

Diplomarbeit

**Endometriumkarzinom vom endometrioiden Typ
im Stadium I mit tiefer myometraner Invasion -
Stellenwert der Lymphadenektomie und der
adjuvanten Radiotherapie**

eingereicht von

Sandra Sabine Begusch

Mat.Nr.: 0212232

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Edgar Petru

Univ. Prof. DI. Dr. Josef Haas

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, September 2010

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Edgar Petru für die gute Betreuung meiner Diplomarbeit und die viele Zeit, die er hierbei investiert hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und stand mir mit Rat und Tat zur Seite.

Ein weiteres Dankeschön ergeht an Herrn Univ. Prof. DI. Dr. Josef Haas für seine Hilfe bei den statistischen Auswertungen der Daten.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den beiden Sekretärinnen der onkologischen Nachsorgeambulanz der Univ. Frauenklinik, Frau Gertrud Schein und Frau Daniela Lorensen, für ihre Unterstützung im Archiv.

Ein großes Dankeschön gilt selbstverständlich meiner Familie, besonders meinen Eltern Gerhard und Annemarie Begusch, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg liebevoll begleitet haben und mir mein Medizinstudium ermöglichten. Danken möchte ich auch meinem Freund Martin Neuwersch, der immer für mich da ist und mich auch in schwierigen Zeiten zum Lachen bringt. Ihnen widme ich meine Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Fragestellung

Patientinnen mit einem endometrioiden Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion weisen eine erhöhte Neigung zu retroperitonealen Lymphknotenmetastasen auf. Sowohl die Wertigkeit einer Lymphadenektomie als auch jene einer adjuvanten Radiotherapie ist umstritten.

Ziel der Studie

Potenzielle Prognosefaktoren einschließlich Lymphadenektomie und adjuvanter Radiotherapie sollten retrospektiv untersucht werden.

Methoden

Zwischen 1968 und 2009 wurden 1719 Patientinnen wegen eines primären Endometriumkarzinoms an der Univ. Frauenklinik der Medizinischen Universität Graz behandelt. Aus diesen wurden 241 (14%) Patientinnen herausgefiltert, die ein endometrioides Endometriumkarzinom mit tiefer myometraner Invasion aufwiesen. Die Krankengeschichten wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse

Bei der univariaten Analyse stellten der Differenzierungsgrad ($p=0,001$), der pelvine Lymphknotenbefall ($p=0,005$) und der Lymphgefäßeinbruch ($p=0,030$) signifikante Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben dar. Mit dem Gesamtüberleben waren das Tumorgrading ($p=0,012$) und der pelvine Lymphknotenbefall ($p=0,004$) signifikant assoziiert.

Die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie wies keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,412$) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,210$) auf. Die 20-Jahresüberlebensrate ohne Progression betrug in der Lymphadenektomiegruppe 49% vs. 50% ohne Lymphadenektomie. Das Gesamtüberleben nach 20 Jahren betrug 79% vs. 44%.

Die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie hatte in unserer Studie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,553$) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,488$).

Die Rezidivrate war mit 28% hoch. Nach 20 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben für das Gesamtkollektiv 45% und das Gesamtüberleben 65%. Bei Patientinnen mit tiefer myometraner Invasion und positiven Lymphknoten traten Rezidive/Metastasen v.a. innerhalb der ersten 2-3 Jahre auf. Die 5-Jahresüberlebensrate für das progressionsfreie Überleben war nach 5 Jahren ident mit jener nach 20 Jahren (jeweils 48%); ähnlich verhielt es sich mit den Gesamtüberlebensraten nach 5 und 20 Jahren (jeweils 62%). Somit kann dieser Patientinnenpopulation mit positiven Lymphknoten in der Nachsorge mitgeteilt werden, dass ihr Risiko, ein Rezidiv nach 5 Jahren zu erleiden, sehr gering sein dürfte.

Schlussfolgerung

Weder die Durchführung einer systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie noch die einer adjuvanten Radiotherapie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion.

Abstract

Background

Patients with endometrioid endometrial cancer and deep myometrial invasion have a propensity for the development of retroperitoneal lymph node metastases. Both, the value of lymphadenectomy and that of adjuvant radiotherapy are not established.

Aim of the study

Potential prognostic factors including lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy were evaluated.

Methods

Between 1968 and 2009 a total of 1719 patients were treated for primary endometrial cancer at the department of obstetrics and gynecology of the Medical University of Graz. Among these, 241 (14%) patients had an endometrioid endometrial cancer with deep myometrial invasion. Patient charts were retrospectively analyzed.

Results

Using the univariate analysis, the degree of differentiation ($p=0.001$), pelvic lymph node involvement ($p=0.005$) and lymph vessel invasion ($p=0.030$) were significant prognostic factors for progression-free survival. The grade of differentiation ($p=0.012$) and pelvic lymph node involvement ($p=0.004$) were significantly associated with overall survival.

Systematic lymphadenectomy had no significant influence on progression-free ($p=0.412$) and overall survival ($p=0.210$). 20-year progression-free survival was 49% in the lymphadenectomy group vs. 50% in the no-lymphadenectomy group, respectively. The 20-year overall survival was 79% vs. 44%, respectively.

Adjuvant radiotherapy had no influence on progression-free survival ($p=0.553$) and overall survival ($p=0.488$).

The recurrence rate was as high as 28%. At 20 years of follow-up, progression-free survival for the total cohort of patients was 45% and overall survival was 65%, respectively. Patients with deep myometrial invasion and positive nodes developed recurrences/metastases preferably during the first two to three years.

Progression-free survival was identical at 5 years as compared to 20 years (48%); similarly, overall survival was identical at 5 and 20 years (62%). Therefore, patients with positive nodes may be informed about their low risk of development of a recurrence after 5 years post surgery.

Conclusion

Neither systematic retroperitoneal lymphadenectomy nor adjuvant radiotherapy had a significant influence on the survival of patients with endometrioid endometrial cancer and deep myometrial invasion.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGEN	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DER UTERUS	1
1.1.1 <i>Anatomischer Aufbau</i>	1
1.1.2 <i>Lage des Uterus</i>	2
1.1.3 <i>Halteapparat des Uterus</i>	2
1.1.4 <i>Beziehungen des Uterus zum Bauchfell</i>	3
1.1.5 <i>Gefäßversorgung und Innervation des Uterus</i>	3
1.1.6 <i>Lymphabfluss des Uterus</i>	4
1.1.7 <i>Feinbau des Uterus</i>	5
1.2 DAS ENDOMETRIUMKARZINOM	6
1.2.1 <i>Epidemiologie</i>	6
1.2.2 <i>Ätiopathogenese</i>	7
1.2.3 <i>Endometriumhyperplasie</i>	8
1.2.4 <i>Risikofaktoren für das endometrioides Endometriumkarzinom</i>	9
1.2.5 <i>Klinische Symptome</i>	10
1.2.6 <i>Tumorausbreitung und Metastasierung</i>	10
1.2.7 <i>Screening</i>	11
1.2.8 <i>Diagnostik</i>	11
1.2.9 <i>Stadieneinteilung</i>	13
1.2.10 <i>Prognosefaktoren</i>	15
1.2.11 <i>Therapie</i>	22
1.2.12 <i>Nachsorge</i>	26
2 ZIEL DER STUDIE	27
3 MATERIAL UND METHODEN	28
3.1 MATERIAL	28
3.2 METHODEN	28
3.3 STATISTISCHE METHODEN	28
4 ERGEBNISSE	30
4.1 ALTER BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	30
4.1.1 <i>Alter des Gesamtkollektivs</i>	30
4.1.2 <i>Alter in den 3 arbiträr definierten Subgruppen</i>	30
4.2 GRADING BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	31
4.2.1 <i>Grading beim Gesamtkollektiv</i>	31
4.2.2 <i>Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen</i>	31
4.3 LYMPHGEFÄßEINBRUCH BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	32
4.3.1 <i>Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv</i>	32
4.3.2 <i>Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen</i>	33
4.4 LYMPHKNOTENSTATUS BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	34
4.4.1 <i>Pelvine Lymphknoten</i>	34
4.4.2 <i>Paraaortale Lymphknoten</i>	35

4.5	ADJUVANTE RADIOTHERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	36
4.5.1	<i>Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv</i>	36
4.5.2	<i>Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen.....</i>	36
4.5.3	<i>Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv</i>	37
4.5.4	<i>Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen....</i>	38
4.5.5	<i>Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv</i>	39
4.5.6	<i>Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen</i>	39
4.6	ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	40
4.6.1	<i>Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv.....</i>	40
4.6.2	<i>Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen</i>	41
4.7	ANZAHL DER PATIENTINNEN MIT PROGRESSION/REZIDIV IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DURCHFÜHRUNG EINER LYMPHADENEKTOMIE UND DES RETROPERITONEALEN LYMPHKNOTENSTATUS	42
4.8	REZIDIVLOKALISATION BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	42
4.8.1	<i>Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv.....</i>	42
4.8.2	<i>Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen von Patientinnen</i>	43
4.9	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	45
4.9.1	<i>Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie.....</i>	45
4.9.2	<i>Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus</i>	46
4.9.3	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading .</i>	48
4.9.4	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch</i>	49
4.9.5	<i>Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus....</i>	50
4.9.6	<i>Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus.....</i>	51
4.9.7	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie</i>	52
4.9.8	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie</i>	53
4.9.9	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie</i>	54
4.9.10	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie</i>	55
4.10	GESAMTÜBERLEBEN BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION	56
4.10.1	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie</i>	56
4.10.2	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus.....</i>	57
4.10.3	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading</i>	59
4.10.4	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch</i>	60
4.10.5	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus</i>	61
4.10.6	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus</i>	62
4.10.7	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie</i>	63
4.10.8	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie</i>	64
4.10.9	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie.....</i>	65
4.10.10	<i>Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie</i>	66

4.11 RATEN AN LYMPHADENEKTOMIEN, ADJUVANTEN RADIO- UND CHEMOTHERAPIEN BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOIDEM ENDOMETRIUMKARZINOM UND TIEFER MYOMETRANER INVASION AN DER UNIV. FRAUENKLINIK GRAZ IN DEN JAHREN 1968 BIS 2009	67
5 DISKUSSION	69
LITERATURVERZEICHNIS.....	76
LEBENS LAUF	82

Abkürzungen

Lig.	Ligamentum
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
V.	Vena
Vv.	Venae
Nn.	Nervi
Lnn.	Lymphonodi
R.	Ramus
LK	Lymphknoten
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
CA-125	Cancer-Antigen 125
LVSI	Lymphvascular Space Involvement
GOG	Gynecologic Oncology Group
ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
PORTEC	Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
cm	Zentimeter
bzw.	beziehungsweise
zB.	zum Beispiel
ca.	zirka
sog.	sogenannte
u.a.	unter anderem
vs.	versus
et al.	et altera

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphabfluss beim Endometriumkarzinom [4].....	4
Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv (n=241).....	30
Abbildung 3: Grading beim Gesamtkollektiv (n=241).....	31
Abbildung 4: Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=239).....	32
Abbildung 5: Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv (n=241).....	32
Abbildung 6: Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=240).....	33
Abbildung 7: Pelviner Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit pelviner Lymphadenektomie.....	34
Abbildung 8: Paraaortaler Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit paraaortaler Lymphadenektomie.....	35
Abbildung 9: Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241).....	36
Abbildung 10: Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241).....	37
Abbildung 11: Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv (n=241).....	38
Abbildung 12: Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241).....	38
Abbildung 13: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241).....	39
Abbildung 14: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241).....	40
Abbildung 15: Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv (n=241).....	41
Abbildung 16: Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241).....	41
Abbildung 17: Erste Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv (n=241).....	43
Abbildung 18: Erste Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=67).....	44
Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie.....	45
Abbildung 20: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus.....	47
Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading.....	48
Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch.....	49
Abbildung 23: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus ..	50
Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus.....	51
Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie.....	52
Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie.....	53
Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie.....	54
Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.....	55
Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie.....	56
Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus.....	58
Abbildung 31: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading.....	59

Abbildung 32: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch	60
Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus	61
Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus	62
Abbildung 35: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie	63
Abbildung 36: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie	64
Abbildung 37: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie	65
Abbildung 38: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie	66
Abbildung 39: Lymphadenektomie-, Radiotherapie- und Chemotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms bis 2009 [8,19]	13
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms ab 2009 [24]	14
Tabelle 3: Alter der Patientinnen in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)	30
Tabelle 4: Grading beim Gesamtkollektiv (n=239)	31
Tabelle 5: Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=239)	31
Tabelle 6: Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv (n=240)	32
Tabelle 7: Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=240)	33
Tabelle 8: Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie beim Gesamtkollektiv (n=241)	34
Tabelle 9: Pelviner Lymphknotenstatus bei 92 Patientinnen mit pelviner Lymphadenektomie	34
Tabelle 10: Durchführung einer paraaortalen Lymphadenektomie beim Gesamtkollektiv (n=241)	35
Tabelle 11: Paraaortaler Lymphknotenstatus bei 23 Patientinnen mit paraaortaler Lymphadenektomie	35
Tabelle 12: Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)	36
Tabelle 13: Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241) ..	37
Tabelle 14: Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)	37
Tabelle 15: Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)	38
Tabelle 16: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)	39
Tabelle 17: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)	40
Tabelle 18: Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)	40
Tabelle 19: Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)	41
Tabelle 20: Beobachtete Progression/Rezidive in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241) ..	42
Tabelle 21: Erste Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv (n=241)	42
Tabelle 22: Erste Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)	43
Tabelle 23: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus	46
Tabelle 24: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading	48
Tabelle 25: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch	49
Tabelle 26: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus	50
Tabelle 27: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus	57
Tabelle 28: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading	59
Tabelle 29: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus	61
Tabelle 30: Lymphadenektomieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009	67

Tabelle 31: Radiotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009	67
Tabelle 32: Chemotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009	68

1 Einleitung

1.1 Der Uterus

1.1.1 Anatomischer Aufbau

Der Uterus ist ein muskuläres, birnenförmiges Hohlorgan, welches sich im kleinen Becken zwischen Harnblase und Rektum befindet [1,2]. Bei einer geschlechtsreifen Frau hat das Organ eine Länge von ca. 7,5 cm, eine Breite von ca. 4 cm und eine Dicke von ca. 2,5 cm [1].

Anatomisch gliedert sich die Gebärmutter in drei Segmente, nämlich in den Körper, das *Corpus uteri*, in ein kurzes, muskelarmes und bindegewebsreiches Zwischenstück, den *Isthmus uteri*, und in den Hals, die *Cervix uteri* [1].

Corpus uteri. Das *Corpus uteri* besitzt eine vordere untere Fläche, die *Facies vesicalis*, mit der es der Harnblase aufliegt und eine konvexe, hintere, obere, dem Darm aufliegende Fläche, die *Facies intestinalis*. Die beiden Flächen werden vom *Peritoneum* überzogen, welches sich lateral weiter in das *Lig. latum uteri* fortsetzt [2,3]. Über den beiden Tubenmündungen befindet sich eine konvexe Wölbung, der *Fundus uteri* [1].

Cervix uteri. Der Gebärmutterhals besitzt eine kanalförmige Form und ragt mit seinem unteren Drittel zapfenförmig in die *Vagina* vor [1,2]. Der sich oberhalb der Scheide befindende Anteil heißt *Portio supravaginalis cervicis*. Der andere Abschnitt, welcher in der Scheide liegt, wird als *Portio vaginalis cervicis* oder kurz „*Portio*“ bezeichnet. Hier befindet sich die äußere Öffnung der Uterushöhle, nämlich der äußere Muttermund, das *Orificium externum uteri*. Es ist bei einer Frau, die noch nie geboren hat, grübchenförmig und stellt sich nach der ersten vaginalen Geburt als quergestellter Spalt dar. Der Raum, der zwischen der *Portio vaginalis cervicis* und der Vaginalwand entsteht, wird *Fornix vaginae* genannt [1]. Die „*Portio*“ besitzt ebenso wie die *Vagina* ein mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel, welches im Bereich des äußeren Muttermundes in das einschichtig hochprismatische Epithel des Zervikalkanals übergeht [1].

1.1.2 Lage des Uterus

Bei den meisten Frauen ist der Uterus als Ganzes bei leerer Harnblase nach vorne oben geneigt und das *Corpus uteri* ist dabei typischerweise gegen die *Cervix uteri* ebenfalls nach vorne abgewinkelt. Dies bezeichnet man als *Anteversio/Anteflexio uteri*. *Versio* nennt man den Winkel zwischen der Längsachse der *Cervix uteri* und der Längsachse der *Vagina*. Unter *Flexio* versteht man den Winkel zwischen dem *Corpus uteri* und der *Cervix uteri* [1,2].

1.1.3 Halteapparat des Uterus

Der Uterus wird einerseits durch die Beckenbodenmuskulatur aktiv stabilisiert und andererseits durch Verstärkungszüge des subperitonealen Beckenbindegewebes, dem *Parametrium*, passiv in seiner Lage gehalten [1].

Parametrium. Das Parametrium besteht aus drei Anteilen, die ihren Ursprung an der *Cervix uteri* haben und diese so befestigen [1].

- *Lig. pubocervicale*: zieht nach vorne zum Blasenhalshals und zur Symphyse [1]
- *Lig. cardinale (Mackenroth)*: zieht fächerförmig zur lateralen Beckenwand [1]
- *Lig. rectouterinum*: zieht zum Rektum und zum Os sacrum [1]

Lig. teres uteri (Lig. rotundum). Das *Lig. teres uteri* entspringt beidseits in den Tubenwinkeln, verläuft in einer Peritonealfalte zum inneren Leistenring, zieht dann durch den Leistenkanal und strahlt danach in das Bindegewebe der *Labia majora* aus. Durch das Band wird der *Fundus uteri* nach vorne hin fixiert [1].

Lig. latum uteri. Von den beiden lateralen Rändern des Uterus zieht jeweils eine breite Bauchfellduplikatur, das *Lig. latum uteri*, zur seitlichen Beckenwand. Sein Bindegewebe (Parametrium) sichert mit den oben beschriebenen Verstärkungszügen die Lage der Gebärmutter und bildet gleichzeitig eine Gefäß-Nerven-Leitplatte. Das *Lig. latum uteri* gliedert sich in drei Anteile, das *Mesometrium*, die *Mesosalpinx* und das *Mesovar* [1].

1.1.4 Beziehungen des Uterus zum Bauchfell

Das *Peritoneum* beginnt seinen Weg auf der oberen Fläche der Harnblase und setzt sich, in Zervixhöhe, auf die Vorderfläche der Gebärmutter fort. Es überzieht in seinem Verlauf die gesamte Hinterfläche des Uterus, gelangt zum hinteren *Fornix vaginae* und schlägt schließlich auf die Vorderfläche des Rektums um. Dabei wirft das Bauchfell zwei Buchten auf. Einerseits die *Excavatio vesicouterina* zwischen Harnblase und Uterus und andererseits die *Excavatio rectouterina* zwischen Uterus und Rektum. Die *Excavatio rectouterina* wird auch „Douglas-Raum“ genannt und entspricht bei der Frau dem tiefsten Punkt der Bauchhöhle [1].

1.1.5 Gefäßversorgung und Innervation des Uterus

Die Gebärmutter wird arteriell beidseits durch die *Aa. uterinae* versorgt, Ästen aus den *Aa. iliacae internae*. Die *A. uterina* verläuft beidseits auf der Innenfläche des *M. obturatorius internus*, gelangt an der Basis des *Lig. latum uteri* in das *Lig. cardinale* und überkreuzt dabei den Ureter. Sie verläuft dann, nach Abgabe der *A. vaginalis*, stark geschlängelt an der seitlichen Uteruswand aufwärts zum *Fundus uteri*. Im Bereich des Tubenwinkels gibt sie zwei Äste, einen *R. ovaricus* und einen *R. tubarius* ab, die mit der *A. ovarica* Anastomosen bilden [1].

Der venöse Abfluss erfolgt über den klappenlosen, im *Parametrium* liegenden *Plexus venosus*, welcher über die *Vv. uterinae* schließlich in die *V. iliaca interna* mündet [2].

Die nervale Versorgung ist durch den *Plexus uterovaginalis* (Frankenhäuser-Plexus) seitlich der *Cervix uteri* gegeben, der sympathische Fasern aus dem *Plexus hypogastricus inferior* und parasympathische Fasern durch die *Nn. splanchnici pelvis* erhält [1,2].

1.1.6 Lymphabfluss des Uterus

Der Lymphabfluss des Uterus erfolgt in die dazugehörigen regionären Lymphknotengruppen. Diese befinden sich in der Lendengegend neben und auf der Aorta (*Lnn. lumbales*), neben der *A. iliaca communis* mit ihren Aufteilungen (*Lnn. iliaci communes* und *Lnn. iliaci externi* und *interni*) sowie auch zwischen beiden Gefäßen (*Lnn. interiliaci*). Weitere Lymphknotenstationen findet man im Bereich des Teilungswinkels der Aorta (*Lnn. subaortici*), auf der Beckenfläche des *Os sacrum* (*Lnn. sacrales*), seitlich der Gebärmutter im *Lig. latum uteri* (*Lnn. parauterini*) sowie subkutan unterhalb des Leistenbandes (*Lnn. inguinales superficiales*) [1].

Die Lymphe aus dem *Corpus uteri* und *Fundus uteri* wird in drei Richtungen drainiert [1,2]. Zu den *Lnn. lumbales*, zu den *Lnn. inguinales superficiales* und zu den *Lnn. interiliaci* [1].

Die Lymphe aus der *Cervix uteri* kann zu allen bereits besprochenen Lymphknotenstationen abfließen [1]. Des Weiteren gibt es auch Lymphgefäße zu den Lymphknoten der *A. iliaca interna* und zu den *Lnn. sacrales* [2].

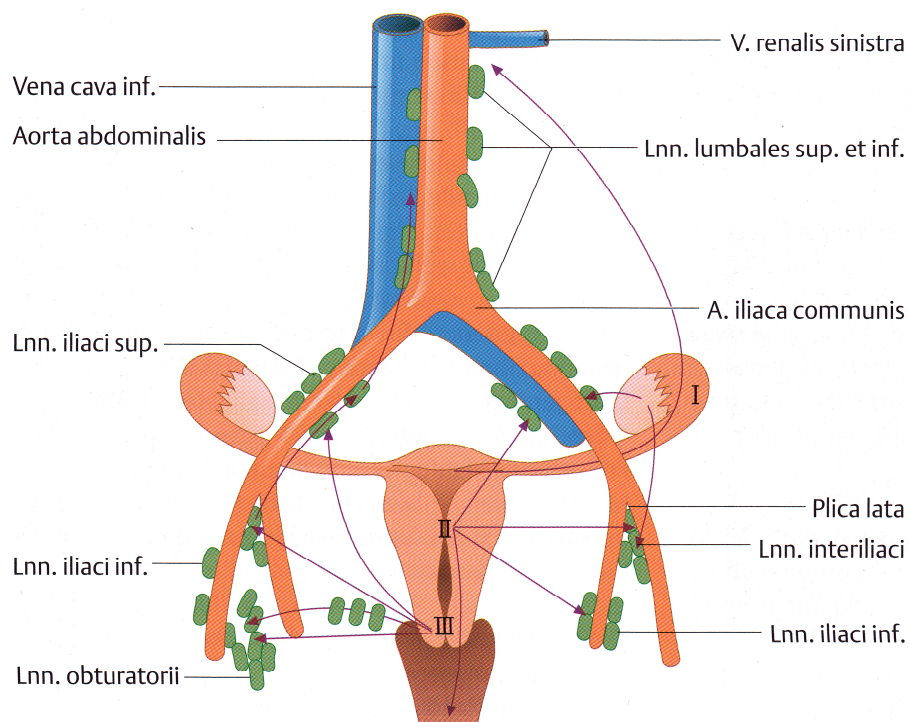


Abbildung 1: Lymphabfluss beim Endometriumkarzinom [4]

1.1.7 Feinbau des Uterus

Die Wand der Gebärmutter besteht aus drei Schichten. Innen befindet sich die Schleimhautschicht, das *Endometrium*, gefolgt von einer breiten Muskelschicht, dem *Myometrium*, und einem Peritonealüberzug, dem *Perimetrium* [5,6].

