Bei den Mitarbeiterinnen des Tumorregisters, insbesondere Frau Klöcking, für die Zusammenarbeit und Beantwortung von Rückfragen.

Bei meinen Eltern, die immer für mich da sind und mir auch bei der Verfassung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.