Das *Endometrium* besitzt ein einschichtig hochprismatisches Oberflächenepithel, welches in der Sekretionsphase (15.-28. Tag) des Menstruationszyklus Kinozilien tragen kann, die vaginalwärts schlagen. In der darunter liegenden, zellreichen und faserarmen *Lamina propria*, befinden sich tubuläre Drüsen, die *Glandulae uterinae*. Beim *Endometrium* unterscheidet man zwei Komponenten, nämlich einerseits eine funktionelle Schicht, das *Stratum functionale*, und andererseits eine basale Schicht, das *Stratum basale*. Das Endometrium unterliegt jeden Monat hormonellen Veränderungen. Bei jedem Zyklus wird in der Menstruationsphase (1.-4. Tag) das *Stratum functionale* abgestoßen. Es bleibt nur die basale Schicht erhalten. Aus dieser wird in der Proliferationsphase (5.-14. Tag), durch Einsprossen von Blutgefäßen und Drüsen, ein neues *Stratum functionale* aufgebaut, welches die Voraussetzung für die Einnistung einer Blastozyste ist [5,6].

Die dickste Schicht des Uterus, das *Myometrium*, ist aus eng durchflochtenen Bündeln glatter Muskelzellen aufgebaut und enthält reichlich Blutgefäße [5,6]. In der Schwangerschaft kommt es zu einer Hypertrophie der Muskelfasern um das 2-3fache ihrer Breite und 8-12fache ihrer Länge [6].

1.2 Das Endometriumkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom steht laut dem „World Cancer Report 2008“ weltweit an siebter Stelle aller Krebserkrankungen bei Frauen [7]. In den USA und Westeuropa ist es nach dem Mamma-, Lungen- und Colonkarzinom sogar der vierthäufigste Krebs und mit ca. 41% das häufigste Malignom des weiblichen Genitaltraktes [7,8]. Das Endometriumkarzinom ist eine Erkrankung, die hauptsächlich bei älteren Frauen auftritt [4].

2009 sind in den USA 42.160 Neuerkrankungen und 7.780 Todesfälle dieser malignen Tumorerkrankung gezählt worden [9].

Die altersstandardisierte Inzidenz wird in den USA mit ca. 23,5 Fällen pro 100.000 Frauen/Jahr angegeben [10]. In der Schweiz und in Deutschland beläuft sich die Inzidenz auf etwa 24-25 Fälle pro 100.000 Frauen/Jahr [8].

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter kontinuierlich an und erreicht ihren Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt [11,12]. Die Inzidenz um das 40.-45. Lebensjahr beträgt ca. 13 Fälle pro 100.000 Frauen/Jahr und steigt um das 65.-70. Lebensjahr auf fast 90 Fälle pro 100.000 Frauen/Jahr an [10]. Insgesamt ist die Inzidenz des Endometriumkarzinoms steigend. Gründe dafür sind vor allem die hohe Lebenserwartung, die Adipositas mit ihren Komorbiditäten Diabetes mellitus und Hypertonie sowie die Tamoxifentherapie [13].

Die altersstandardisierte Mortalität beträgt in den USA ca. 4,1 Fälle pro 100.000 Frauen/Jahr [10]. Sie ist relativ gering, was darauf zurückzuführen ist, dass 75% der Endometriumkarzinome durch die postmenopausale Blutung im FIGO-Stadium I erkannt werden. In diesem Stadium ist das Karzinom noch auf das Corpus uteri begrenzt [8,11].

In den letzten Jahren wurden in Österreich durchschnittlich 933 Endometriumkarzinome pro Jahr gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von etwa 12,7 Fällen pro 100.000 Frauen. Die Mortalität beträgt jährlich ca. 1,5 Fälle pro 100.000 Frauen und entspricht 144 Todesfällen. Das kumulative Risiko, also das Risiko bis zum 75. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, beträgt in Österreich ca. 1,5% und daran zu versterben 0,2% [14].

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, wird in den USA mit 2,53% angegeben. Das Lebenszeitrisiko daran zu versterben beträgt 0,52% [10].

Endometriumkarzinome treten zu 75% in der Postmenopause auf [8]. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für alle Stadien zusammen ca. 80% [15]. Bis zu 90% der Frauen sind älter als 50 Jahre [16]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,1 Jahren, wobei die meisten Patientinnen bei Diagnosestellung zwischen 60 und 69 Jahre alt sind [15]. 20% der Endometriumkarzinome entstehen bei prämenopausalen Frauen und ca. 5% entwickeln sich vor dem 40. Lebensjahr [16].

1.2.2 Ätiopathogenese

Beim Endometriumkarzinom unterscheidet man grundsätzlich zwischen einem hormonabhängigen (Typ I) und einem hormonunabhängigen (Typ II) Karzinom [17]. Endometriumkarzinome sind von ihrer Histologie her Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome können auch vorkommen, sind aber eine Rarität [11].

1.2.2.1 Endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I)

Das hormonabhängige Karzinom ist vom endometrioiden Typ und mit ca. 80% die häufigste histologische Differenzierung [11,12]. Der Tumor besitzt viele Östrogen- und Progesteronrezeptoren, ist in den meisten Fällen hoch differenziert und weist eine gute Prognose auf [4,12]. Das Karzinom entwickelt sich vor allem bei jüngeren oder perimenopausalen Frauen und ist häufig mit Adipositas vergesellschaftet [16]. Eine große Rolle in der Karzinomentstehung spielen die Östrogene. Ihre Rezeptoren befinden sich in den Kernen des Drüsenepithels und in den Bindegewebszellen des Stromas. Durch eine lang andauernde unkontrollierte Östrogenstimulation ohne Antagonisierung durch Gestagene, kommt es zu einer Proliferation des Endometriums, zur sog. Endometriumhyperplasie. Besonders auf dem Boden einer komplexen atypischen Hyperplasie, welche eine Vorstufe des endometrioiden Endometriumkarzinoms darstellt, kann sich dann der maligne Tumor entwickeln [4,11,12,16].

Auf molekularbiologischer Ebene weist der Tumor PTEN-Mutationen, KRAS-Mutationen sowie Mikrosatelliteninstabilitäten auf [8].

1.2.2.2 Serös-papilläres und klarzelliges Endometriumkarzinom (Typ II)

Zum Typ-II-Endometriumkarzinom werden das serös-papilläre (ca. 5-10%) und das klarzellige (ca. 1-5%) Karzinom gezählt [4,8]. Die Tumore zeigen ein östrogenunabhängiges Wachstum und besitzen nur wenige oder gar keine Progesteronrezeptoren. Sie entwickeln sich spontan aus einem atrophem Endometrium und sind vorwiegend entdifferenziert. Typ-II-Karzinome haben ein hohes Risiko für ein Rezidiv und sind mit einer schlechten Prognose behaftet. Häufig werden sie erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt [4,11,12]. Die Vorstufe für diese Karzinome ist das „scharf begrenzte intraepitheliale Karzinom“ [8]. Frauen die an einem serös-papillärem oder klarzelligem Karzinom erkranken, sind im Durchschnitt 5-10 Jahre älter als beim Typ-I-Karzinom [18]. Für das Typ-II-Karzinom existieren keine bekannten Risikofaktoren [4,19]. Molekularbiologisch weisen diese Tumore p53-Mutationen und einen Verlust der Heterozygotie (LOH) auf [8].

1.2.3 Endometriumhyperplasie

Die Einteilung der Endometriumhyperplasie erfolgt in:

- eine einfache (gleichmäßige Vermehrung von Drüsen und Stroma) [18]
- eine komplexe (stärkere Vermehrung der Drüsen im Gegensatz zum Stroma) [18]
- und eine einfache/komplexe atypische Form (Merkmale der komplexen Hyperplasie + zelluläre Atypien) [8,18]

Die einfache und die komplexe Hyperplasie weisen keine Zellatypien auf. Sie gelten nicht als Krebsvorstufe und sind beim Wegfall der übermäßigen Östrogenstimulation reversibel [8]. Bei der komplexen atypischen Hyperplasie handelt es sich um eine echte Präkanzerose [4,8].

Das Risiko für die Progression in ein Karzinom beträgt für die komplexe atypische Hyperplasie 29%, für die einfache atypische Hyperplasie 8%, für die komplexe Hyperplasie 3% und für die einfache Hyperplasie 1% [20]. Die Zeitspanne zwischen komplexer atypischer Hyperplasie und dem Auftreten eines Endometriumkarzinoms beträgt etwa 10 Jahre [19].

Die Co-Existenz eines Endometriumkarzinoms bei Vorhandensein einer komplexen atypischen Hyperplasie ist hoch und beträgt in einer GOG-Studie etwa 43% [21].

Symptome der Endometriumhyperplasie sind eine postmenopausale Blutung und Menometrorrhagien [16].

Die Behandlung der einfachen und der komplexen Hyperplasie erfolgt bei prämenopausalen Frauen konservativ in Form einer zyklischen Gestagentherapie (10-20 mg Medroxyprogesteronacetat/Tag vom 12. bis 25. Zyklustag). Eine Kontrolle mittels Sonographie sollte nach drei bis sechs Monaten erfolgen. Bei postmenopausalen Frauen wird eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie empfohlen, da hier auch ein östrogen- bzw. androgenproduzierender Tumor als Ursache in Frage kommt. Bei den atypischen Hyperplasien ist die Hysterektomie wegen des großen Entartungsrisikos unabhängig vom Menopausenstatus die Therapie der Wahl [22].

1.2.4 Risikofaktoren für das endometrioides Endometriumkarzinom

Die Risikofaktoren für das hormonabhängige, endometrioides Endometriumkarzinom sind ähnlich denen des Mammakarzinoms [8]. Sie lassen sich in **endogene** und **exogene Faktoren** einteilen. Allen diesen Risikofaktoren gemeinsam ist eine lang andauernde Östrogenstimulation, welche in weiterer Folge zu einer Proliferation des Endometriums führt [11].

Endogene Risikofaktoren

- Alter (wichtigster Risikofaktor, keine sekretorische Umwandlung und Abstoßung des Stratum functionale) [4,11]
- Frühe Menarche und späte Menopause [19]
- Nulliparität, Infertilität und anovulatorische Zyklen [8]

- Adipositas (erhöhte Konversion von Androstendion zu Östron im Fettgewebe, vermehrte Produktion von Östradiol und Östron in den Ovarien, herabgesetzte Inaktivierung der Östrogene, erhöhte Produktion von Androgenen in der Nebenniere, erniedrigte SHBG-Spiegel) [11]
- Polyzystisches Ovarialsyndrom [11]
- Östrogenproduzierende Tumore [11]

Exogene Risikofaktoren

- Langjährige Östrogensubstitution ohne Gestagenantagonisierung [11]
- Tamoxifentherapie [11]

1.2.5 Klinische Symptome

Etwa 90% der Patientinnen präsentieren sich mit dem Leitsymptom „uterine Blutungsstörung“ [16]. Dazu zählt in erster Linie die postmenopausale Blutung [8,11,19]. Aber auch rezidivierende prä- oder perimenopausale Menometrorrhagien oder Metrorrhagien können ein Hinweis für ein Karzinom sein [8,19]. Die „uterine Blutungsstörung“ ist ein Frühsymptom des Endometriumkarzinoms [8]. Bei einer postmenopausalen Blutung beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Karzinoms 5-10% und steigt mit dem Alter und anderen Risikofaktoren an [12]. In einem fortgeschrittenen Stadium kann es zu einem blutigen oder eitrigem uterinen Fluor sowie zu Unterbauchschmerzen kommen [8,19].

1.2.6 Tumorausbreitung und Metastasierung

Das Karzinom entsteht meist im Fundus uteri oder in den Tubenecken und wächst dann entweder exophytisch in das Cavum uteri hinein oder breitet sich invasiv in das Myometrium aus. In seltenen Fällen infiltrierte der Tumor die Serosa und bricht in die freie Bauchhöhle ein. Weiters kann sich das Karzinom auf die Cervix uteri, auf die angrenzenden Parametrien und auf die Adnexe ausdehnen [4,19]. Mit Fortschreiten der Krebserkrankung ist auch eine Infiltration der Harnblase und des Rektums möglich [23].

Lymphogen metastasiert das Endometriumkarzinom am häufigsten in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, wobei die pelvinen Knoten meist zuerst befallen werden [4,8,19]. Selten kommt es zu einem isolierten paraaortalen Befall [8].

Hämatogene Metastasen treten beim Endometriumkarzinom spät auf und sind am häufigsten in der Lunge zu finden [4,8].

Vaginalmetastasen befinden sich hauptsächlich im oberen oder unteren Drittel der vorderen Scheidenwand sowie im Urethralwulst [4].

Das serös-papilläre und das klarzellige Endometriumkarzinom zeigen bei der Tumorausbreitung ein sehr aggressives Verhalten. Der serös-papilläre Subtyp neigt darüber hinaus auch schon bei einer geringen Myometriuminfiltration zu einer intraperitonealen Ausbreitung und zu einem Befall des großen Netzes [19].

1.2.7 Screening

Bis dato existiert keine effektive Screeningmethode für das Endometriumkarzinom, weder vaginalsonographisch noch histologisch. Dies liegt daran, dass sich die Krebserkrankung schon sehr früh durch die „uterine Blutungsstörung“ bemerkbar macht. So befinden sich 75% der Tumore zum Diagnosezeitpunkt im Stadium I und haben eine gute Prognose [8].

1.2.8 Diagnostik

1.2.8.1 Abklärung der abnormen uterinen Blutung

- **Gynäkologische Untersuchung:** suburethrale Scheidenmetastasen?, Übergreifen des Karzinoms auf den Zervikalkanal und/oder die „Portio“?, kolposkopischer Ausschluss eines Zervixkarzinoms, rektovaginale bimanuelle Palpation häufig normal, Uterus erst im fortgeschrittenen Stadium größer und weicher, Beurteilung der Adnexe, der Parametrien, des „Douglas-Raumes“ sowie der Blasen- und Rektumwand auf einen Befall, Abnahme eines zytologischen Abstrichs, eventuell Endometriumzellen nachweisbar [4,8,19]
- **Vaginalsonographie:** eine postmenopausale uterine Blutung in Kombination mit einer Endometriumdicke von > 5mm gilt als suspekt,

ebenso ein inhomogen aufgebautes Endometrium, weiters Beurteilung der Zervix, der Adnexregion, Einstellung des „Douglas-Raumes“ zum Ausschluss von freier Flüssigkeit [8,11]

- **Hysteroskopie und fraktionierte Kürettage:** „Golden Standard“ in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms, durch die Hysteroskopie genaue Lokalisation und Biopsie des Tumors möglich, Beurteilung des Zervikalkanals auf einen Befall, Ausschluss anderer Blutungsursachen, wie etwa ein Polyp [4,8,19]

1.2.8.2 Untersuchungen zur Beurteilung der Tumorausdehnung

- **Sonographie und Computertomographie des Abdomens:** Suche nach metastatischen Absiedelungen im Bereich der Leber, des Peritoneums, der Adnexe, Ausschluss einer Stauung der ableitenden Harnwege bei einer Infiltration der Parametrien, präoperative Abschätzung einer retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung [8]
- **Zystoskopie und Rektoskopie:** bei Verdacht auf Blasen- bzw. Rektumeinbruch [19]
- **Thoraxröntgen:** zum Ausschluss von Lungenmetastasen und eines Pleuraergusses [8]
- **Tumormarker:** CA-125, Sensitivität jedoch niedrig, in einem frühen Stadium der Krankheit nur bei bis zu 20% der Patientinnen Erhöhung von CA-125, erst bei fortgeschrittener Krebserkrankung (Befall von Lymphknoten oder bei Ausbreitung außerhalb des Uterus) Ansteigen des Markers, im Stadium IV bei ca. 70-80% der Patientinnen erhöhte CA-125-Spiegel [8,11]

1.2.9 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms erfolgt seit 1988 chirurgisch-pathologisch [8].

Stadieneinteilung bis 2009:

FIGO- Stadium	Ausdehnung des Tumors
<i>I</i>	<i>Tumor begrenzt auf das Corpus uteri</i>
Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium
Ib	Tumor infiltriert die innere Hälfte des Myometriums
Ic	Tumor infiltriert die äußere Hälfte des Myometriums
<i>II</i>	<i>Tumor infiltriert die Cervix uteri</i>
IIa	Befall der endozervikalen Drüsen
IIb	Invasion in das Stroma der Cervix uteri
<i>III</i>	<i>Lokale und/oder regionale Ausbreitung über den Uterus hinaus</i>
IIIa	Tumorausdehnung auf die Serosa und/oder Adnexe und/oder Tumorzellen in Aszites oder in der Peritoneallavage
IIIb	Befall der Vagina per continuitatem oder metastatisch
IIIc	Metastasen in den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
<i>IV</i>	<i>Tumor über das kleine Becken ausgedehnt oder in angrenzendes Organ eingebrochen</i>
Iva	Tumor infiltriert die Blasen- und/oder Rektummukosa
IVb	Fernmetastasen (inklusive inguinale oder andere Lymphknoten, ausgenommen pelvine oder paraaortale Lymphknoten; exklusive Metastasen der Vagina, der Adnexe oder des Beckenperitoneums)

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms bis 2009 [8,19]

Stadieneinteilung ab 2009:

FIGO- Stadium	Ausdehnung des Tumors
<i>I</i>	<i>Tumor begrenzt auf das Corpus uteri</i>
la	Keine oder weniger als 50% Invasion in das Myometrium
lb	Tumor infiltriert genau oder mehr als 50% des Myometriums
<i>II</i>	Tumor infiltriert das Stroma der Cervix uteri, überschreitet den Uterus jedoch nicht
<i>III</i>	<i>Lokale und/oder regionale Ausbreitung über den Uterus hinaus</i>
IIIa	Tumorausdehnung auf die Serosa und/oder Adnexe
IIIb	Befall der Vagina und/oder der Parametrien
IIIc	Metastasen in den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
IIIc ₁	Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
IIIc ₂	Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne Befall der pelvinen Lymphknoten
<i>IV</i>	<i>Tumor infiltriert die Mukosa von Harnblase und/oder Rektum und/oder Fernmetastasen</i>
IVa	Tumor infiltriert die Blasen- und/oder Rektummukosa
IVb	Fernmetastasen (inklusive intraabdominelle Metastasen und/oder inguinale Lymphknotenmetastasen)

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms ab 2009 [24]

Neuerungen:

- Ein Befall der endozervikalen Drüsen wird zum FIGO-Stadium I gezählt [24].
- Eine positive peritoneale Spülzytologie wird separat angegeben, erhöht jedoch nicht das FIGO-Stadium [24].

1.2.10 Prognosefaktoren

Das FIGO-Stadium ist der wichtigste Prognosefaktor beim Endometriumkarzinom. Zu den uterinen Prognosefaktoren gehören der histologische Zelltyp, das Grading, die Myometriuminfiltration, der Lymphgefäßeinbruch und der Zervixbefall [11,25].

Zu den extrauterinen Prognoseparametern zählen die positive peritoneale Spülzytologie, der Adnexbefall, pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen sowie intraperitoneale Metastasen [11,25].

Auch das Alter hat einen Einfluss auf die Prognose [15,26,27].

1.2.10.1 FIGO-Stadium

Das chirurgisch-pathologische FIGO-Stadium ist der stärkste Prognosefaktor für das Endometriumkarzinom [11,15,25].

Bei Diagnosestellung befinden sich 71% der Karzinome im Stadium I, 12% im Stadium II, 14% im Stadium III und 3% im Stadium IV [15].

Die 5-Jahresüberlebensraten betragen im FIGO-Stadium I 90%, im FIGO-Stadium II 78%, im FIGO-Stadium III 62% und im FIGO-Stadium IV 21% [15].

Die stärksten prognostischen Faktoren für Patientinnen im FIGO-Stadium I, bei denen die Krebserkrankung auf das Corpus uteri beschränkt ist, sind der histologische Zelltyp, die Tiefe der myometranen Invasion und das Grading [28].

1.2.10.2 Alter

Ältere Patientinnen, die an einem Endometriumkarzinom erkranken, haben eine schlechtere Prognose [15,26,27]. In einer Studie von *Abeler* und *Kjørstad* über das endometrioide Endometriumkarzinom in Norwegen, fand man bei 40% der Patientinnen die älter als 70 Jahre alt waren, im Hysterektomiepräparat eine tiefe myometrane Infiltration. Im Gegensatz dazu wiesen Frauen unter dem 70. Lebensjahr in nur 24% der Fälle eine tiefe Myometriuminfiltration auf. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim Grading. Rund 50% der Tumore bei Frauen unter 50 Jahre waren hoch differenziert, verglichen mit 25% bei den über 50-Jährigen. In dieser Studie war das Alter in der multivariaten Analyse, der stärkste

prognostische Faktor [26]. In einer Studie von *Zaino et al.* betrug die 5-Jahresüberlebensrate für Patientinnen im Alter zwischen 61 und 70 Jahren 78% und verschlechterte sich auf 54% bei den über 80-Jährigen [27].

1.2.10.3 Uterine Prognosefaktoren

1.2.10.3.1 Histologischer Zelltyp

In der Prognose des Endometriumkarzinoms spielt die histologische Differenzierung eine große Rolle [8,15,29]. Karzinome vom endometrioiden Subtyp (Typ I) haben eine exzellente Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 83%. Im Gegensatz dazu weisen klarzellige und serös-papilläre Endometriumkarzinome (Typ II) eine deutlich schlechtere Prognose auf, mit 5-Jahresüberlebensraten von 63% und 53% [15]. Etwa 79% der Patientinnen mit einem endometrioiden Endometriumkarzinom befinden sich bei Diagnosestellung im FIGO-Stadium I. Beim klarzelligen Karzinom sind es 58% und beim serös-papillären Karzinom nur mehr 26% [8]. Die 5-Jahresüberlebensraten im FIGO-Stadium I betragen für das endometrioide Endometriumkarzinom 90% und verschlechtern sich auf 85% für das klarzellige und auf 80% für das serös-papilläre Karzinom [15].

Der Grund für die schlechte Prognose der östrogenunabhängigen Karzinome liegt darin, dass diese Tumore ein viel aggressiveres Verhalten zeigen. Sie sind niedrig differenziert, infiltrieren schon früh in das Myometrium und brechen dort in Lymphgefäße ein. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich die nichtendometrioiden Adenokarzinome schon oft in einem fortgeschrittenen Stadium [29].

1.2.10.3.2 Grading

Das Grading stellt einen unabhängigen Prognosefaktor dar [15,30,31].

Nach ihrem Differenzierungsgrad werden die Karzinome eingeteilt in [11,15,19]:

- hoch differenzierte Tumore (G1): der solide Tumoranteil beträgt 5% oder weniger
- mittelgradig differenzierte Tumore (G2): der solide Tumoranteil beträgt 6-50%
- schlecht differenzierte Tumore (G3): der solide Tumoranteil beträgt über 50%

Das Grading korreliert gut mit der Tiefe der myometranen Invasion. Je schlechter der Tumor differenziert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine tiefe myometrane Invasion vorliegt [30,32].

In der GOG-Studie von *Creasman et al.* an 621 Patientinnen im FIGO-Stadium I, wurden bei 42% der G3-Tumore eine tiefe myometrane Invasion gefunden. Im Vergleich dazu wiesen G2-Tumore in 20% und G1-Tumore in nur 10% eine tiefe Invasion in das Myometrium auf [30].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Boronow et al.* in ihrer Studie. Hier zeigten 34% der G3-Tumore eine tiefe myometrane Invasion. G2- und G1-Tumore in nur 7% und 5% [32].

Der Differenzierungsgrad korreliert auch mit dem Auftreten von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen [30].

In der GOG-Studie von *Creasman et al.* waren nur bei 3% der hoch differenzierten Tumore pelvine und bei 2% paraaortale Lymphknoten befallen. Dies steigerte sich auf 18% und 11% bei schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen [30].

Im FIGO-Stadium I beträgt die 5-Jahresüberlebensrate für G1-Tumore 93%, für G2-Tumore 90% und für G3-Tumore 79% [15].

1.2.10.3.3 Myometriuminfiltration

Die Myometriuminfiltration ist ebenfalls ein unabhängiger Parameter in der Prognose des Endometriumkarzinoms [15,30,31].

Vor 2009 wurde das FIGO-Stadium I in drei Kategorien eingeteilt [15,24]:

- Ia: Tumor ist begrenzt auf das Endometrium [15]
- Ib: Tumor infiltriert die innere Hälfte des Myometriums [15]
- Ic: Tumor infiltriert die äußere Hälfte der Myometriums [15]

Die Prognose für Patientinnen, bei denen der Tumor nur das Endometrium oder die innere Hälfte des Myometriums infiltriert ist gut, mit einer 5-Jahresüberlebensrate um die 91%. Eine Infiltration der äußeren Myometriumhälfte verschlechtert die Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt hier 85% [15].

Die Tiefe der myometranen Invasion nimmt zu, je schlechter der Tumor differenziert ist [30,32].

Weiters korreliert sie mit dem Auftreten von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen [15,30]. In 25% der Fälle mit tiefer myometraner Invasion ist mit einem Befall der pelvinen und in 17% mit einem Befall der paraaortalen Lymphknoten zu rechnen [30]. Die Prognose verschlechtert sich damit immens, denn aus dem FIGO-Stadium Ic wird ein IIlc und solche Patientinnen haben eine 5-Jahresüberlebensrate von nur mehr 57% [15].

Auch die Rezidivrate steigt mit zunehmender Myometriuminfiltration. In der GOG-Studie von *Morrow et al.* entwickelte nur eine von 99 Patientinnen ohne Infiltration des Myometriums ein Rezidiv. Dies steigerte sich auf 8% und 15% wenn das innere oder das mittlere Drittel befallen war. Die höchste Rate an Rezidiven mit 15%, wurde in der Gruppe mit einer Invasion des Tumors bis in das äußere Drittel gefunden [31].

1.2.10.3.4 Lymphgefäßeinbruch

Ein Lymphgefäßeinbruch verschlechtert die Prognose und ist ein unabhängiger Prognoseparameter. Die Frequenz an Lymphgefäßeinbrüchen nimmt zu, je schlechter der Tumor differenziert ist und je tiefer der Tumor in das Myometrium eindringt [25]. Das Vorhandensein von Lymphgefäßeinbrüchen ist mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen und für Rezidive assoziiert [30,31,33,34].

In der GOG-Studie von *Creasman et al.* wurden bei einem Lymphgefäßeinbruch in 27% der Fälle pelvine und in 19% paraaortale Lymphknotenmetastasen gefunden. Im Vergleich dazu zeigten Patientinnen ohne Lymphgefäßeinbruch in nur 7% einen pelvinen und in 9% einen paraaortalen Befall [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Cohn et al.* in ihrer Studie an 366 Patientinnen. 25% hatten einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem. Karzinome mit LVSI zeigten eine signifikant höhere Tendenz zu einem Befall der pelvinen Lymphknoten als Tumore ohne LVSI. Die Rate an pelvinen Lymphknotenmetastasen war bei den Patientinnen mit einem Lymphgefäßeinbruch und einer Myometriuminfiltration bis in das äußere Drittel am höchsten (48%) [33].

In einer Studie von *Briët et al.* an 609 Patientinnen wiesen 26% einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem auf. Von diesen bekamen 39% ein Rezidiv. Bei Patientinnen ohne Lymphgefäßeinbruch waren es nur 19% [34].

In der GOG-Studie von *Morrow et al.* zeigten Tumore mit einem Lymphgefäßeinbruch eine Rezidivrate von 27% [31].

1.2.10.3.5 Zervixbefall

Eine Ausdehnung des Tumors auf die Cervix uteri verschlechtert die Prognose, da ein erhöhtes Risiko für eine lymphogene Metastasierung besteht. In rund 16% ist mit einer Beteiligung der pelvinen und in etwa 14% mit einer Beteiligung der paraaortalen Lymphknoten zu rechnen [30].

Bei *Morrow et al.* war ein Zervixbefall mit einem schlechten Differenzierungsgrad des Karzinoms und mit einer ausgedehnten Myometriuminfiltration verbunden. 31% der Patientinnen mit Zervixbeteiligung wiesen G3-Tumore auf. Ohne Zervixbefall waren es nur 19%. Eine tiefe myometrane Invasion wurde in 47% der zervixpositiven, aber in nur 17% der zervixnegativen Fälle gefunden. Eine Zervix-/Isthmusbeteiligung war außerdem mit einer höheren Rezidivrate vergesellschaftet (33% vs. 15%) [31].

1.2.10.4 Extraterine Prognosefaktoren

1.2.10.4.1 Peritoneale Spülzytologie

Eine positive peritoneale Spülzytologie hat einen negativen Einfluss auf die Prognose [30,31]. Sie ist oft assoziiert mit anderen Risikofaktoren, wie einem hohen Grading, einer tiefen myometranen Invasion oder einem extrauterinen Befall [25]. In rund 25% der Fälle ist mit einem Auftreten von pelvinen Lymphknotenmetastasen und in 19% mit einem paraaortalen Befall zu rechnen [30]. Ca. 19% der Patientinnen mit positiver peritonealer Spülzytologie erlitten in der GOG-Studie von *Morrow et al.* ein Rezidiv [31].

Von 1988 bis 2009 war die peritoneale Spülzytologie ein wichtiger Faktor für das FIGO-Staging [15,24]. Patientinnen mit positiver Spülzytologie und/oder einem Befall der Serosa und/oder einem Befall der Adnexe wurden dem FIGO-Stadium IIIa zugeordnet. Auch Patientinnen im FIGO-Stadium I mit einer isolierten positiven peritonealen Spülzytologie wurden einem FIGO-Stadium IIIa zugeordnet [15]. In 5-15% der Fälle ist die positive Spülzytologie jedoch die einzige extrauterine

Manifestation [25]. Studien konnten zeigen, dass eine positive Spülzytologie die Prognose für Patientinnen, deren Karzinom auf das Corpus uteri beschränkt ist, jedoch nicht verschlechtert [35,36]. Die 5-Jahresüberlebensraten für solche Patientinnen unterscheiden sich laut *Tebeu et al.* nicht wesentlich von jenen im FIGO-Stadium I mit negativer peritonealer Spülzytologie (91% vs. 92%). Frauen mit einem Serosa- oder Adnexbefall hingegen wiesen in dieser Studie eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 50% auf [35]. In der Studie von *Mariani et al.* betrug die 5-Jahresüberlebensrate für das progressionsfreie Überleben für Patientinnen mit isolierter positiver Spülzytologie 79% und für Patientinnen mit Serosa- oder Adnexbefall nur 57%. [36].

Seit 2009 ist eine positive peritoneale Spülzytologie nicht mehr im FIGO-Staging-System enthalten. Das FIGO-Stadium IIIa beinhaltet nur noch einen Befall der Serosa und/oder der Adnexe. Eine positive peritoneale Spülzytologie wird jetzt separat angegeben, erhöht jedoch nicht das Stadium [24].

1.2.10.4.2 Adnexbefall

Bei einem Tumorbefall der Adnexe werden in 32% der Fälle pelvine Lymphknotenmetastasen beobachtet. Liegt kein Adnexbefall vor, sind es nur 8%. Paraaortale Metastasen kommen bei einem Befall in etwa 20% der Fälle vor [30]. Patientinnen mit einem isolierten Befall der Adnexe haben mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 85% eine deutlich bessere Prognose als jene, bei denen zusätzlich noch eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung vorliegt. Die 5-Jahresüberlebensrate für diese Frauen verschlechtert sich auf 40-50% [11].

1.2.10.4.3 Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen

Die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten sind beim Endometriumkarzinom der häufigste Ort für eine lymphogene Metastasierung [30,32].

Bis 2009 wurde ein pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall als FIGO-Stadium IIIc klassifiziert. Mit der Änderung von 2009 wird das FIGO-Stadium IIIc noch zusätzlich unterteilt in ein FIGO-Stadium IIIc₁ und ein FIGO-Stadium IIIc₂. Ein FIGO-Stadium IIIc₁ liegt vor, wenn lediglich die pelvinen Lymphknoten befallen

sind und ein FIGO-Stadium IIIc₂, wenn es zu einem paraaortalen Lymphknotenbefall gekommen ist, mit oder ohne pelvine Lymphknotenbeteiligung [24].

Bei rund 9% aller Patientinnen kommt es zu einem Befall der pelvinen und bei 6% zu einem Befall der paraaortalen Lymphknoten [30]. Die 5-Jahresüberlebensraten für Patientinnen in den FIGO-Stadien I und II liegen zwischen 78% und 90%. Bei einer Beteiligung der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten verschlechtert sich die 5-Jahresüberlebensrate auf etwa 57% [15]. Die Tiefe der Myometriuminfiltration und das Grading haben einen starken prognostischen Effekt auf die Entwicklung von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen [15,30]. Bei einer tiefen myometranen Invasion und einem G3-Tumor weisen etwa 28% der Patientinnen pelvine und 10% paraaortale Lymphknotenmetastasen auf. Im Vergleich dazu ist bei einer myometranen Invasion <50% und einem G2-Tumor in nur 5% der Fälle mit pelvinen und in etwa 1% mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen zu rechnen [15]. Wenn es zu einem pelvinen Lymphknotenbefall gekommen ist, besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass auch die paraaortalen Lymphknoten befallen sind. Rund 33% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten haben auch positive paraaortale Lymphknoten [25]. In einer Studie von *Mariani et al.* waren es sogar 47%. Lediglich bei 2% der Patientinnen wurden isolierte paraaortale Lymphknotenmetastasen gefunden [37]. Für Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten betrug die 5-Jahresüberlebensrate in einer Studie von *Hoekstra et al.* etwa 70% und sank bei zusätzlichem Befall der paraaortalen Lymphknoten auf 49% [38].

Auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Lymphknotenverhältnis (Ratio zwischen positiven und entfernten Lymphknoten in %) spielt laut einer Studie von *Chan et al.* eine signifikante Rolle beim Überleben. Die 5-Jahresüberlebensraten für das progressionsfreie Intervall sanken mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten von 68% (ein positiver LK), auf 55% (2-5 positive LK) und auf 46% (> 5 positive LK). Ein Anstieg der Lymphknotenrate ($\leq 10\%$, $> 10\% - \leq 50\%$, $> 50\%$) verschlechterte die Überlebensraten von 77% auf 61% und auf 41% [39].

1.2.10.4.4 Intraperitoneale Metastasen

Hier werden in 51% der Fälle pelvine und in 23% paraaortale Lymphknotenmetastasen gefunden. Liegt keine intraperitoneale Ausbreitung vor, kommt es in nur 7% bzw. 4% zu deren Befall [30].

1.2.11 Therapie

1.2.11.1 Operation

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms erfolgt stadienabhängig [22]. Die Operation besteht aus der totalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation und beinhaltet weiters eine peritoneale Spülzytologie aus dem „Douglas-Raum“ und den parakolischen Rinnen [8,19,22]. Der operative Zugang erfolgt dabei mittels medianer Längslaparotomie. Im Rahmen der Operation wird das gesamte Abdomen (Leber, großes Netz, Adnexe, Zwerchfell und Retroperitoneum) auf mögliche Karzinomabsiedelungen inspiziert und palpiert [8,19]. Beim endometrioiden Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I ist die Operation die Therapie der Wahl. In 85-95% der Fälle wird so eine Heilung erzielt [8].

Während der Operation wird ein intraoperativer Gefrierschnitt gemacht. Die Entscheidung, ob eine pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wird oder nicht, richtet sich in erster Linie nach der Tiefe der myometranen Invasion (aber auch nach dem histologischen Zelltyp und dem Grading) [25]. Die Genauigkeit für die korrekte Vorhersage der myometranen Invasion liegt in verschiedenen Studien zwischen 72% und 95% [40,41,42,43]. Beim serös-papillären und klarzelligem Endometriumkarzinom wird immer eine Omentektomie sowie eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt [22].

1.2.11.2 Lymphadenektomie

Im Jahre 1988 führte die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) eine Änderung im Staging des Endometriumkarzinoms durch. Das bis dahin praktizierte klinische Staging wurde vom chirurgisch-pathologischen Staging abgelöst. Neben der totalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation und peritonealer Spülzytologie, wird zusätzlich auch eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie gefordert [22,44,45].

Ein wesentlicher Nutzen der retroperitonealen Lymphadenektomie besteht darin, dass die Patientinnen durch dieses komplette Staging besser in ein FIGO-Stadium eingeteilt und die Prognose besser eingeschätzt werden kann. Die Kenntnis des Lymphknotenstatus ist auch wichtig für die weitere Therapieplanung. Welchen Einfluss aber die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten auf das Überleben hat, ist bis dato ungewiss [8]. Auch das Ausmaß, mit der eine Lymphadenektomie erfolgen soll, ist nicht wirklich geklärt. Fragen wie „Bis zu welcher Höhe sollte eine Lymphadenektomie durchgeführt werden?“ oder „Wie viele Lymphknoten sollen eigentlich entfernt werden?“ sind noch offen [13].

Generell wird eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie in den FIGO-Stadien IaG3, IbG3 und ab dem FIGO-Stadium Ic (mit jedem Grading) empfohlen [22].

In den letzten Jahren wurden zwei große Studien zur Wertigkeit der pelvinen Lymphadenektomie durchgeführt. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine pelvine Lymphadenektomie weder das progressionsfreie noch das Gesamtüberleben verbessert [46,47].

In einer retrospektiven Studie von *Chan et al.* wurde ebenfalls der therapeutische Nutzen der Lymphadenektomie untersucht. Dazu wurden die Daten von 12.333 Patientinnen, die sich zwischen 1988 und 2001 wegen eines endometrioiden Endometriumkarzinoms einem kompletten chirurgischen Staging inklusiver Lymphadenektomie unterzogen, analysiert. Je nach Anzahl der entfernten Lymphknoten, wurden die Frauen in 5 Gruppen eingeteilt (ein LK, 2-5 LK, 6-10 LK oder 11-20 LK). Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat. Für Patientinnen mit einem mittleren und hohen Risiko (FIGO-Stadium IbG3, FIGO-Stadium Ic und

FIGO-Stadien II-IV alle Grade) steigerte sich die 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 75% bei einem entfernten Lymphknoten, auf 82% bei 2-5 entfernten Lymphknoten, auf 84% bei 6-10 entfernten Lymphknoten und auf 86% bei 11-20 entfernten Lymphknoten. Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate bei mehr als 20 entfernten Lymphknoten betrug 87%. Auch für Patientinnen in den FIGO-Stadien III-IV mit Lymphknotenmetastasen konnte das Überleben (51% vs. 53% vs. 53% vs. 60% vs. 72%) signifikant verbessert werden. Bei Frauen mit einem niedrigen Risiko (FIGO-Stadium Ia alle Grade, FIGO-Stadium IbG1/G2) konnte das Gesamtüberleben jedoch nicht verbessert werden [48].

Cragun et al. konnten in einer retrospektiven Analyse an 565 Patientinnen im klinischen FIGO-Stadium I/IIa demonstrieren, dass Patientinnen mit G3-Tumoren bei einer Entfernung von mehr als 11 pelvinen Lymphknoten, sowohl ein signifikant besseres Gesamtüberleben als auch ein besseres progressionsfreies Überleben haben, verglichen zu jenen Frauen mit G3-Tumoren, bei denen weniger als 11 pelvine Lymphknoten reseziert wurden. Die 5-Jahresüberlebensrate für das Gesamtüberleben für Patientinnen mit mehr als 11 entfernten Lymphknoten lag bei 82% vs. 64%, bei denen weniger als 11 Lymphknoten entfernt wurden. Die 5-Jahresüberlebensrate für das progressionsfreie Intervall betrug 80% vs. 60% [45]. Laut einer anderen retrospektiven Studie von *Chan et al.* an 11.443 Patientinnen, sollte bei einer Lymphadenektomie immer versucht werden, 21-25 Lymphknoten zu entfernen, da bei dieser Anzahl die Wahrscheinlichkeit signifikant steigt, am Ende einen positiven Lymphknoten zu finden [49].

In einer prospektiven Studie von *Mariani et al.* konnte gezeigt werden, dass 63 (22%) von den 281 Patientinnen, bei denen eine tiefe myometrane Invasion oder ein G3-Tumor oder ein Tumor mit einem Durchmesser von > 2cm vorlag, Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Von diesen 63 Patientinnen hatten 33% nur pelvine Lymphknotenmetastasen. Bei 51% waren sowohl die pelvinen als auch die paraaortalen Lymphknoten befallen. In 16% der Fälle kam es zu einem isolierten paraaortalen Befall. Zusammenfassend wiesen 67% aller Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen einen paraaortalen Befall auf. In einem hohen Prozentsatz (77%) wurden bei diesen Patientinnen paraaortale Lymphknotenmetastasen gefunden, die über der Höhe der A. mesenterica inferior lagen. Im Gegensatz dazu waren 60% der ipsilateralen paraaortalen Lymphknoten

unterhalb der A. mesenterica inferior tumorfrei. Im ipsilateralen Bereich der A. iliaca communis waren es 71% [50].

1.2.11.3 Adjuvante Radiotherapie

In Abhängigkeit von den Risikofaktoren kommen in der adjuvanten postoperativen Radiotherapie beim Endometriumkarzinom eine perkutane Teletherapie und eine intravaginale Brachytherapie zum Einsatz [8,13].

Randomisierte Studien für intermediate-risk Patientinnen konnten zeigen, dass durch die beiden Therapiemaßnahmen die Rate an Beckenwand- und Scheidenrezidiven gesenkt werden kann. Allerdings konnte in keiner Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens verzeichnet werden [51,52,53,54,55].

1.2.11.4 Chemotherapie

Eine Chemotherapie wird beim Endometriumkarzinom meistens als palliative Therapie eingesetzt. Als am wirksamsten haben sich die Substanzen Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Cisplatin sowie Carboplatin und Ifosfamid erwiesen [8].

Dass sich eine Chemotherapie, bestehend aus Doxorubicin und Cisplatin, durchaus als adjuvante Therapieform in den FIGO-Stadien III und IV eignet, konnte in der randomisierten GOG-122-Studie von *Randall et al.* belegt werden. Im Rahmen der Studie wurde bei 396 high-risk Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IV die Ganzabdomenbestrahlung mit der Kombinationschemotherapie Doxorubicin/Cisplatin verglichen. Postoperativ erhielten 202 Patientinnen die Chemotherapie und 194 Patientinnen wurden bestrahlt. Die Chemotherapie bestand insgesamt aus 8 Zyklen, die jeweils im Abstand von drei Wochen verabreicht wurden. Im letzten Zyklus erhielten die Patientinnen nur Cisplatin. Die mediane Beobachtungszeit betrug 74 Monate. Nach 60 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben für den Chemotherapiearm 50% und für den Bestrahlungsarm 38%. Das Gesamtüberleben 55% vs. 42%. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombinationschemotherapie Doxorubicin/Cisplatin sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben verbessert [56].

1.2.11.5 Hormontherapie

Eine Hormontherapie mittels Gestagenen ist beim Endometriumkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit oder im Falle eines Rezidivs, bei entsprechendem Vorhandensein eines Progesteronrezeptors, indiziert. Therapiert wird üblicherweise mit Medroxyprogesteronacetat (200 mg/Tag) und Megastrolacetat (160-320 mg/Tag). In etwa 40% der Fälle kommt es zu einem Ansprechen auf diese Hormone [8].

1.2.12 Nachsorge

Beim Endometriumkarzinom werden etwa 70% aller Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Primärtherapie beobachtet. Rezidive am Scheidenstumpf treten zu 80% innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Die Nachsorgeuntersuchungen des Endometriumkarzinoms erfolgen in den ersten 2-3 Jahren in einem Abstand von drei Monaten. Ziel dieser Untersuchungen ist es, ein eventuelles Scheidenrezidiv möglichst frühzeitig zu erkennen, denn Patientinnen mit einem solchen Rezidiv können durch eine chirurgische Exzision und/oder eine Strahlentherapie erfolgreich behandelt werden [8].

Die 5-Jahresüberlebensrate für Scheidenrezidive allgemein beträgt rund 40-50%. Beckenrezidive weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf. Hier wird die 5-Jahresüberlebensrate mit ca. 5% angegeben [11].

2 Ziel der Studie

Patientinnen mit einem endometrioiden Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion (vor 2009 FIGO-Stadium Ic, seit 2009 FIGO-Stadium Ib) weisen u.a. eine erhöhte Neigung zu pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen auf und haben eine deutlich schlechtere Prognose als Patientinnen in den FIGO-Stadien Ia und Ib mit einer Invasion bis maximal zur Hälfte des Myometriums.

Bis jetzt werden weltweit bei tiefer myometraner Invasion häufig die pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten entfernt. Dies geschieht heutzutage meist laparoskopisch. Es ist aber unklar, ob sich eine systematische retroperitoneale Lymphadenektomie bei diesen Patientinnen positiv auf das Überleben auswirkt.

Die adjuvante Radiotherapie wird häufig bei Vorliegen einer tiefen myometranen Invasion und/oder G3-Differenzierung durchgeführt. Auch ihre Wertigkeit ist umstritten.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie mit Langzeitbeobachtung war es, Prognosefaktoren zu untersuchen und auf dieser Basis zu klären, ob eine systematische retroperitoneale Lymphadenektomie und/oder adjuvante Radiotherapie in der Lage sind, die Therapieresultate gegenüber einer Operation allein bei dieser ausgewählten Patientinnengruppe mit einem endometrioiden Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion zu verbessern.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Zwischen 1968 und 2009 wurden insgesamt 1719 Patientinnen wegen eines primären Endometriumkarzinoms an der Univ. Frauenklinik der Medizinischen Universität Graz behandelt. Aus diesen wurden 241 (14%) Patientinnen herausgefiltert, die ein Endometriumkarzinom vom endometrioiden Subtyp aufwiesen und bei denen histologisch eine tiefe myometrane Invasion nachgewiesen worden war. Die Krankengeschichten von diesen Patientinnen wurden einer retrospektiven Analyse unterzogen.

3.2 Methoden

Bei jeder dieser 241 Patientinnen wurde aus der Krankengeschichte erhoben, ob eine systematische pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wurde und, wenn ja, ob die entfernten Lymphknoten befallen waren oder nicht.

Mit dieser Information wurden dann arbiträr drei Gruppen gebildet:

- I) **keine systematische Lymphadenektomie (LA)**; n=149 (62%)
- II) **systematische LA, negative** Lymphknoten; n=66 (27%)
- III) **systematische LA, positive** Lymphknoten (FIGO-Stadium IIIc); n=26 (11%)

Patientinnen mit einer **myometranen Invasion** < 50% wurden für diese retrospektive Studie exkludiert, ebenso solche mit einem **Tumorstadium IIa-IVb**. Patientinnen im **FIGO-Stadium IIIc** wurden dann inkludiert, wenn sie neben einer tiefen myometranen Invasion des Corpus uteri lediglich einen isolierten Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten aufwiesen. Ausgeschlossen wurden auch Patientinnen mit **klarzelligem** oder **serösem Karzinom**. Gleiches galt für **Karzosarkome** des Uterus.

3.3 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Il.) analysiert. Mit Unterstützung von Prof. Haas wurden deskriptive Analysen (Häufigkeiten, Mittelwert, Standardabweichung, Median), Kreuztabellen und vergleichende

Verfahren wie Mittelwertvergleiche, Chi-Quadrat-Tests und Lebensdaueranalysen mit Kaplan-Meier-Schätzer und Log-Rank-Tests durchgeführt. Teststatistiken mit **p<0,05** wurden als **signifikant** ausgewiesen.

4 Ergebnisse

4.1 Alter bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.1.1 Alter des Gesamtkollektivs

Das durchschnittliche Alter der 241 Patientinnen betrug 66,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,7. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren. Die Altersspanne reichte von 38 bis 91 Jahren.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in Abbildung 2 ersichtlich.

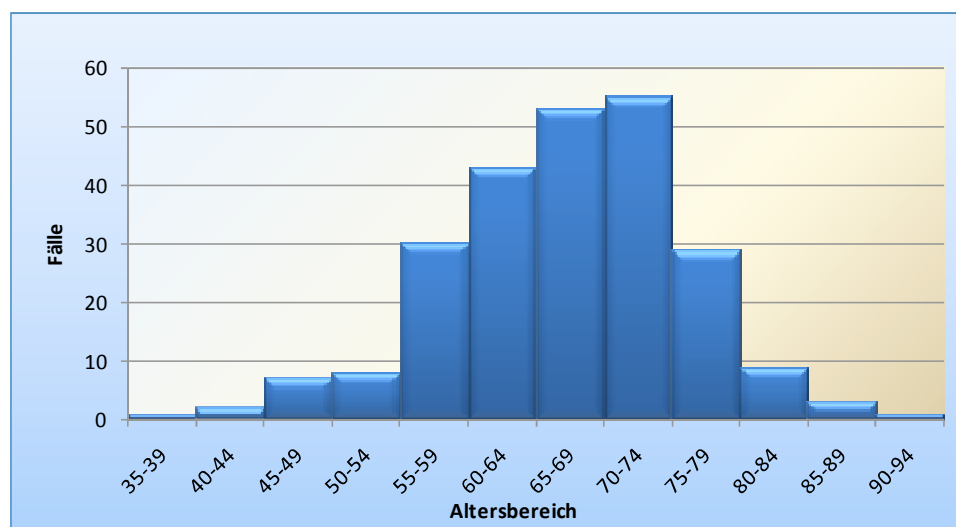


Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv (n=241)

4.1.2 Alter in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Das Alter der Patientinnen in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Patientinnen, die keiner retroperitonealen Lymphadenektomie zugeführt worden waren, waren signifikant älter als solche mit Lymphadenektomie ($p=0,001$).

	keine Lymphadenektomie n=149	negative Lymphknoten n=66	positive Lymphknoten n=26
Median (Spannweite)	71 (45-91) Jahre	64 (40-76) Jahre	60 (38-76) Jahre

Tabelle 3: Alter der Patientinnen in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.2 Grading bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.2.1 Grading beim Gesamtkollektiv

Das Grading beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 4 und in Abbildung 3 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=239*	
		Anzahl der Patientinnen	%
Grading	G1	93	38,6
	G2	83	34,4
	G3	63	26,1

* bei zwei Patientinnen keine Angabe vorliegend

Tabelle 4: Grading beim Gesamtkollektiv (n=239)

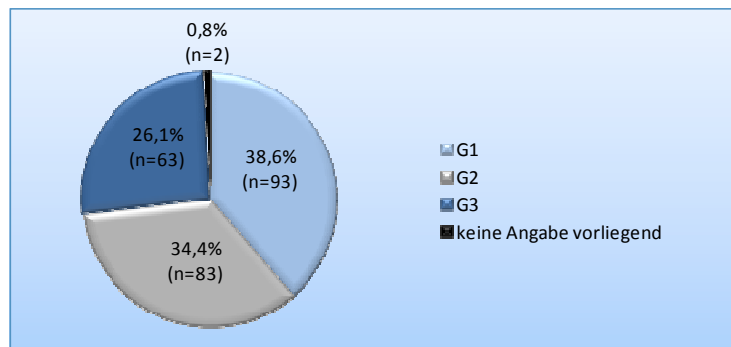


Abbildung 3: Grading beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.2.2 Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Das Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 5 und in Abbildung 4 ersichtlich.

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen ($p=0,001$). G3-Tumore sind bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten gehäuft zu finden.

		keine Lymphadenektomie n=147*		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Grading	G1	60	40,3	29	43,9	4	15,4
	G2	60	40,3	16	24,2	7	26,9
	G3	27	18,1	21	31,8	15	57,7

* bei zwei Patientinnen keine Angabe vorliegend

Tabelle 5: Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=239)

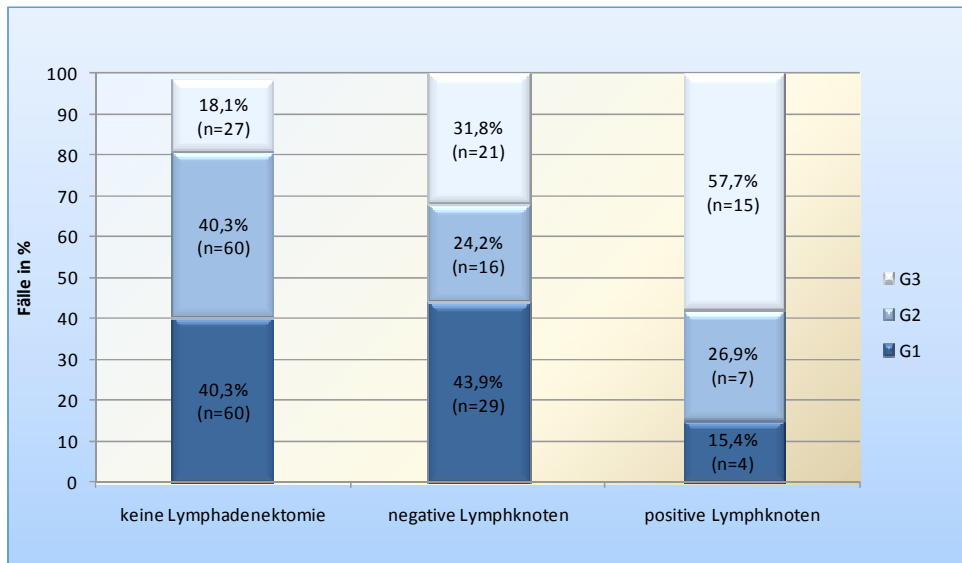


Abbildung 4: Grading in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=239)

4.3 Lymphgefäßeinbruch bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.3.1 Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv

Der Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 6 und in Abbildung 5 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=240*	
		Anzahl der Patientinnen	%
Lymphgefäßeinbruch	ja	83	34,4
	nein	157	65,1

* bei einer Patientin keine Angabe vorliegend

Tabelle 6: Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv (n=240)

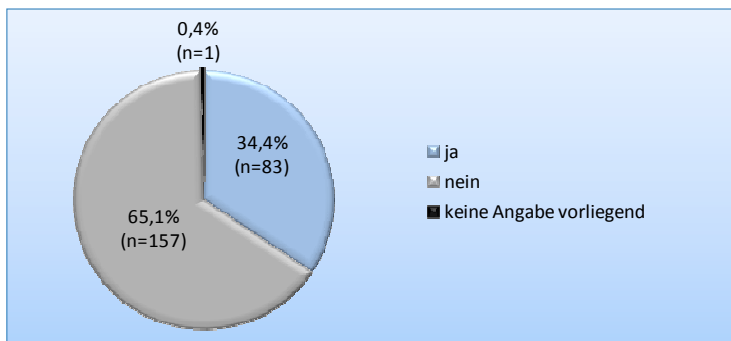


Abbildung 5: Lymphgefäßeinbruch beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.3.2 Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Der Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 7 und in Abbildung 6 ersichtlich.

Bei Patientinnen, die eine retroperitoneale Lymphadenektomie erhielten, wurden signifikant mehr Lymphgefäßeinbrüche gefunden, als bei jenen ohne Lymphadenektomie ($p=0,002$). Patientinnen mit einer Lymphadenektomie und positiven Lymphknoten wiesen häufiger einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem auf, als solche mit negativen Lymphknoten.

		keine Lymphadenektomie n=148*		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Lymphgefäßeinbruch	ja	48	32,2	18	27,3	17	65,4
	nein	100	67,1	48	72,7	9	34,6

* bei einer Patientin keine Angabe vorliegend

Tabelle 7: Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=240)

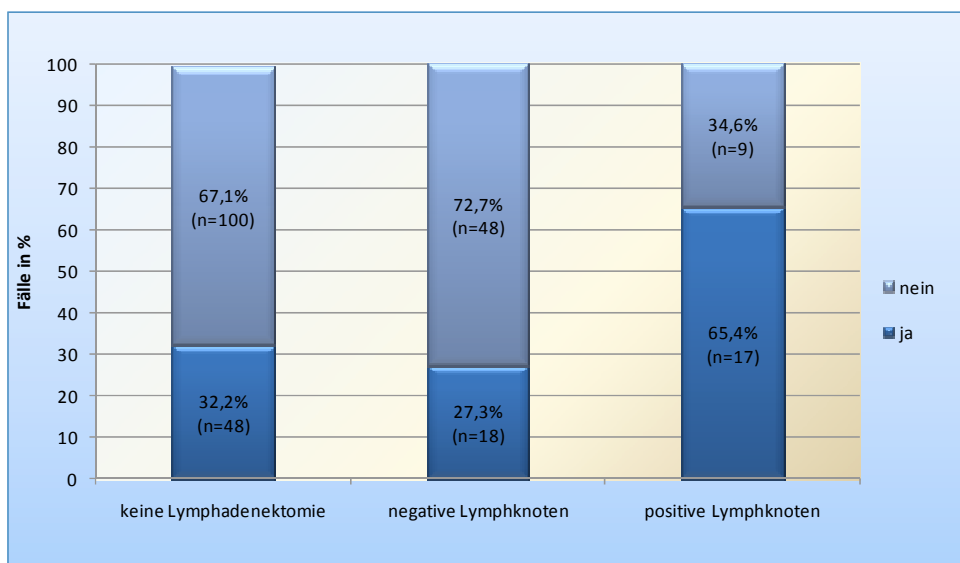


Abbildung 6: Lymphgefäßeinbruch in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=240)

4.4 Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.4.1 Pelvine Lymphknoten

Insgesamt wurde bei 92 Patientinnen eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 24 Patientinnen waren die pelvinen Lymphknoten befallen.

		Gesamtkollektiv n=241	
		Anzahl der Patientinnen	%
pelvine Lymphadenektomie	ja	92	38,2
	nein	149	61,8

Tabelle 8: Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie beim Gesamtkollektiv (n=241)

		n=92	
		Anzahl der Patientinnen	%
pelvine Lymphknoten	pos	24	26,1
	neg	68	73,9

Tabelle 9: Pelviner Lymphknotenstatus bei 92 Patientinnen mit pelviner Lymphadenektomie

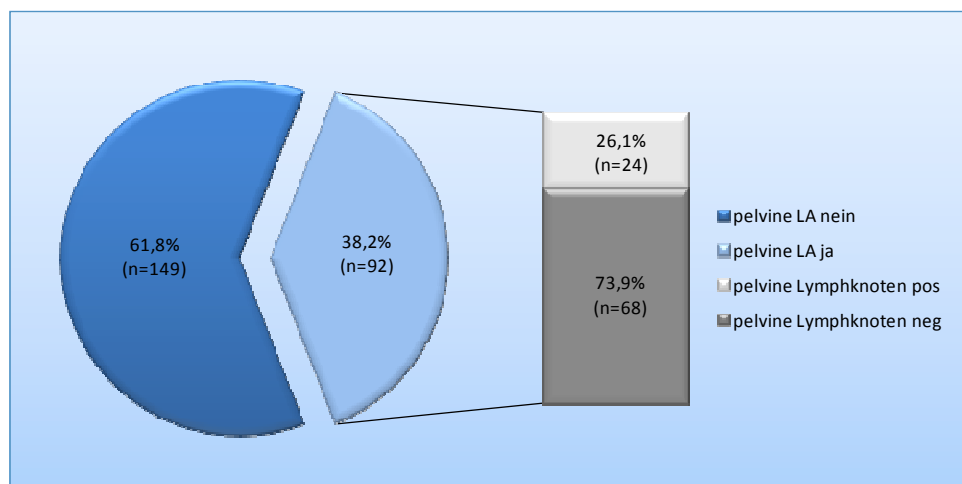


Abbildung 7: Pelviner Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit pelviner Lymphadenektomie

4.4.2 Paraaortale Lymphknoten

In 23 Fällen wurde zusätzlich zur pelvinen auch eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. 6 Patientinnen zeigten einen paraaortalen Lymphknotenbefall.

		Gesamtkollektiv n=241	
		<i>Anzahl der Patientinnen</i>	<i>%</i>
paraaortale Lymphadenektomie	ja	23	9,5
	nein	218	90,5

Tabelle 10: Durchführung einer paraaortalen Lymphadenektomie beim Gesamtkollektiv (n=241)

		n=23	
		<i>Anzahl der Patientinnen</i>	<i>%</i>
paraaortale Lymphknoten	pos	6	26,1
	neg	17	73,9

Tabelle 11: Paraaortaler Lymphknotenstatus bei 23 Patientinnen mit paraaortaler Lymphadenektomie

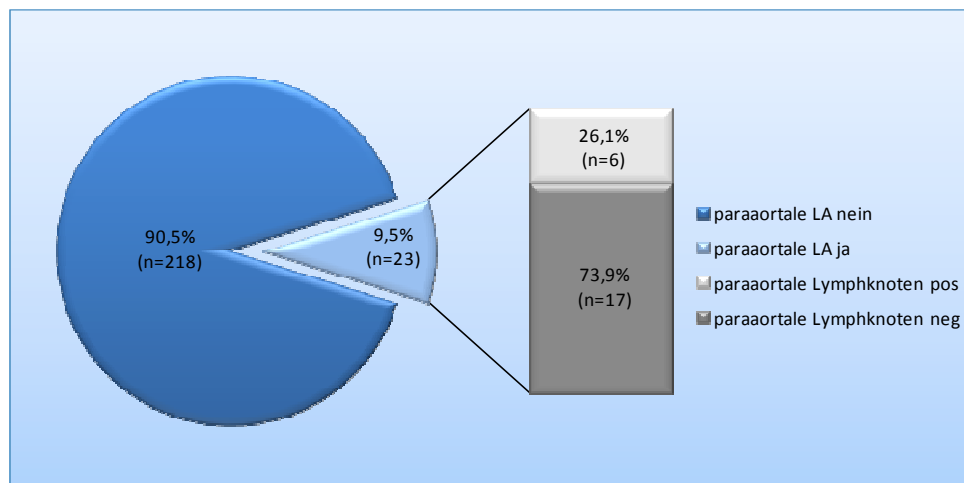


Abbildung 8: Paraaortaler Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit paraaortaler Lymphadenektomie

4.5 Adjuvante Radiotherapie bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.5.1 Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv

Die Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 12 und in Abbildung 9 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=241	
		Anzahl der Patientinnen	%
Teletherapie	ja	99	41,1
	nein	142	58,9

Tabelle 12: Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

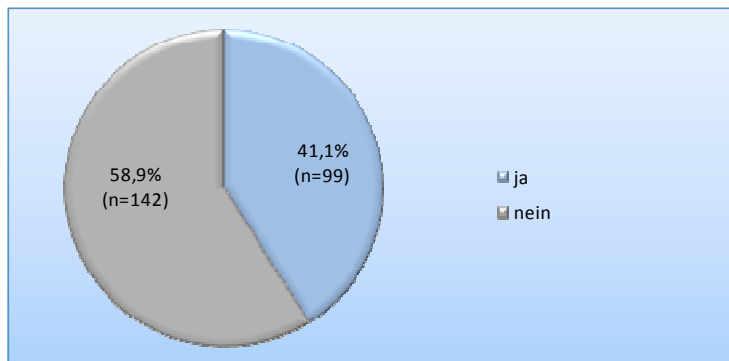


Abbildung 9: Adjuvante perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.5.2 Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Die Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 13 und in Abbildung 10 ersichtlich.

Bei Patientinnen ohne retroperitonealer Lymphadenektomie, wurden signifikant mehr adjuvante Teletherapien durchgeführt, als bei jenen mit Lymphadenektomie ($p=0,001$).

		keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Teletherapie	ja	80	53,7	11	16,7	8	30,8
	nein	69	46,3	55	83,3	18	69,2

Tabelle 13: Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

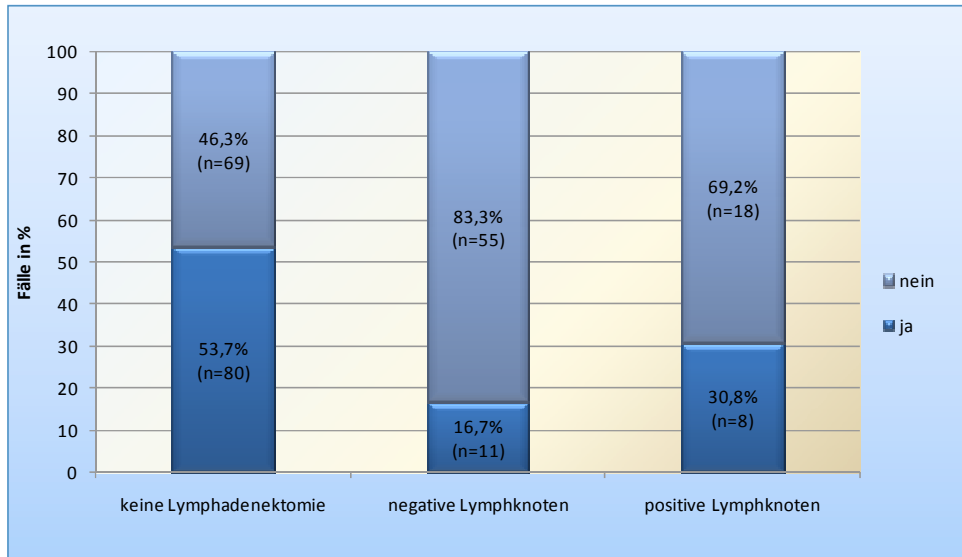


Abbildung 10: Adjuvante perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.5.3 Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv

Die Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 14 und in Abbildung 11 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=241	
		Anzahl der Patientinnen	%
Brachytherapie	ja	96	39,8
	nein	145	60,2

Tabelle 14: Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

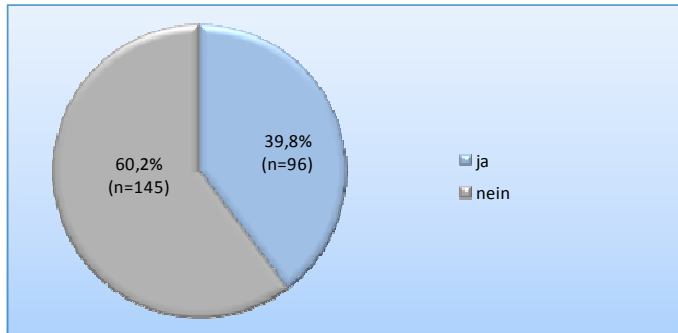


Abbildung 11: Adjuvante intravaginale Brachytherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.5.4 Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Die Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 15 und in Abbildung 12 ersichtlich.

Bei Patientinnen ohne retroperitonealer Lymphadenektomie wurden signifikant mehr adjuvante Brachytherapien durchgeführt, als bei jenen mit Lymphadenektomie ($p=0,005$).

		keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Brachytherapie	ja	71	47,7	16	24,2	9	34,6
	nein	78	52,3	50	75,8	17	65,4

Tabelle 15: Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

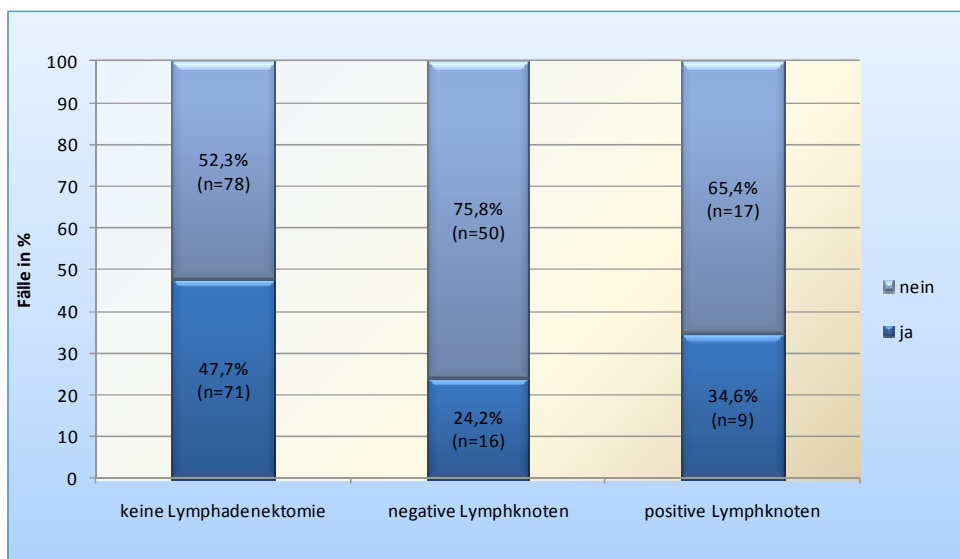


Abbildung 12: Adjuvante intravaginale Brachytherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.5.5 Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv

Die Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 16 und in Abbildung 13 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=241	
		Anzahl der Patientinnen	%
Brachytherapie +/- Teletherapie	ja	112	46,5
	nein	129	53,5

Tabelle 16: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

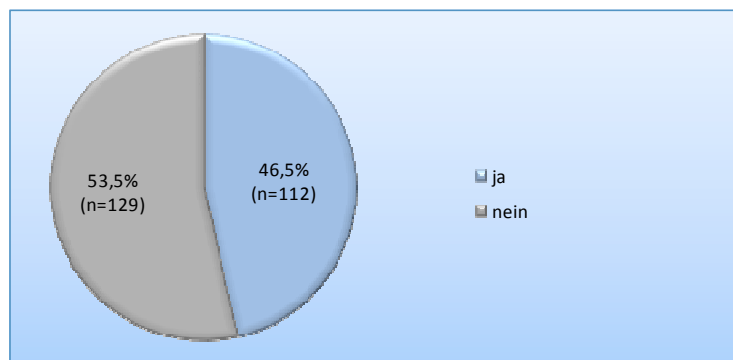


Abbildung 13: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.5.6 Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Die Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 17 und in Abbildung 14 dargestellt.

Bei Patientinnen ohne retroperitonealer Lymphadenektomie wurden signifikant mehr adjuvante Brachytherapien +/-Teletherapien durchgeführt, als bei jenen mit Lymphadenektomie ($p=0,001$).

		keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Brachytherapie +/- Teletherapie	ja	83	55,7	19	28,8	10	38,5
	nein	66	44,3	47	71,2	16	61,5

Tabelle 17: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

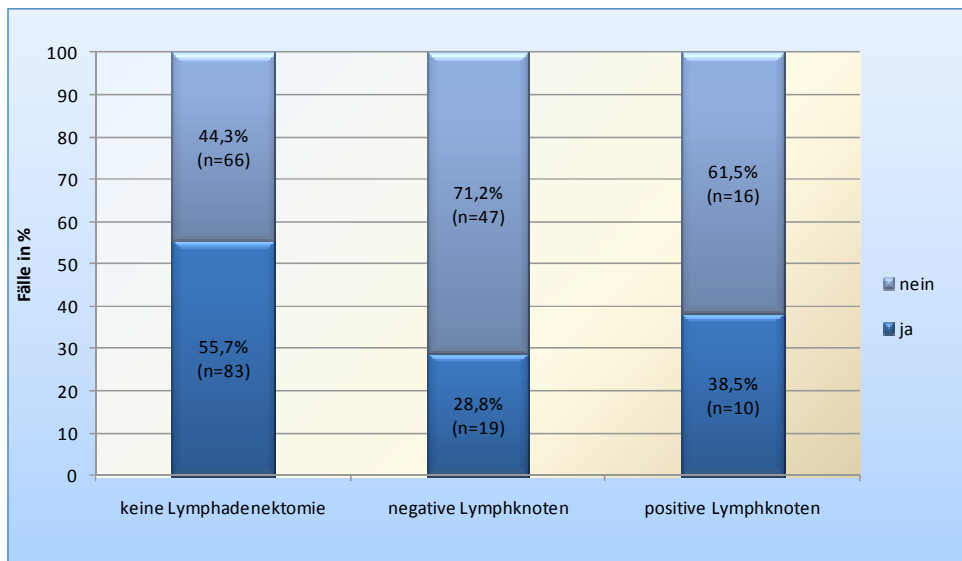


Abbildung 14: Adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.6 Adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.6.1 Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 18 und in Abbildung 15 dargestellt.

		Gesamtkollektiv n=241	
		Anzahl der Patientinnen	%
Chemotherapie	ja	26	10,8
	nein	215	89,2

Tabelle 18: Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

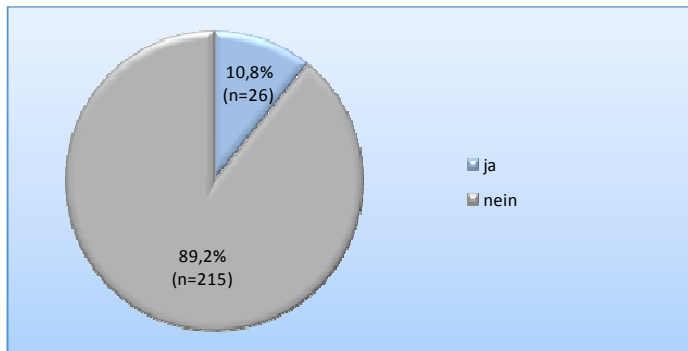


Abbildung 15: Adjuvante Chemotherapie beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.6.2 Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 19 und in Abbildung 16 ersichtlich.

Bei Patientinnen ohne retroperitonealer Lymphadenektomie wurden signifikant weniger adjuvante Chemotherapien durchgeführt, als bei jenen mit Lymphadenektomie ($p=0,001$).

		keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Chemotherapie	ja	3	2,0	6	9,1	17	65,4
	nein	146	98,0	60	90,9	9	34,6

Tabelle 19: Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

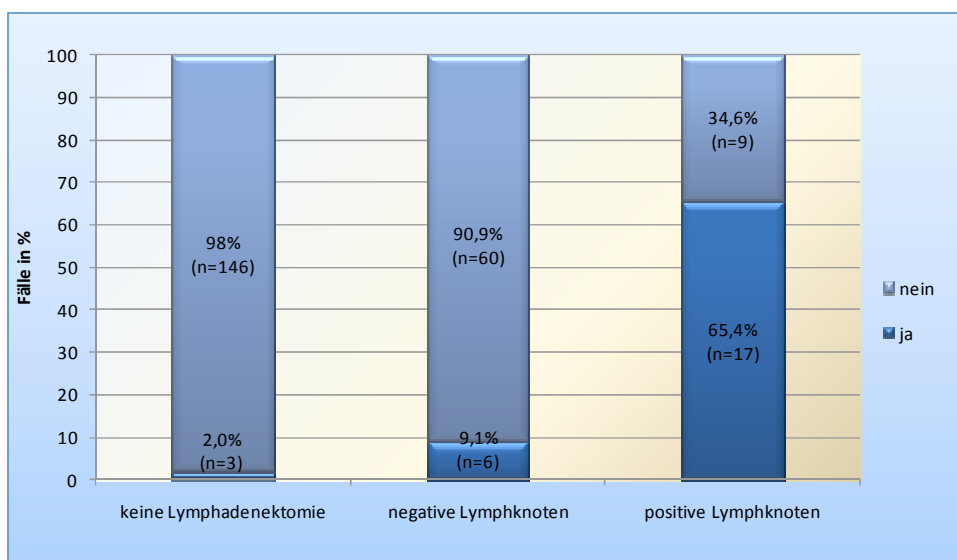


Abbildung 16: Adjuvante Chemotherapie in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.7 Anzahl der Patientinnen mit Progression/Rezidiv in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphadenektomie und des retroperitonealen Lymphknotenstatus

		keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
		Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Pro- gression/ Rezidiv	ja	44	29,5	11	16,7	12	46,2
	nein	105	70,5	55	83,3	14	54,8

Tabelle 20: Beobachtete Progression/Rezidive in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

4.8 Rezidivlokalisierung bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.8.1 Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv

Von den insgesamt 241 Patientinnen erlitten 67 (28%) ein Rezidiv bzw. eine Progression. Am häufigsten waren Fernmetastasen zu finden, gefolgt von Rezidiven im Bereich der Scheide und des Beckens. Fernmetastasen traten bevorzugt in der Lunge (8 Patientinnen) auf. Weitere Lokalisationen waren das Peritoneum (5 Patientinnen), das Skelettsystem (4 Patientinnen), die Leber (3 Patientinnen), das Gehirn (3 Patientinnen) und die Niere (eine Patientin).

Die erste Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv ist in Tabelle 21 und in Abbildung 17 dargestellt.

	Gesamtkollektiv n=241	
	Anzahl der Patientinnen	%
Fernmetastasen	24	10,0
Fernmetastasen + Becken	7	2,9
Lymphknoten außer pelvin	10	4,1
Becken außer Scheide	11	4,6
Scheidenblindsack	6	2,5
übrige Vagina außer Scheidenblindsack	9	3,7
Gesamt	67	27,8

Tabelle 21: Erste Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv (n=241)

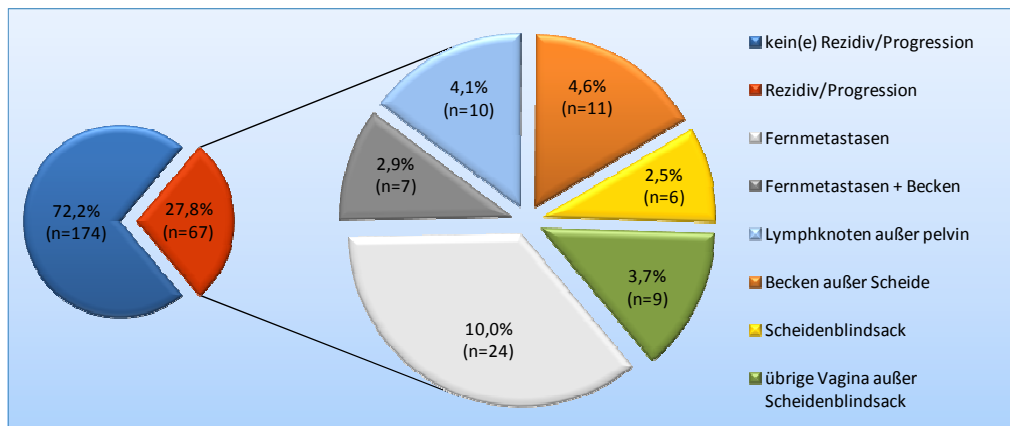


Abbildung 17: Erste Rezidivlokalisierung beim Gesamtkollektiv (n=241)

4.8.2 Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen von Patientinnen

Die erste Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen ist in Tabelle 22 und in Abbildung 18 dargestellt.

Bei Frauen mit einer retroperitonealen Lymphadenektomie und positiven Lymphknoten traten signifikant mehr Rezidive auf, als bei jenen mit negativen Lymphknoten ($p=0,009$).

Keinen signifikanten Unterschied gab es hingegen zwischen jenen ohne Lymphadenektomie und solchen mit retroperitonealer Lymphadenektomie und positiven Lymphknoten ($p=0,152$).

	keine Lymphadenektomie n=149		negative Lymphknoten n=66		positive Lymphknoten n=26	
	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%
Fernmetastasen	15	10,1	4	6,1	5	19,2
Fernmetastasen + Becken	5	3,4	1	1,5	1	3,8
Lymphknoten außer pelvin	6	4,0	1	1,5	3	11,5
Becken außer Scheide	9	6,0	2	3,0	0	0
Scheidenblindsack	5	3,4	0	0	1	3,8
übrige Vagina außer Scheidenblindsack	4	2,7	3	4,5	2	7,7
Gesamt	44	29,6	11	16,6	12	46,0

Tabelle 22: Erste Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=241)

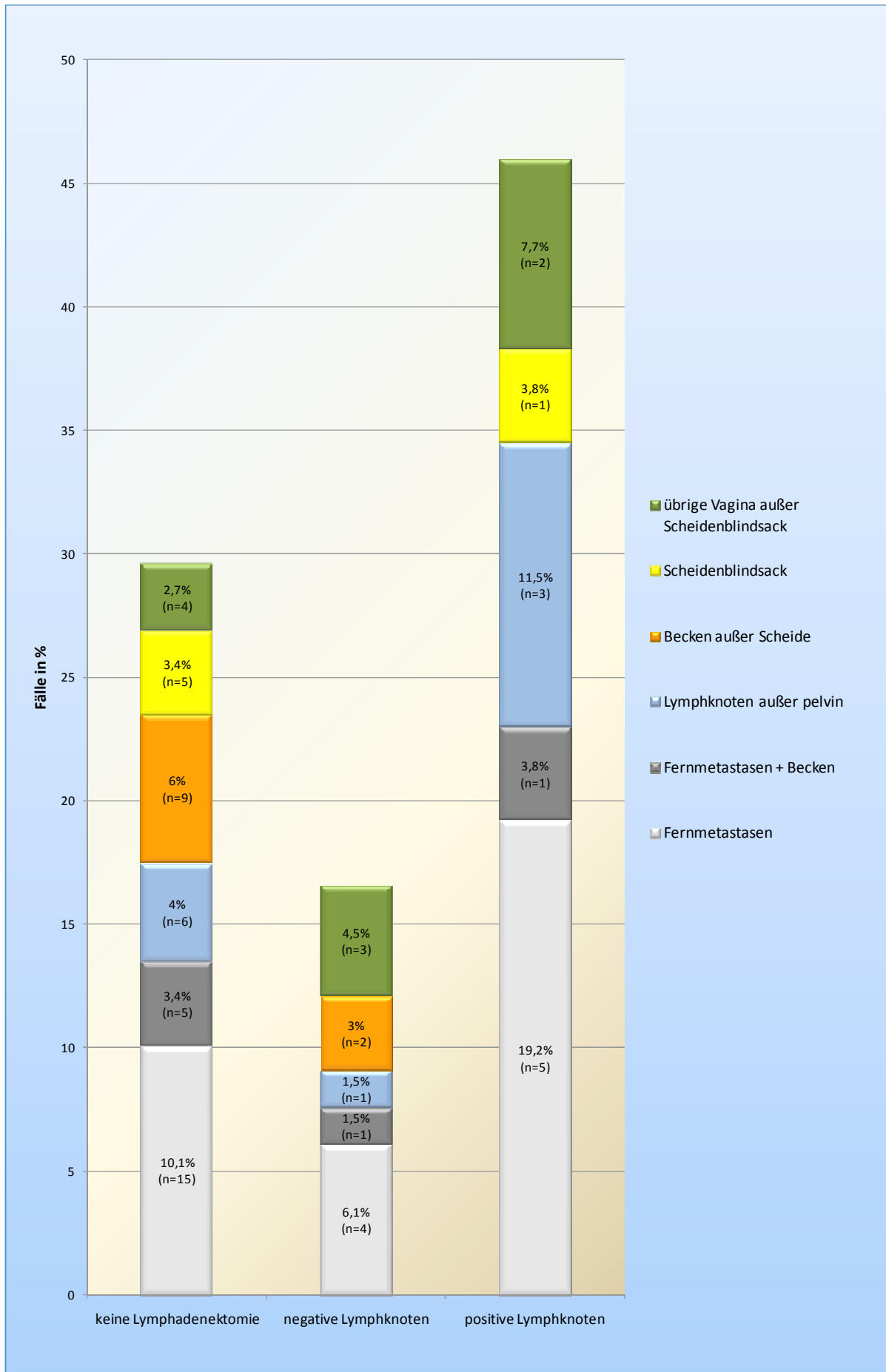


Abbildung 18: Erste Rezidivlokalisierung in den 3 arbiträr definierten Subgruppen (n=67)

4.9 Progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.9.1 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie

Frauen, bei denen eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt wurde, zeigten keine besseren progressionsfreien Überlebensraten als jene ohne Lymphadenektomie (*Log Rank (Mantel-Cox): p=0,412*).

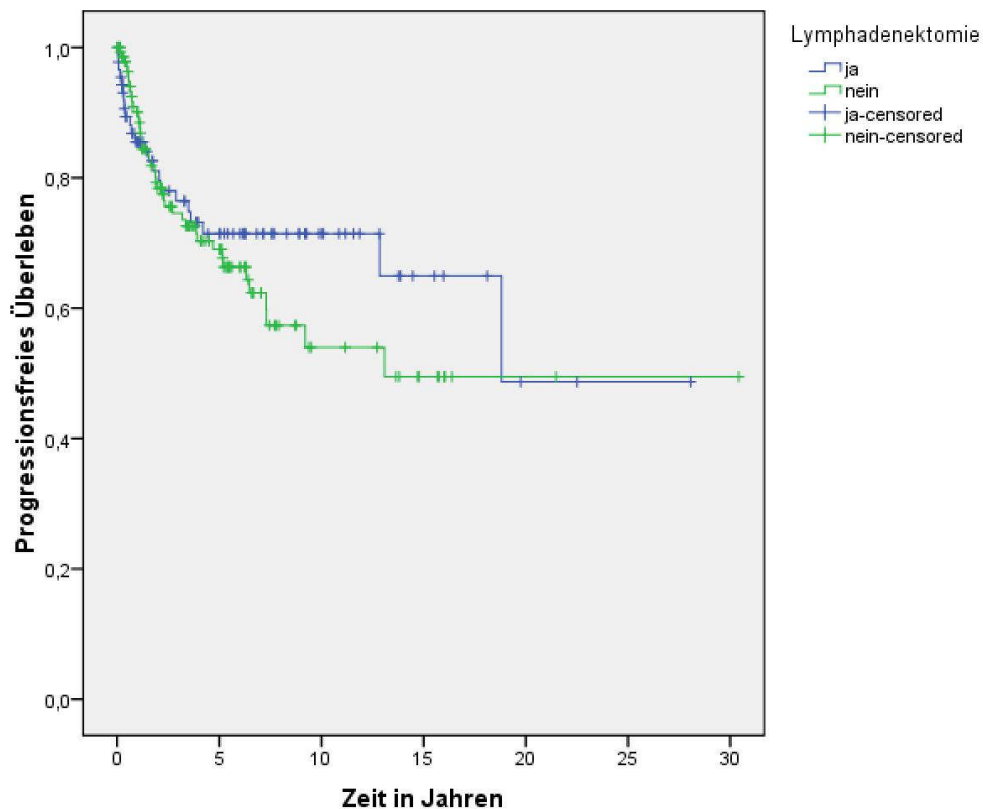


Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie

4.9.2 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

Patientinnen mit einer systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie und negativen Lymphknoten zeigten in dieser Studie ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als Frauen, bei denen die Lymphknoten befallen waren und jenen ohne Lymphadenektomie (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,030$*). Frauen mit negativen Lymphknoten hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als Frauen mit positiven Lymphknoten (*$p=0,011$*). In der Gruppe der Patientinnen mit positiven Lymphknoten traten eine Progression bzw. ein Rezidiv vor allem in den ersten 2-3 Jahren nach der Operation auf. Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression für die einzelnen Subgruppen sind in Tabelle 23 dargestellt.

	5- Jahres- Überlebensrate	10- Jahres- Überlebensrate	15- Jahres- Überlebensrate	20- Jahres- Überlebensrate
keine Lymphadenektomie	69%	54%	50%	50%
negative Lymphknoten	82%	82%	72%	36%
positive Lymphknoten	48%	48%	48%	48%

Tabelle 23: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

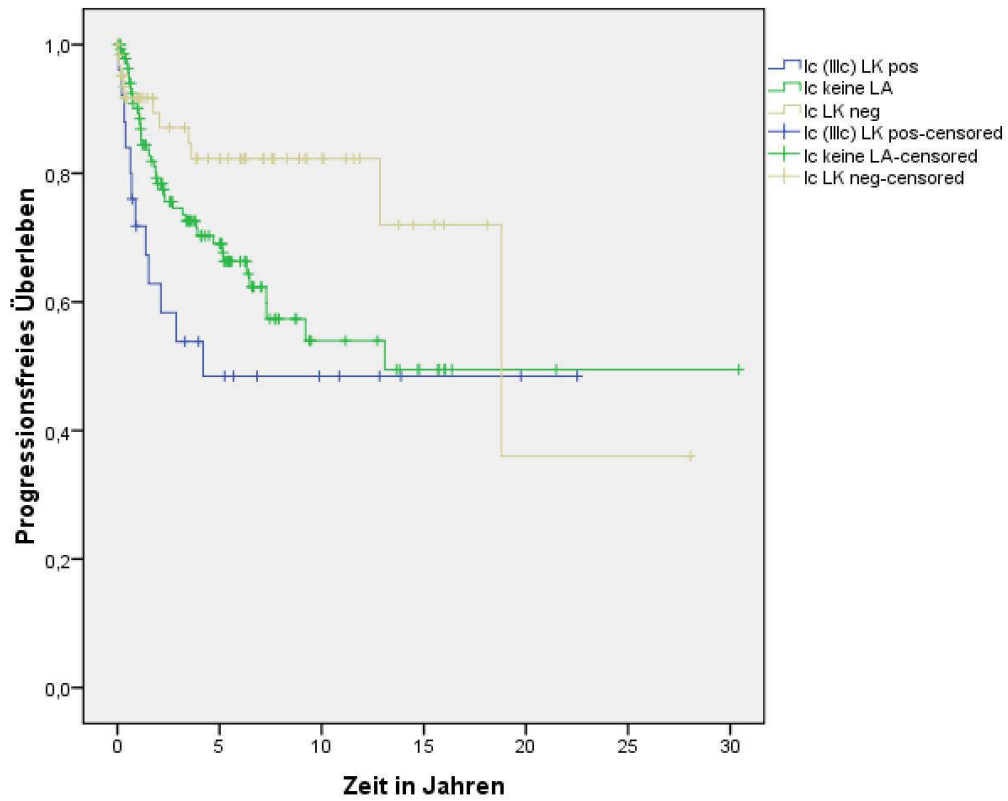


Abbildung 20: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

4.9.3 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

Patientinnen mit G3-Tumoren wiesen signifikant schlechtere progressionsfreie Überlebensraten auf als Frauen mit G1- und G2-Tumoren (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,001$*).

Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression sind in Tabelle 24 ersichtlich.

	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	15-Jahres-Überlebensrate	20-Jahres-Überlebensrate
G1	78%	63%	56%	/
G2	77%	70%	60%	60%
G3	51%	51%	51%	38%

Tabelle 24: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

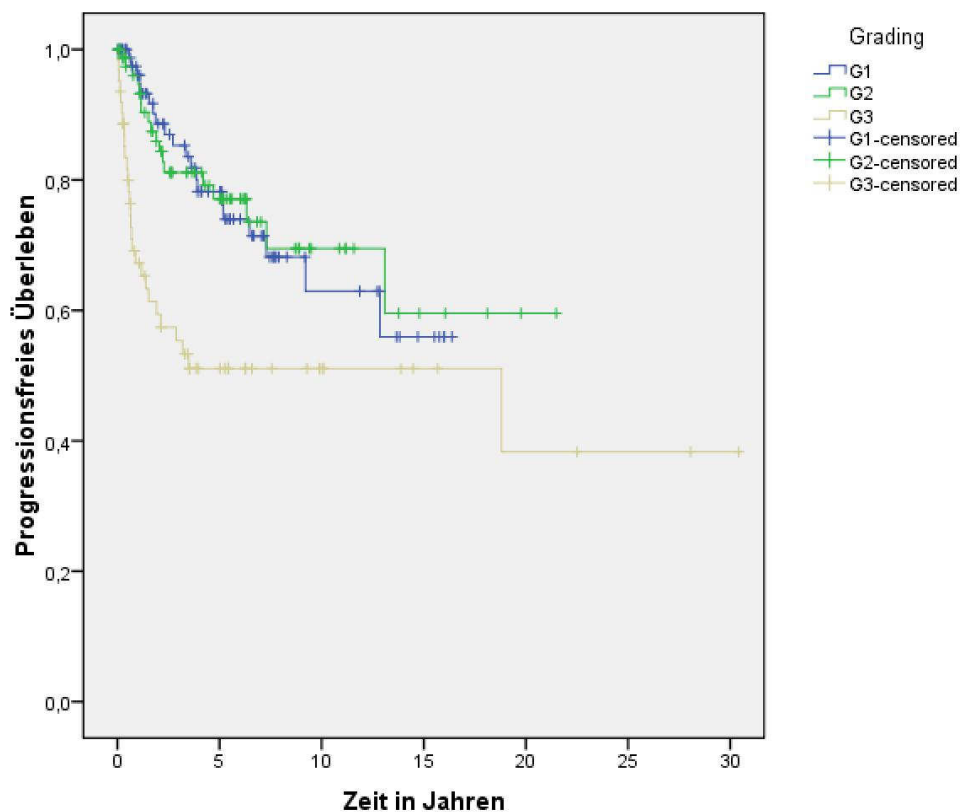


Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

4.9.4 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch

Ein Einbruch in das Lymphgefäßsystem verschlechterte das progressionsfreie Intervall signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,030$*).

Das progressionsfreie Überleben nach 5-, 10-, 15- und 20 Jahren ist in Tabelle 25 dargestellt.

	5- Jahres- Überlebensrate	10- Jahres- Überlebensrate	15- Jahres- Überlebensrate	20- Jahres- Überlebensrate
ja	58%	56%	56%	45%
nein	78%	64%	55%	55%

Tabelle 25: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch

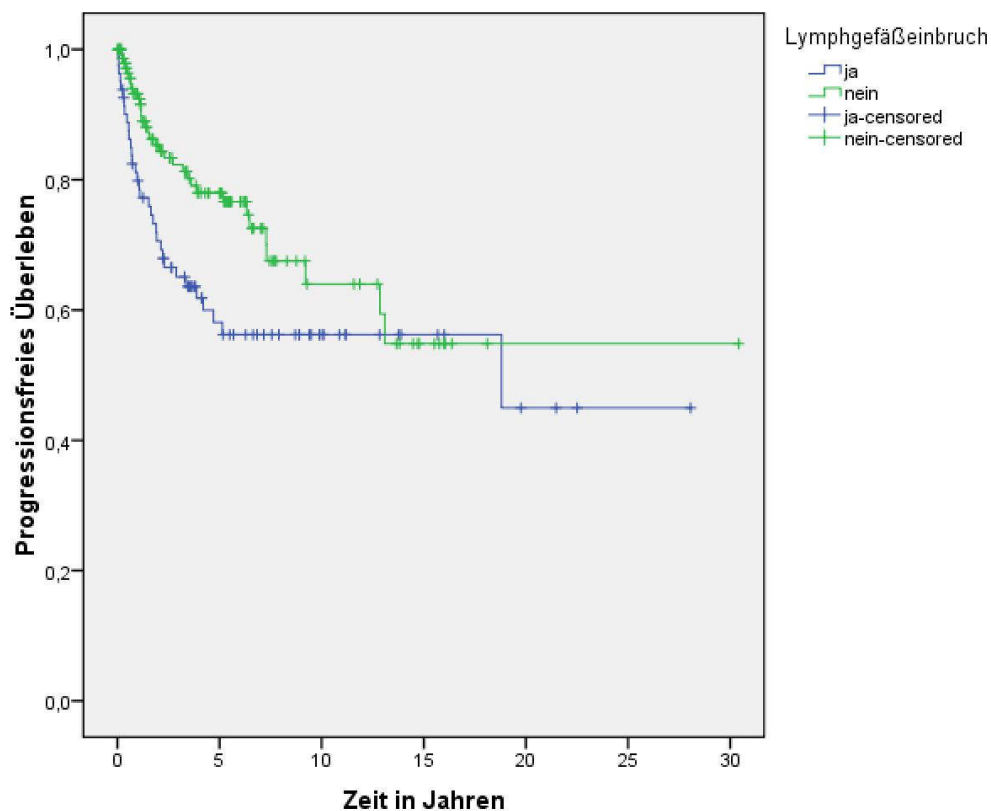


Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch

4.9.5 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

Ein Befall der pelvinen Lymphknoten war in dieser Studie mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Überleben verbunden (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,005$*).

Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression sind in Tabelle 26 dargestellt.

	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	15-Jahres-Überlebensrate	20-Jahres-Überlebensrate
neg	83%	83%	72%	36%
pos	46%	46%	46%	46%

Tabelle 26: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensraten ohne Progression des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

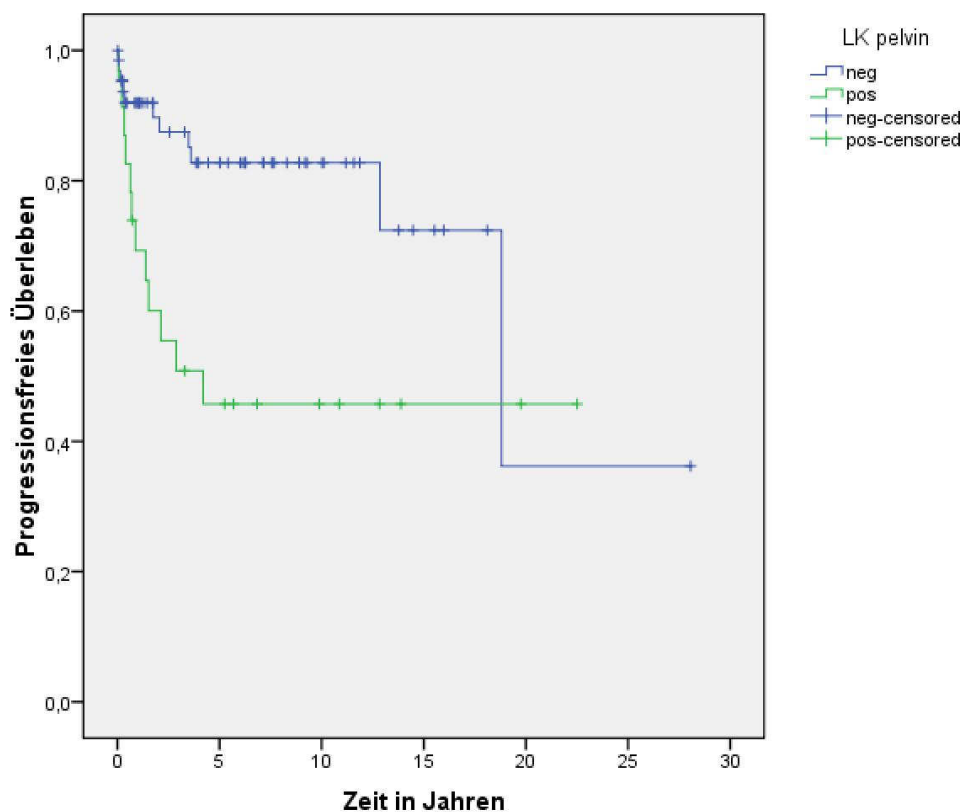


Abbildung 23: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

4.9.6 Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus

Ein Befall der paraaortalen Lymphknoten verschlechterte zwar das progressionsfreie Überleben, jedoch war der Unterschied in den beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven nicht signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,580$*). Allerdings wurde nur bei 23 von 241 Patientinnen ein paraaortaler Lymphknotenstatus erhoben.

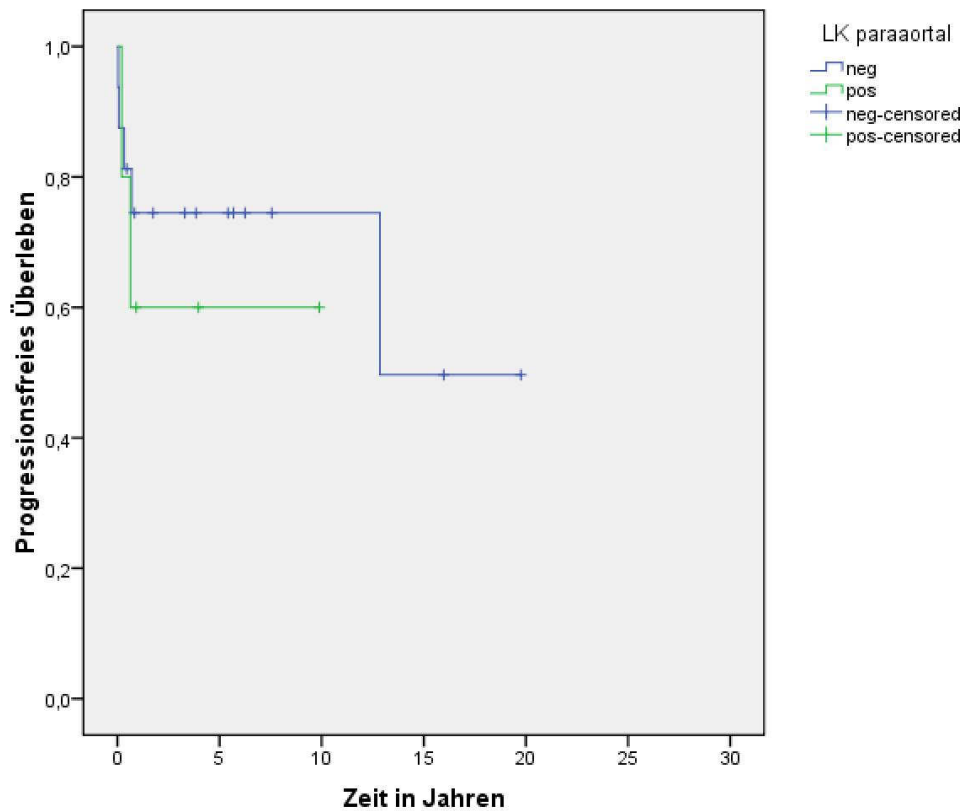


Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus

4.9.7 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie

Patientinnen, die keiner postoperativen adjuvanten perkutanen Teletherapie zugeführt worden waren, wiesen ein besseres progressionsfreies Überleben auf. Der Unterschied in den zwei Überlebenskurven war aber nicht statistisch signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,201$*).

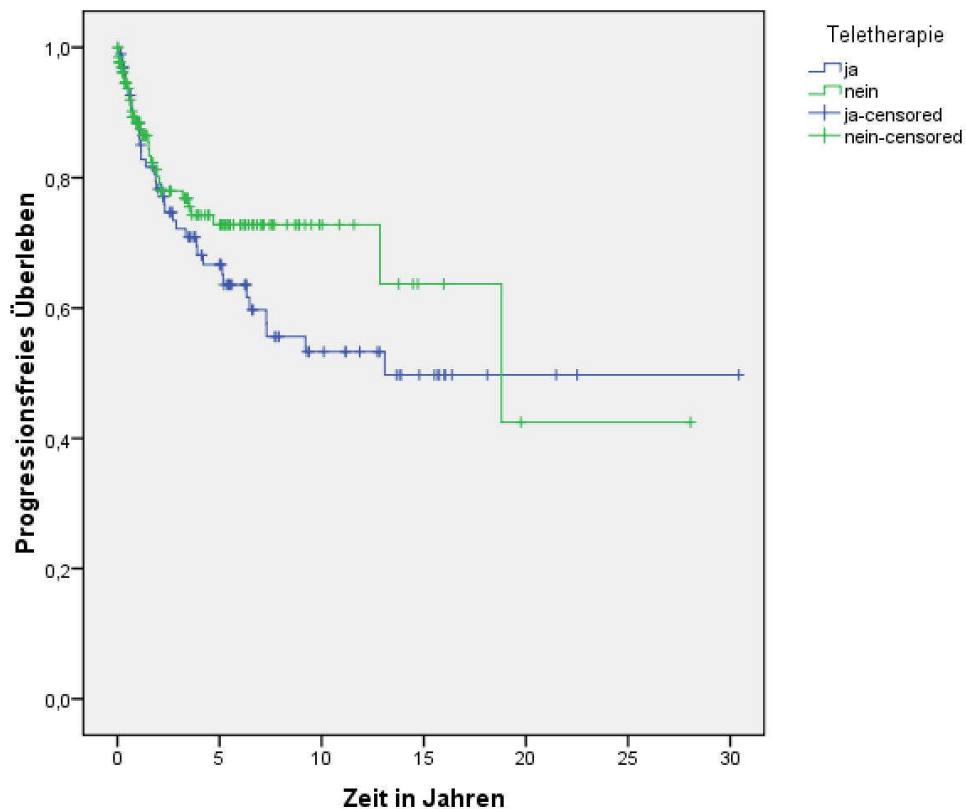


Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie

4.9.8 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie

Patientinnen, die keiner postoperativen adjuvanten intravaginalen Brachytherapie zugeführt worden waren, hatten auch hier ein besseres progressionsfreies Überleben. Der Unterschied in den zwei Überlebenskurven war aber nicht statistisch signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,732$*).

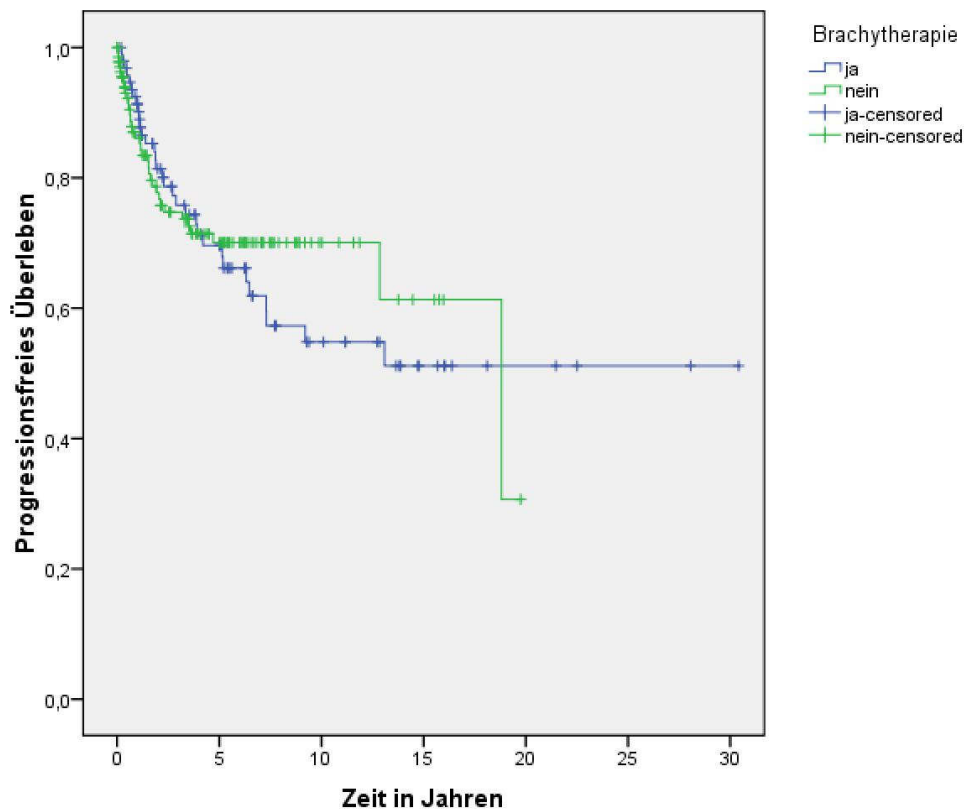


Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie

4.9.9 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie

Patientinnen, bei denen keine postoperative adjuvante intravaginale Brachytherapie +/- perkutane Teletherapie durchgeführt worden ist, wiesen ein besseres progressionsfreies Überleben auf, jedoch war der Unterschied in den zwei Kollektiven nicht statistisch signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): p=0,553*).

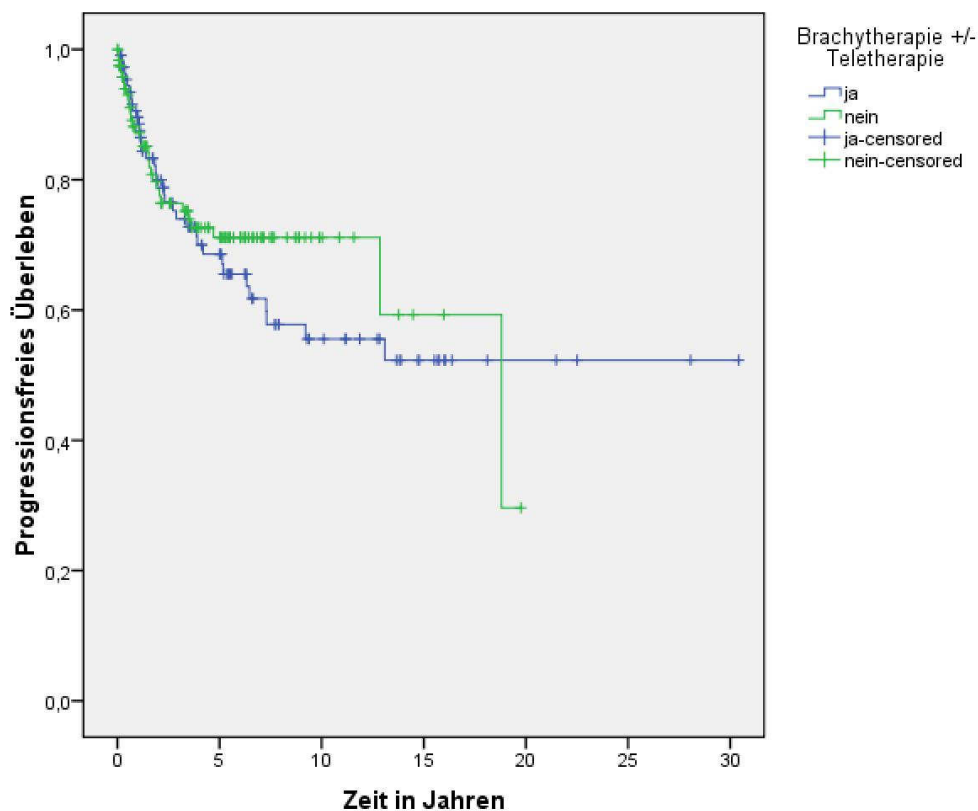


Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie

4.9.10 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Patientinnen, die postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhielten, zeigten kein besseres progressionsfreies Überleben als jene ohne zusätzliche Chemotherapie (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,912$*).

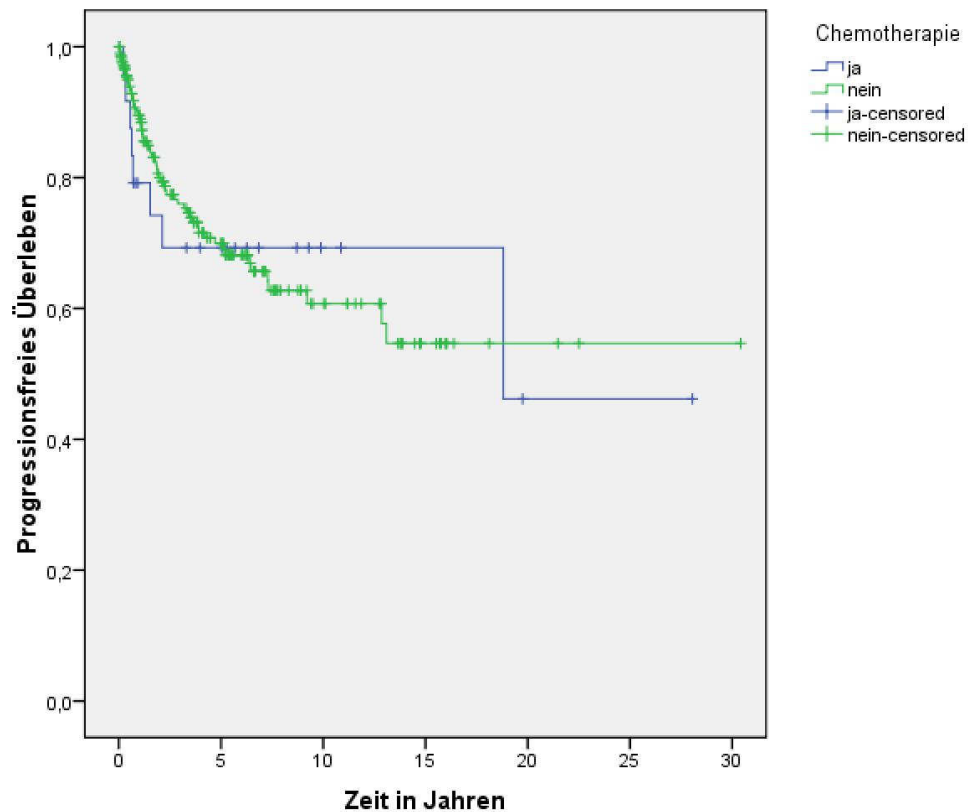


Abbildung 28: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

4.10 Gesamtüberleben bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion

4.10.1 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie

Frauen, bei denen eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt wurde, zeigten keine besseren Gesamtüberlebensraten als jene ohne Lymphadenektomie (Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,210$).

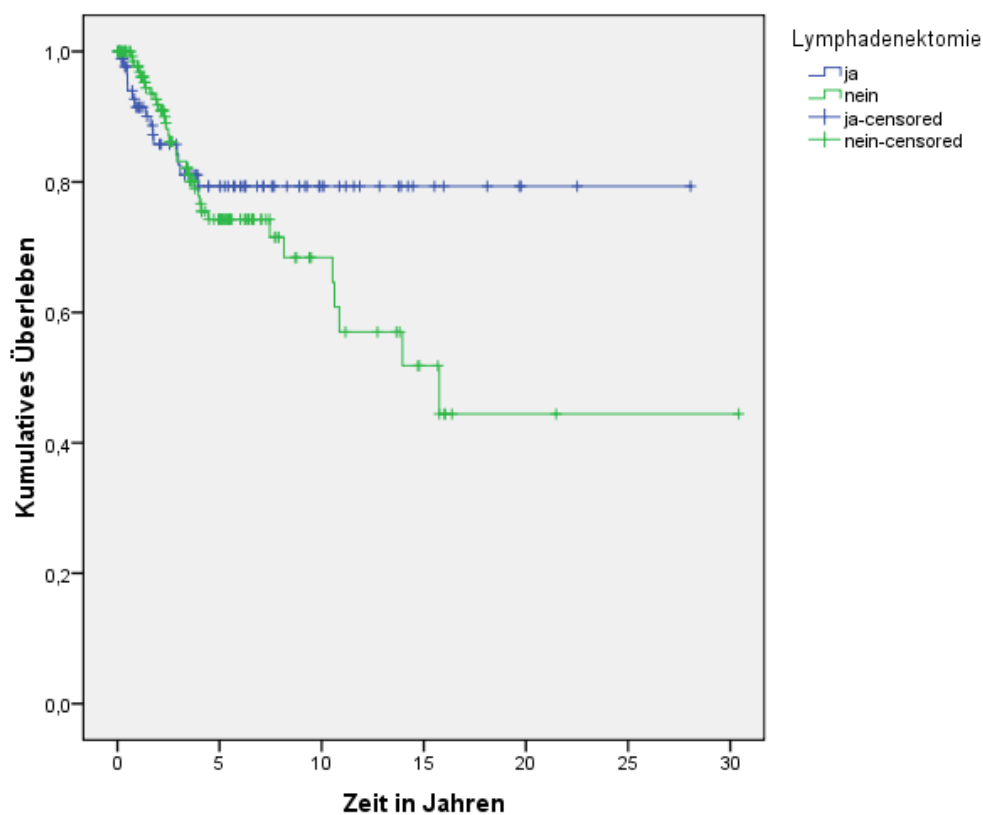


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie

4.10.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

Ähnlich wie beim progressionsfreien Überleben, wiesen Patientinnen mit einer systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie und negativen Lymphknoten ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben auf als Frauen, bei denen die Lymphknoten befallen waren und jenen ohne systematische pelvine +/- paraaortale Lymphadenektomie (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,023$*). Frauen mit negativen Lymphknoten hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Frauen mit positiven Lymphknoten ($p=0,009$).

Bei einem Befall der pelvinen +/- paraaortalen Lymphknoten fiel auf, dass die meisten Frauen innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach der Operation verstarben.

Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten sind in Tabelle 27 dargestellt.

	5- Jahres- Überlebensrate	10- Jahres- Überlebensrate	15- Jahres- Überlebensrate	20- Jahres- Überlebensrate
keine Lymphadenektomie	74%	68%	52%	44%
negative Lymphknoten	88%	88%	88%	88%
positive Lymphknoten	62%	62%	62%	62%

Tabelle 27: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

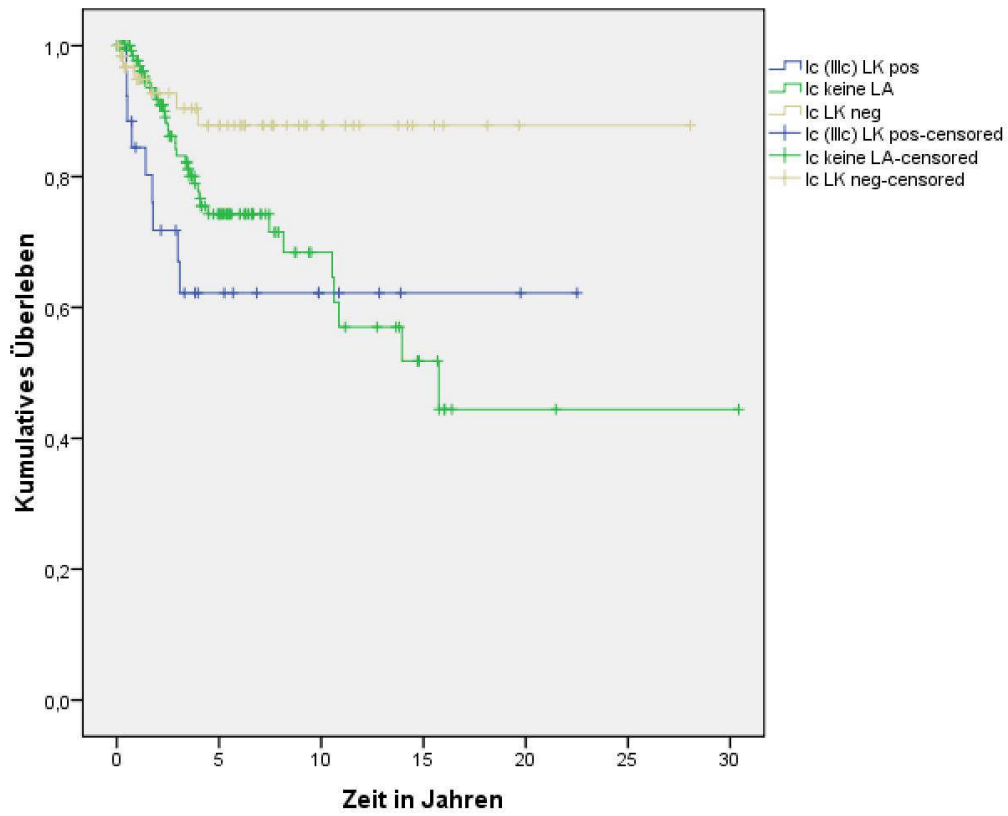


Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomie und des Lymphknotenstatus

4.10.3 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

Patientinnen mit G3-Tumoren wiesen statistisch signifikant schlechtere Überlebensraten auf, als Patientinnen mit G1- und G2-Tumoren (*Log Rank (Mantel-Cox): p=0,012*).

Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten sind in Tabelle 28 ersichtlich.

	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	15-Jahres-Überlebensrate	20-Jahres-Überlebensrate
G1	83%	75%	64%	/
G2	81%	81%	64%	51%
G3	60%	60%	60%	60%

Tabelle 28: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

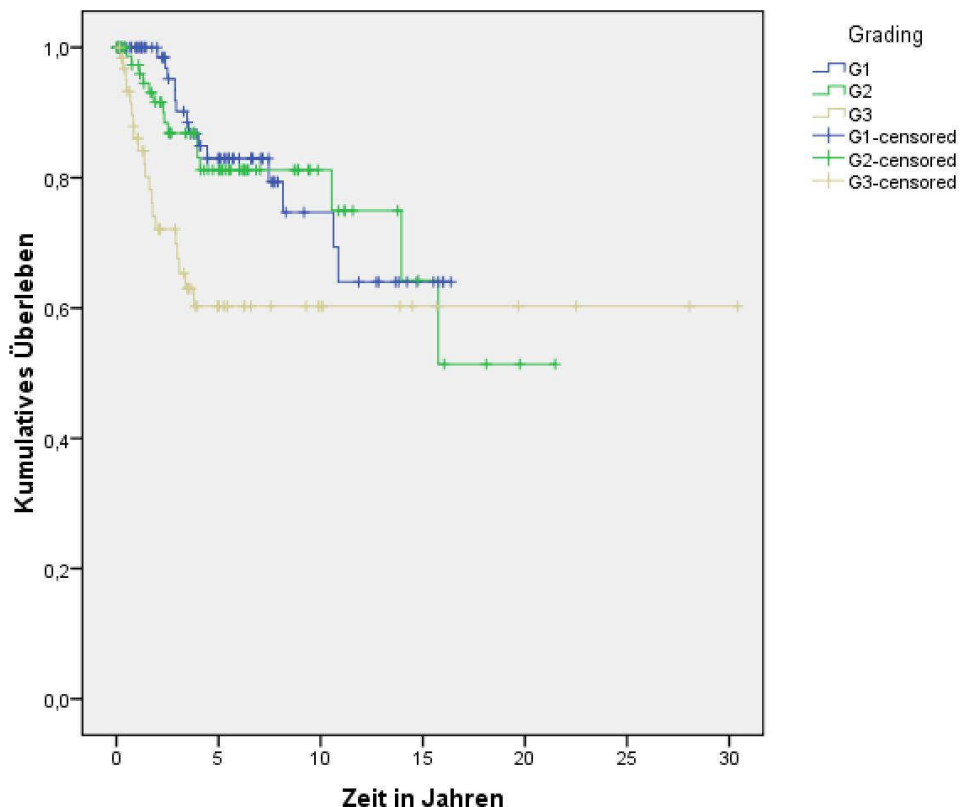


Abbildung 31: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Grading

4.10.4 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch

Ein Lymphgefäßeinbruch verschlechterte das Gesamtüberleben bei den Patientinnen. Die 5-, 10-, 15- und 20- Jahres-Überlebensraten betragen 67%, 64%, 64% und 64%. Im Gegensatz dazu weisen Patientinnen ohne einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem Überlebensraten von 82%, 79%, 63% und 54% auf. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,088$*).

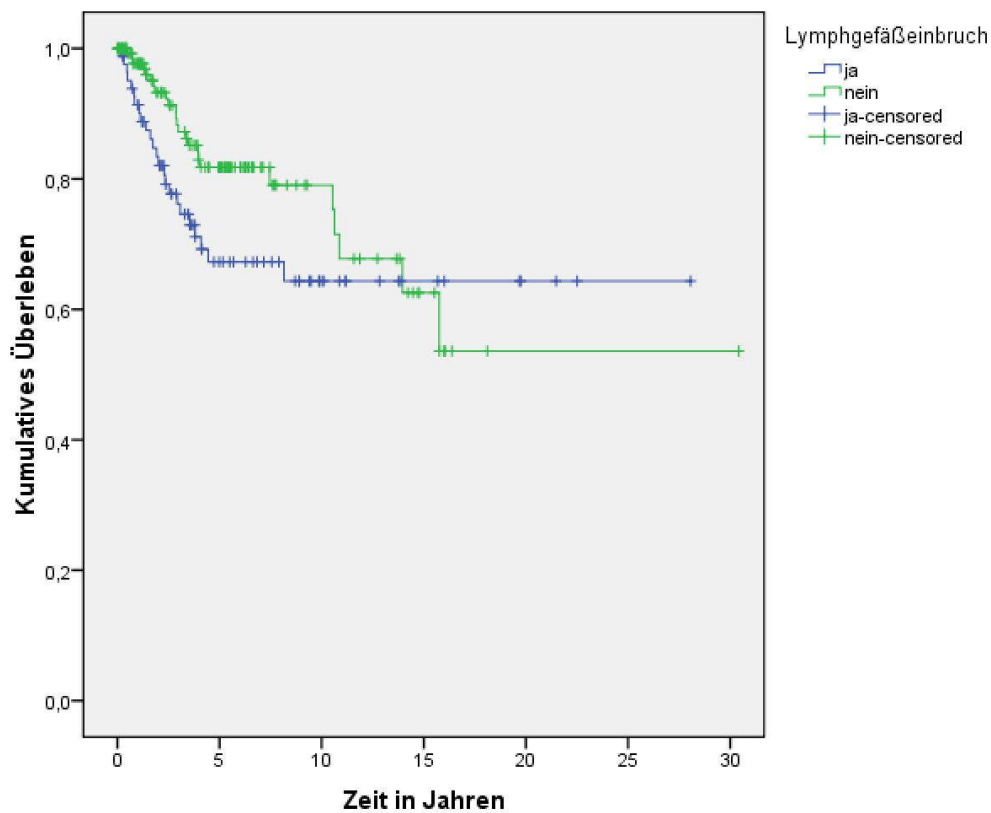


Abbildung 32: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Lymphgefäßeinbruch

4.10.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

Ein pelviner Lymphknotenbefall verschlechterte die Prognose. Der Unterschied in beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven ist statistisch signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox)*: $p=0,004$).

Die 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten sind in Tabelle 29 dargestellt.

	5- Jahres- Überlebensrate	10- Jahres- Überlebensrate	15- Jahres- Überlebensrate	20- Jahres- Überlebensrate
neg	88%	88%	88%	88%
pos	60%	60%	60%	60%

Tabelle 29: 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

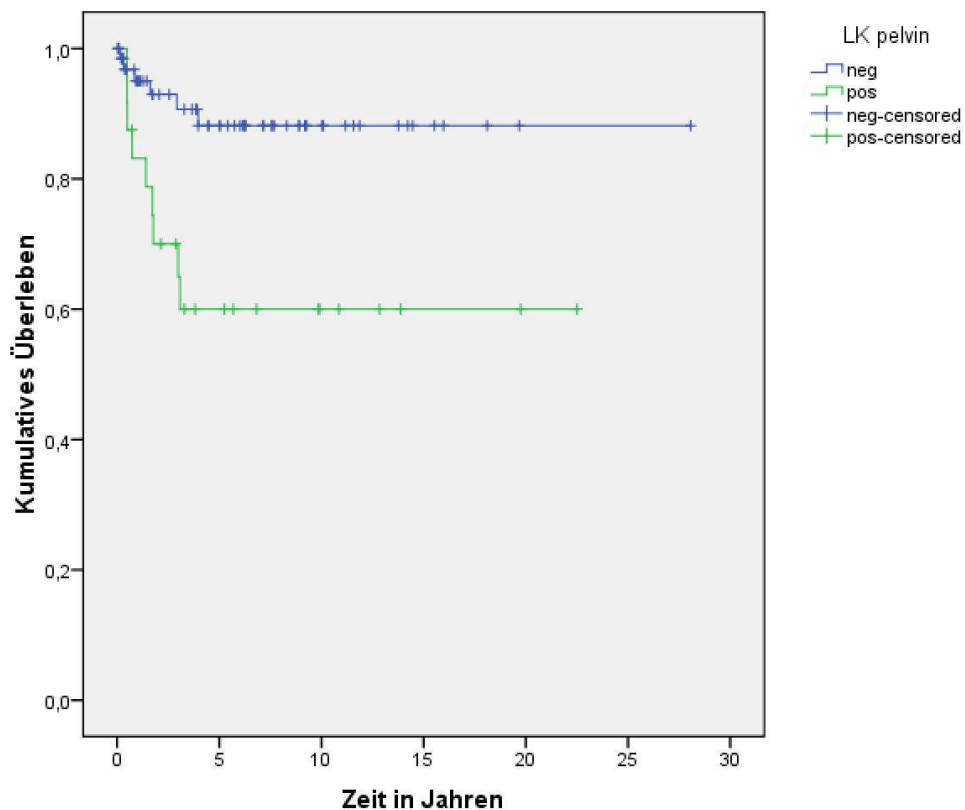


Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenstatus

4.10.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus

Ein paraaortaler Lymphknotenbefall ging mit einer Verschlechterung der Prognose einher. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (*Log Rank (Mantel-Cox)*): $p=0,845$). Allerdings wurde nur bei 23 von 241 Patientinnen ein paraaortaler Lymphknotenstatus erhoben.

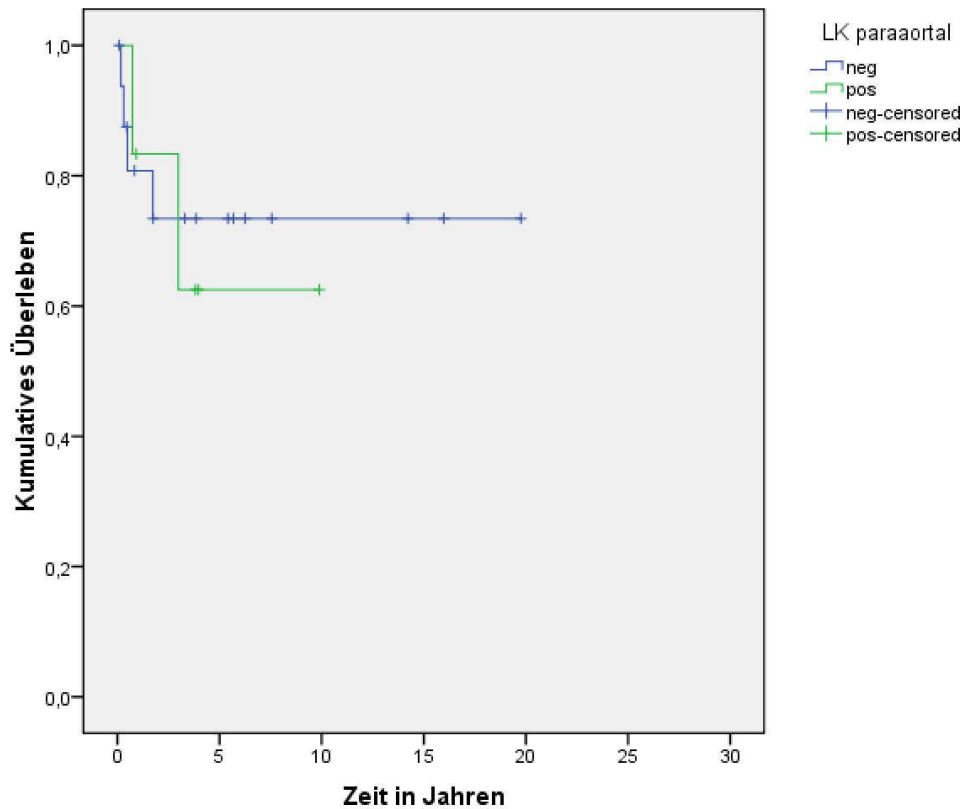


Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenstatus

4.10.7 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie

Eine zusätzliche perkutane Bestrahlung der Patientinnen führte zu keinem verbesserten Gesamtüberleben. Die Überlebensraten waren schlechter als ohne Bestrahlung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patientinnen, welche einer Strahlentherapie zugeführt worden waren, schon von vornherein aufgrund von negativen Prognosefaktoren eine schlechtere Prognose aufwiesen (*Log Rank (Mantel-Cox)*: $p=0,248$).

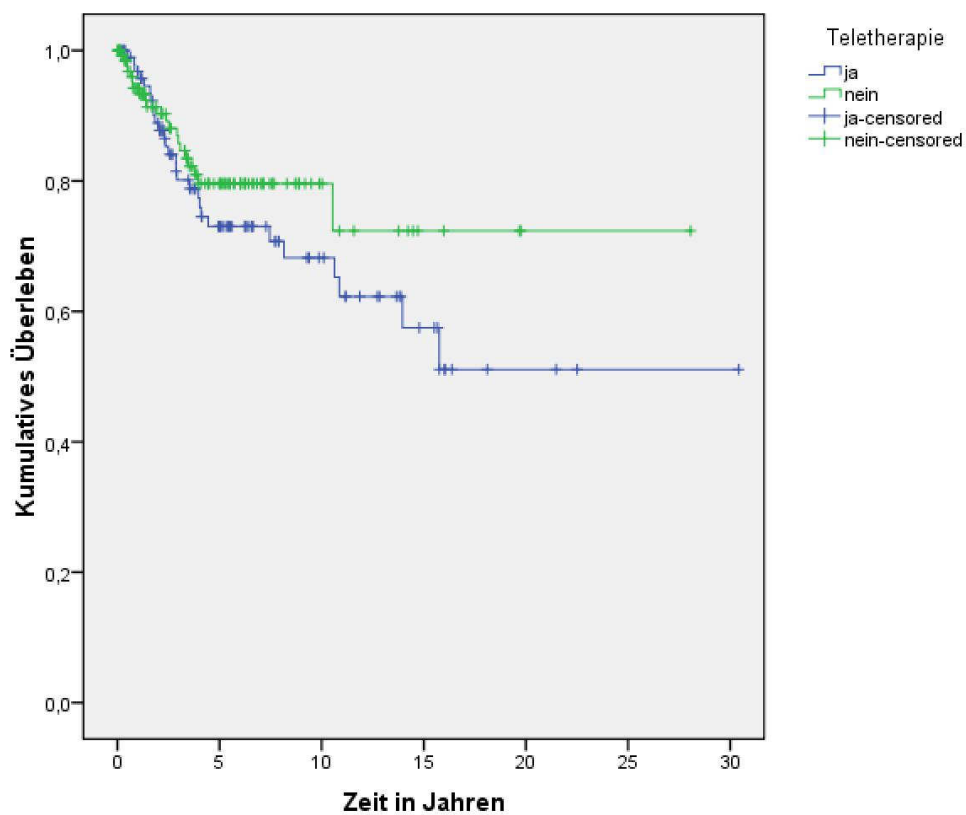


Abbildung 35: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten perkutanen Teletherapie

4.10.8 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie

Auch eine zusätzliche postoperative intravaginale Brachytherapie bewirkte keine verbesserten Überlebensraten (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,486$*).

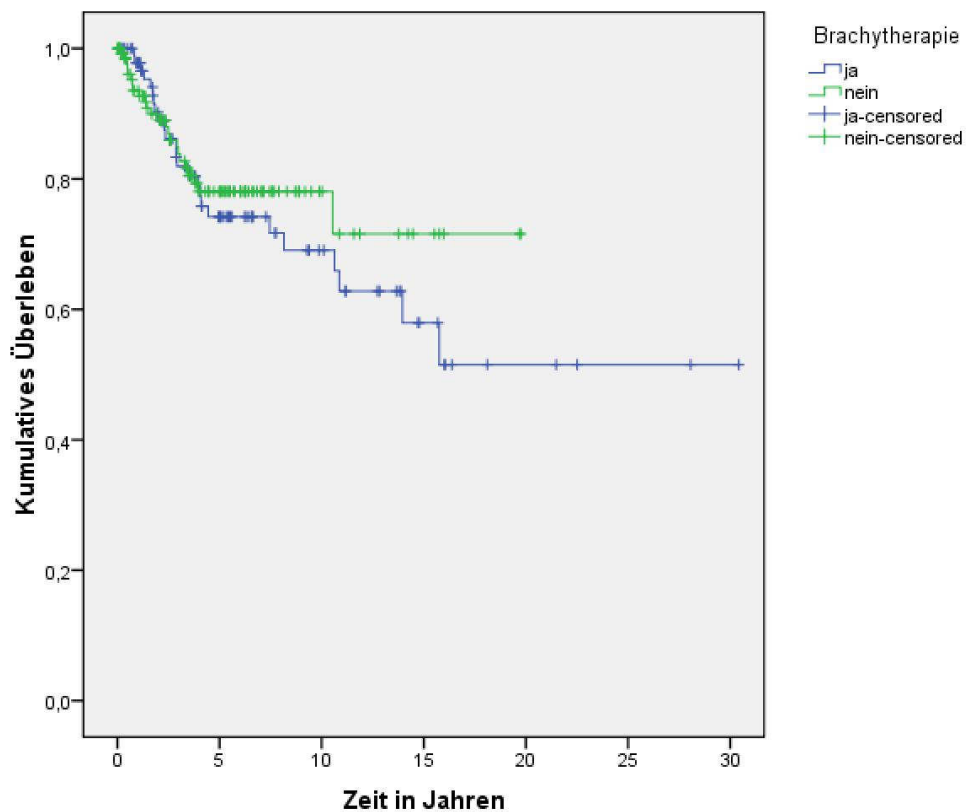


Abbildung 36: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie

4.10.9 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie

Die Durchführung einer zusätzlichen adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie führte zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens (Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,488$).

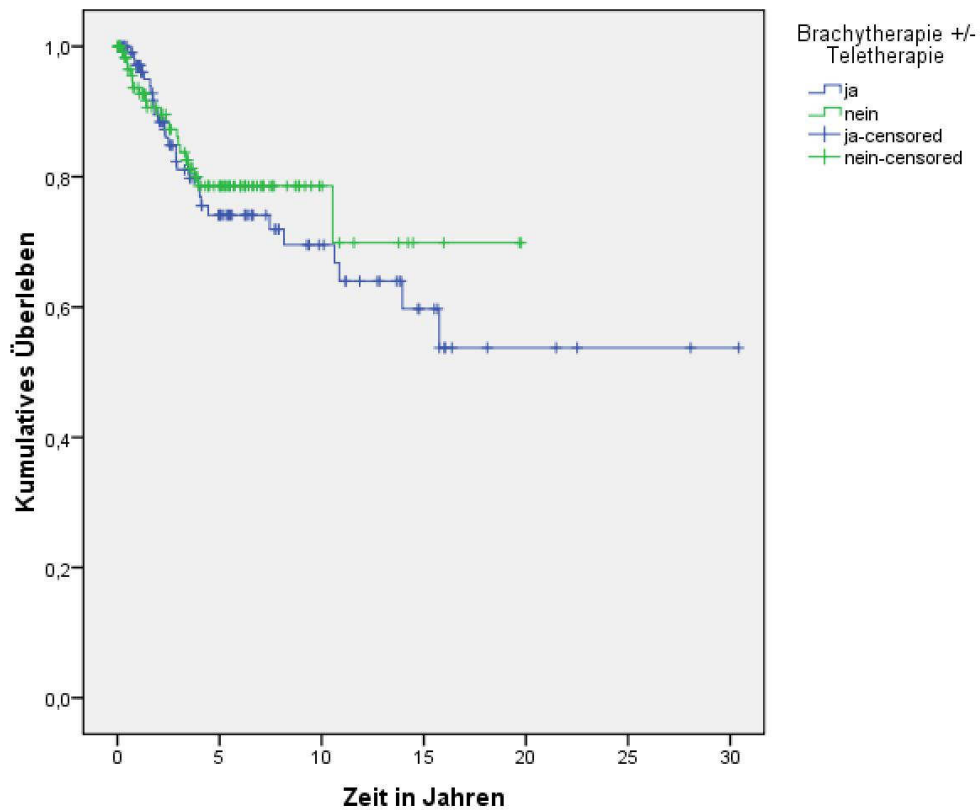


Abbildung 37: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten intravaginalen Brachytherapie +/- perkutanen Teletherapie

4.10.10 Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie konnte das Gesamtüberleben nicht verbessern (*Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,672$*).

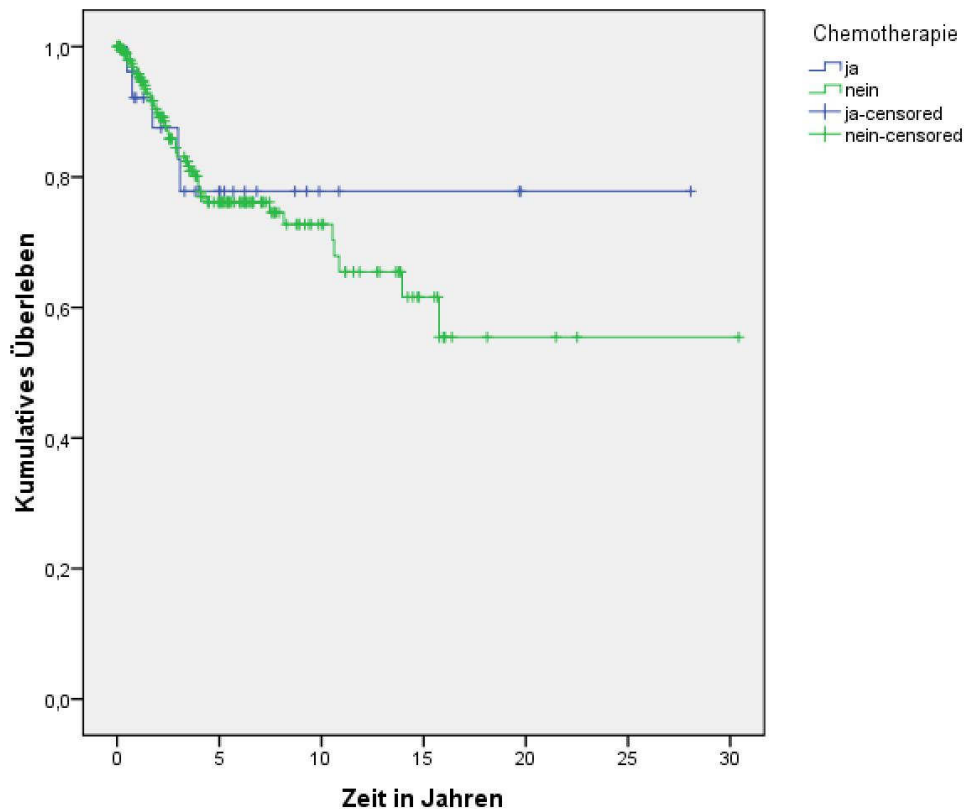


Abbildung 38: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

4.11 Raten an Lymphadenektomien, adjuvanten Radio- und Chemotherapien bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968 bis 2009

	Retroperitoneale Lymphadenektomie				Gesamt-Anzahl der Operationen
	Ja		Nein		
	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	
1965-1969	0	0	1	100	1
1970-1974	0	0	12	100	12
1975-1979	3	10	27	90	30
1980-1984	16	39	25	61	41
1985-1989	14	41	20	59	34
1990-1994	10	28	26	72	36
1995-1999	18	47	20	53	38
2000-2004	15	56	12	44	27
2005-2009	16	73	6	27	22

Tabelle 30: Lymphadenektomieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009

Generell stieg die Rate an pelvinen +/- paraaortalen Lymphadenektomien ab 1980 deutlich gegenüber dem Vorzeitraum an. Im letztbeobachteten Zeitraum zwischen 2005 und 2009 betrug die Lymphadenektomierate 73%.

	Adjuvante Brachytherapie +/-Teletherapie				Gesamt-Anzahl der Therapien
	Ja		Nein		
	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	
1965-1969	1	100	0	0	1
1970-1974	12	100	0	0	12
1975-1979	28	93	2	7	30
1980-1984	32	78	9	22	41
1985-1989	9	27	25	74	34
1990-1994	8	22	28	78	36
1995-1999	6	16	32	84	38
2000-2004	4	15	23	85	27
2005-2009	12	55	10	45	22

Tabelle 31: Radiotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009

Bei der adjuvanten Radiotherapie zeigte sich in den erstbeobachteten Zeiträumen bis 1984 ein häufiger Einsatz der Radiotherapie, der erst zuletzt (2005-2009) wieder durch die häufigere Anwendung der Brachytherapie zunahm.

	Adjuvante Chemotherapie				Gesamt-Anzahl der Therapien
	Ja		Nein		
	Anzahl der Patientinnen	%	Anzahl der Patientinnen	%	
1965-1969	0	0	1	100	1
1970-1974	0	0	12	100	12
1975-1979	1	3	29	97	30
1980-1984	0	0	41	100	41
1985-1989	6	18	28	82	34
1990-1994	3	8	33	92	36
1995-1999	5	13	33	87	38
2000-2004	6	22	21	78	27
2005-2009	5	23	17	74	22

Tabelle 32: Chemotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009

Die Anzahl der Fälle mit adjuvanter Chemotherapie war insgesamt klein. Somit lässt sich auch bei Betrachtung der verschiedenen Zeitintervalle kein deutlicher Trend herauslesen.

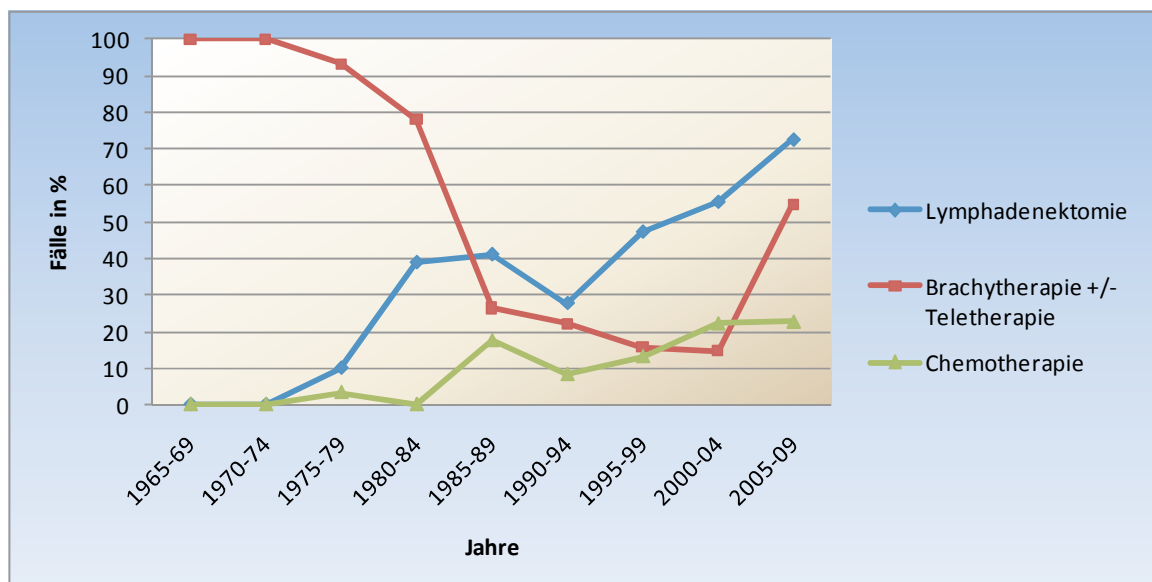


Abbildung 39: Lymphadenektomie-, Radiotherapie- und Chemotherapieraten bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion an der Univ. Frauenklinik Graz in den Jahren 1968-2009

5 Diskussion

In dieser Diplomarbeit wurde die Wertigkeit einer systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie und jener einer adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion anhand von 241 Patientinnen der Univ. Frauenklinik Graz retrospektiv über einen Zeitraum von insgesamt 41 Jahren untersucht.

Es stellten bei der univariaten Analyse das Tumorgrading (Differenzierungsgrad) ($p=0,001$), der pelvine Lymphknotenbefall ($p=0,005$) und der Lymphgefäßeinbruch ($p=0,030$) signifikante Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben dar.

Mit dem Gesamtüberleben waren in der univariaten Analyse lediglich das Tumorgrading ($p=0,012$) und der pelvine Lymphknotenbefall ($p=0,004$) signifikant assoziiert. Unsere Daten stehen im Einklang u.a. mit jenen von *Fujimoto et al.*, die anhand von 355 Patientinnen nachweisen konnten, dass der Lymphgefäßeinbruch, das Grading, die Tiefe der myometranen Invasion sowie der pelvine Lymphknotenbefall einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben [57]. In einer Studie von *Gemer et al.* an 699 Patientinnen im FIGO-Stadium I konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein Einbruch in das Lymphgefäßsystem die Prognose signifikant verschlechtert [58]. Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Lymphgefäßeinbruches kamen auch *Briët et al.* und *O'Brien et al.* [34,59].

In unserer Studie zeigten Frauen mit G3-Tumoren eine signifikant schlechtere Prognose als jene mit G1- und G2-Tumoren sowohl hinsichtlich des progressionsfreien ($p=0,001$; Abb. 21) als auch des Gesamtüberlebens ($p=0,012$; Abb. 31). In einer Studie von *Rasool et al.* konnte ebenfalls belegt werden, dass Frauen in den FIGO-Stadien Ib/Ic mit endometrioidem Endometriumkarzinom und einem G3-Grading eine erhöhte Neigung zu Rezidiven haben und dadurch schlechtere Überlebensraten aufweisen [60].

Retroperitoneale Lymphadenektomie

Generell wird eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie in den FIGO-Stadien IaG3, IbG3 und ab dem FIGO-Stadium Ic (mit jedem Grading) empfohlen [22].

Ein wesentlicher Nutzen der retroperitonealen Lymphadenektomie besteht darin, dass die Patientinnen durch ein komplettes operatives Staging genauer einem

FIGO-Stadium zugeteilt und die Prognose so besser eingeschätzt werden kann. Darauf basiert die Selektion für eine adjuvante Therapie, die ihrerseits signifikante Toxizität bewirken kann. Welchen Einfluss aber die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten auf das Überleben hat, ist bis dato ungeklärt [8].

Bisher sind zwei randomisierte Studien bei Patientinnen mit präoperativem FIGO-Stadium I durchgeführt worden. Jedoch konnte in keiner der beiden Studien ein verbessertes progressionsfreies bzw. ein verbessertes Gesamtüberleben verzeichnet werden [46,47].

Die erste große prospektive Multicenterstudie wurde von *Panici et al.* im Jahre 2008 publiziert. 514 Patientinnen im präoperativen FIGO-Stadium I wurden randomisiert und zwei Gruppen zugeteilt. In der einen Gruppe (n=250) wurde nur eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie durchgeführt, während die andere Gruppe (n=264) zusätzlich auch eine pelvine Lymphadenektomie erhielt. Insgesamt betrug die mediane Anzahl an entfernten pelvinen Lymphknoten 30 und reichte von 22 bis 42 Knoten. Mindestens 20 pelvine Lymphknoten mussten laut Studienprotokoll entfernt werden. Die zusätzliche Entfernung der paraaortalen Lymphknoten wurde dem Operateur freigestellt. Sieben von den 69 Patientinnen, bei denen auch eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt wurde, wiesen einen paraaortalen Befall auf. Die Mehrheit der Patientinnen in beiden Gruppen erhielt keine adjuvante Therapie (68,9% in der Lymphadenektomiegruppe und 64,8% in der Nicht-Lymphadenektomiegruppe). Wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt, war es meist eine adjuvante Radiotherapie. In der Lymphadenektomiegruppe erhielten 16,7% (44/264) eine Radiotherapie, 8,7% (23/264) eine Chemotherapie und 5,7% (15/264) beides. In der Nicht-Lymphadenektomiegruppe wurde bei 25,2% (63/250) der Patientinnen eine Radiotherapie und bei 5,6% (14/250) eine Chemotherapie verabreicht. 4,4% (11/250) bekamen beides. Die mediane Beobachtungszeit betrug 49 Monate. Insgesamt erlitten 13,0% (67/514) ein Rezidiv: 12,9% (34/264) in der Lymphadenektomiegruppe und 13,2% (33/250) in der Nicht-Lymphadenektomiegruppe. 10,3% (53/514) aller Patientinnen verstarben. Die 5-Jahresüberlebensraten für das progressionsfreie und für das Gesamtüberleben waren in beiden Gruppen ähnlich, nämlich 81,0% und 85,9% in der Lymphadenektomiegruppe vs. 81,7% und 90,0% in der Nicht-Lymphadenektomiegruppe [46].

Die zweite große randomisierte prospektive Multicenterstudie wurde von der ASTEC um *Kitchener et al.* durchgeführt. 704 Patientinnen im präoperativen FIGO-Stadium I wurden einer Lymphadenektomie unterzogen, während weitere 704 keine Lymphadenektomie erhielten. Die mediane Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten in der Lymphadenektomiegruppe betrug 12 (1-59). Nach der Operation wurden die Frauen abhängig von der Histologie und dem pelvinen Lymphknotenstatus für die weitere adjuvante Radiotherapie zusätzlich noch in drei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe beinhaltete Patientinnen im FIGO-Stadium I mit low-risk Tumoren (FIGO-Stadium IaG1/G2, IbG1/G2). In die zweite Gruppe wurden Frauen im FIGO-Stadium I mit intermediate-risk und high-risk Tumoren aufgenommen (FIGO-Stadium IaG3, IbG3, papillär-serös, klarzellig oder FIGO-Stadium Ic, IIa). Patientinnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung über das Corpus uteri hinaus (FIGO-Stadium IIb, IIIa, IIIb, IV) wurden der dritten Gruppe zugeteilt. Die Nachbeobachtung betrug 37 Monate. 191 Frauen (14%) verstarben, 88 in der Nicht-Lymphadenektomiegruppe und 103 in der Lymphadenektomiegruppe. Insgesamt traten bei 173 (12%) Patientinnen Rezidive auf: 75 (11%) in der Gruppe ohne Lymphadenektomie und 98 (14%) in der Lymphadenektomiegruppe. In beiden Gruppen traten am häufigsten distante Metastasen (53% und 54%) auf, gefolgt von Lokal-/Vaginalrezidiven (25% und 27%) und pelvinen Rezidiven (15% und 11%). Die 5-Jahresüberlebensraten für das progressionsfreie und für das Gesamtüberleben betrugen für die Lymphadenektomiegruppe 73% und 80% und für die Nicht-Lymphadenektomiegruppe 79% und 81% [47].

Die Durchführung einer **systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie** hatte auch in unserer retrospektiven Studie mit einem klar definierten Patientengut (postoperativ entsprechend der Histologie endometrioides Adenokarzinom mit tiefer myometraner Invasion) keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,412$; Abb. 19) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,210$; Abb. 29). Die 20-Jahresüberlebensrate betrug bei Durchführung einer retroperitonealen Lymphadenektomie für das progressionsfreie Überleben 49% und für das Gesamtüberleben 79%, während es ohne Lymphadenektomie 50% und 44% waren.

Adjuvante Radiotherapie

Die Durchführung einer **adjuvanten Radiotherapie** hatte in unserer Studie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,553$; Abb. 27) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,488$; Abb. 37).

Auch mehrere randomisierte Studien konnten lediglich auf die Reduktion der Lokalrezidivrate ohne Beeinflussung des Gesamtüberlebens hinweisen [51,52,53,54,55].

Die erste große randomisierte Studie bei 540 Patientinnen im klinischen FIGO-Stadium I wurde von *Aalders et al.* im Jahre 1980 publiziert. Alle Patientinnen erhielten nach der Operation (totale Hysterektomie + beidseitige Adnexektomie + Lymphadenektomie) eine intravaginale Brachytherapie. Danach erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt zusätzlich zur Brachytherapie noch eine pelvine Radiotherapie. Die andere Gruppe wurde lediglich weiter beobachtet. Die pelvine Radiotherapie senkte die Rate an Vaginal- und Beckenwandrezidiven signifikant (1,9% vs. 6,9%), Fernmetastasen traten jedoch häufiger in der externen Radiotherapiegruppe als in der Kontrollgruppe auf (9,9% vs. 5,4%). Die zusätzliche pelvine Radiotherapie führte zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der Kontrollgruppe (89% vs. 91%). Einen positiven Einfluss sowohl auf die Lokalrezidivrate als auch auf das Gesamtüberleben hatte die zusätzliche pelvine Radiotherapie nur bei der Subgruppe von Patientinnen mit G3-Tumoren und tiefer myometraner Invasion [51].

Eine weitere randomisierte Studie war die PORTEC-1-Studie von *Creutzberg et al.* 714 intermediate-risk Patientinnen (G1-Tumore mit tiefer myometraner Invasion, G2-Tumore mit jeglicher Invasion in das Myometrium, G3-Tumore mit einer myometranen Invasion < 50%) wurden einer totalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie ohne Lymphadenektomie unterzogen. Danach wurden die Frauen in zwei Gruppen randomisiert. Bei einer Gruppe erfolgte eine pelvine Teletherapie, während die andere Gruppe nur nachbeobachtet wurde. Nach einem medianen Follow-up von 52 Monaten betrug die 5-Jahresrezidivrate lokoregional in der Radiotherapiegruppe 4,2% und in der Kontrollgruppe 13,7%. Die 5-Jahresrate an Beckenwandrezidiven konnte durch die Teletherapie von 3,4% auf 0,7% und die der Vaginalrezidive von 3,8% auf 0,7% gesenkt werden. Distant Metastasen kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor (7,9% und 7,0%).

Die 5-Jahresgesamtüberlebensraten waren in beiden Gruppen ähnlich: 81% in der Radiotherapiegruppe und 85% in der Kontrollgruppe [52].

Die dritte wichtige Studie zur Wertigkeit der adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit einem mittleren Risiko ist die GOG-99-Studie von *Keys et al.* 485 Patientinnen der FIGO-Stadien Ib, Ic sowie dem FIGO-Stadium II (okkult) wurden nach der Operation, bei der auch eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt eine pelvine Teletherapie und die andere Gruppe wurde nachbeobachtet. Auch in dieser Studie konnten die Becken- und Vaginalrezidive von 8,9% auf 1,6% gesenkt werden. Durch eine zusätzliche Radiotherapie verbesserte sich das Gesamtüberleben jedoch nicht (4-Jahresüberlebensrate für die Radiotherapiegruppe 92% vs. 86% für die Kontrollgruppe) [53].

Eine neuere Studie zur adjuvanten Radiotherapie wurde 2009 von der ASTEC um *Blake et al.* publiziert. Auch hier wurde die zusätzliche pelvine Teletherapie mit der alleinigen Operation verglichen. 905 Patientinnen mit einem mittleren und hohen Risiko wurden nach der Operation, mit oder ohne Lymphadenektomie, in zwei Gruppen randomisiert. Ein mittleres Risiko wurde als endometrioider Subtyp, FIGO-Stadium IaG3, IbG3, FIGO-Stadium Ic und FIGO-Stadium IIa G1/G2 definiert. Ein hohes Risiko wurde als klarzelliger und serös-papillärer Subtyp, FIGO-Stadium IcG3, FIGO-Stadium IIaG3 und FIGO-Stadium IIb definiert. Die 5-Jahresrate an lokoregionalen Rezidiven konnte von 6,1% (Kontrollgruppe) auf 3,2% (Radiotherapiegruppe) gesenkt werden. Das Gesamtüberleben betrug nach fünf Jahren in beiden Gruppen 84%. Auch hier führte die zusätzliche pelvine Radiotherapie zu keinem verbesserten Gesamtüberleben [54].

Die PORTEC-2-Studie um *Nout et al.*, 2010 publiziert, verglich bei 427 intermediate-risk Patientinnen in den FIGO-Stadien I und IIa postoperativ die intravaginale Brachytherapie mit der pelvinen Radiotherapie. Die 5-Jahresrate für Scheidenrezidive betrug in der Brachytherapiegruppe 1,8% und in der externen Radiotherapiegruppe 1,6%. Die 5-Jahresrate an lokoregionalen Rezidiven lag bei 5,1% vs. 2,1%. Fernmetastasen traten in beiden Gruppen mit 8,3% vs. 5,7% etwa gleich häufig auf. Es wurden aber keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben (83% vs. 78%) oder im Gesamtüberleben (85% vs. 80%) beobachtet [55].

Adjuvante Chemotherapie

Die Durchführung einer **adjuvanten Chemotherapie** bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion konnte in unserer retrospektiven Studie weder das progressionsfreie ($p=0,912$; Abb. 28) noch das Gesamtüberleben ($p=0,672$; Abb. 38) verbessern. Es verwundert dies nicht, da bis dato nur eine randomisierte Studie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom im Stadium III und IV existiert, bei dem eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin einen Vorteil gegenüber der Radiotherapie ergeben hat [56].

Rezidive/Metastasen

Die **Rezidivrate** in der vorliegenden retrospektiven Studie war mit 28% hoch. Die Rezidive traten v.a. in Form von Fernmetastasen auf. Letztere waren am häufigsten in der Lunge (12 Patientinnen), dem Peritoneum (7 Patientinnen) und dem Skelettsystem (5 Patientinnen) zu finden (Tab. 21, Abb. 17).

Somit untermauern unsere Ergebnisse jene der PORTEC-1- und der PORTEC-2-Studie [52,55]. In drei weiteren Studien von *Hoekstra et al.*, *Rasool et al.* und *Watari et al.* traten Rezidive auch bevorzugt als Fernmetastasen auf [38,60,61].

Rezidive traten bei unseren Patientinnen v.a. innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach der Operation auf (Abb. 19). Die Prävalenz der Rezidive steht u.a. im Einklang mit jenen von *Long et al.*. In deren Studie an 134 Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und tiefer myometraner Invasion traten die meisten Rezidive ebenfalls in den ersten 12-36 Monaten nach der Primäroperation auf. Auch hier wiesen diese zu 90% eine distante Komponente auf [62].

Unsere klinische Studie weist mehrere methodische **Limitationen** auf: Es handelt sich um eine retrospektive Studie über einen sehr langen Zeitraum, in dem die operative und adjuvante Therapie einem starken Wandel unterzogen war (Abb. 39). So betrug z.B. die Lymphadenektomie rate in den Jahren zwischen 1985 und 1989 41% und lag damit deutlich höher als in den Jahren zwischen 1975 und 1979 mit 10% (Tab. 30).

Andererseits war es durch die **lange Beobachtungszeit** der einzelnen Patientinnen möglich, Langzeitüberlebenskurven nach 20 Jahren zu kreieren. Aus unserer Sicht existieren bislang für diese klar definierte Patientinnengruppe mit

hohem Rezidivrisiko keine Angaben zum Langzeit-Überleben nach 20 Jahren. Das progressionsfreie Überleben nach 20 Jahren betrug in unserer Studie für das Gesamtkollektiv 45% und das Gesamtüberleben 65%.

Besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass bei Patientinnen mit tiefer myometraner Invasion und positiven Lymphknoten die Rezidive/Metastasen innerhalb der ersten 2-3 Jahre aufgetreten sind und daher die 5-Jahresüberlebensrate für das progressionsfreie Überleben ident mit jener nach 20 Jahren war (48%, Tab. 23). Ähnlich verhielt es sich mit den Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren und nach 20 Jahren (62%, Tab. 27). Somit kann Patientinnen in der Nachsorge mitgeteilt werden, dass ihr Risiko, ein Rezidiv nach 5 Jahren zu erleiden, sehr gering sein dürfte. Dies könnte sich auch auf die Nachbetreuung von dieser Subgruppe von Patientinnen auswirken.

Literaturverzeichnis

- [1] Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, Hrsg. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 17., völlig überarbeitete Auflage. Berlin-New York: de Gruyter; 2003.
- [2] Fritsch H, Kühnel W. *Taschenatlas Anatomie Innere Organe*. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
- [3] Leonhardt H, Tillmann B, Töndury G, Zilles K, Hrsg. *Rauber/Kopsch Anatomie des Menschen. Band II. Innere Organe*. Stuttgart/New York: Thieme Verlag; 1987.
- [4] Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart/New York: Thieme Verlag; 2008.
- [5] Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba HC, Dohr G. *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*. Wien: Facultas; 2001.
- [6] Bucher O, Wartenberg H. *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 12., vollständig überarbeitete Auflage. Bern/Göttingen/Toronto/Seattle: Hans Huber Verlag; 1997.
- [7] <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>
(eingesehen am 18.02. 2010).
- [8] Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR, Hrsg. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2.Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
- [9] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225–249.
- [10] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
(eingesehen am 18.02. 2010).
- [11] Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Hrsg. *Die Gynäkologie*. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
- [12] Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. *Endometrial cancer*. Lancet. 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
- [13] Kitchener HC, Trimble EL; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Endometrial cancer state of the science meeting*. Int J Gynecol Cancer. 2009 Jan;19(1):134-40.
- [14] http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/gebraermutterkoerper/index.html
(eingesehen am 18.02. 2010).

- [15] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. *Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
- [16] Sorosky JI. *Endometrial cancer*. Obstet Gynecol. 2008 Feb;111(2 Pt 1):436-47.
- [17] Bokhman JV. *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol. 1983 Feb;15(1):10-7.
- [18] Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Hrsg. *Pathologie*. 3., völlig überarbeitete Auflage. München/Jena: Urban und Fischer; 2004.
- [19] Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007.
- [20] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer. 1985 Jul 15;56(2):403-12.
- [21] Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. *Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer. 2006 Feb 15;106(4):812-9.
- [22] Emons G, Hellriegel M, Hawighorst T. *Modern therapy concepts for endometrial cancer*. Pathologe. 2009 Jul;30(4):268-73.
- [23] Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1. Auflage. München Jena: Urban und Fischer; 2007.
- [24] Pecorelli S. *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.
- [25] Prat J. *Prognostic parameters of endometrial carcinoma*. Hum Pathol. 2004 Jun;35(6):649-62.
- [26] Abeler VM, Kjørstad KE. *Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population*. Cancer. 1991 Jun 15;67(12):3093-103.
- [27] Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. *Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer. 1996 Mar 15;77(6):1115-21.
- [28] American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer*. Obstet Gynecol. 2005 Aug;106(2):413-25.

- [29] Uharcek P. *Prognostic factors in endometrial carcinoma*. *Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):776-83.
- [30] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study*. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
- [31] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. *Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55-65.
- [32] Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. *Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study*. *Obstet Gynecol*. 1984 Jun;63(6):825-32.
- [33] Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim SM, Manolitsas T, Fowler JM. *Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer?* *Gynecol Oncol*. 2002 Dec;87(3):243-6.
- [34] Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW. *Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):799-804.
- [35] Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, Major AL. *Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis*. *Br J Cancer*. 2004 Aug 16;91(4):720-4.
- [36] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. *Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*. 2002 Jul;86(1):38-44.
- [37] Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. *Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination*. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):833-8.
- [38] Hoekstra AV, Kim RJ, Small W Jr, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, Schink JC, Lurain JR. *FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes*. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):273-8. Epub 2009 May 9.
- [39] Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, Seid PL. *The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients*. *Br J Cancer*. 2007 Sep 3;97(5):605-11. Epub 2007 Jul 31.

- [40] Noumoff JS, Menzin A, Mikuta J, Lusk EJ, Morgan M, LiVolsi VA. *The ability to evaluate prognostic variables on frozen section in hysterectomies performed for endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol. 1991 Sep;42(3):202-8.
- [41] Shim JU, Rose PG, Reale FR, Soto H, Tak WK, Hunter RE. *Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma*. Am J Obstet Gynecol. 1992 May;166(5):1335-8.
- [42] Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. *Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer*. BJOG. 2001 Aug;108(8):798-803.
- [43] Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. *Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma*. Gynecol Oncol. 1990 Apr;37(1):47-50.
- [44] Chan JK, Kapp DS. *Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer*. Lancet Oncol. 2007 Sep;8(9):831-41.
- [45] Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. *Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer*. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3668-75. Epub 2005 Feb 28.
- [46] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16. Epub 2008 Nov 25.
- [47] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16.
- [48] Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. *Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients*. Cancer. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
- [49] Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. *Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients*. Cancer. 2007 Jun 15;109(12):2454-60.

- [50] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging*. Gynecol Oncol. 2008 Apr;109(1):11-8. Epub 2008 Mar 4.
- [51] Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. *Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients*. Obstet Gynecol. 1980 Oct;56(4):419-27.
- [52] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. Lancet. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
- [53] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. *A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol. 2004 Mar;92(3):744-51.
- [54] ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. *Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis*. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):137-46. Epub 2008 Dec 16.
- [55] Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunnigen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. *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 Mar 6;375(9717):816-23.
- [56] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. *Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):36-44. Epub 2005 Dec 5.
- [57] Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, Nakamura A, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T. *Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence*. Gynecol Oncol. 2009 Feb;112(2):342-7. Epub 2008 Dec 4.

- [58] Gemer O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, Anteby E, Lavie O. *Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study*. Eur J Surg Oncol. 2007 Jun;33(5):644-7. Epub 2007 Feb 20.
- [59] O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. *Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality*. BJOG. 2009 Jun;116(7):991-4. Epub 2009 Apr 15.
- [60] Rasool N, Fader AN, Seamon L, Neubauer NL, Shahin FA, Alexander HA, Moore K, Moxley K, Secord AA, Kunos C, Rose PG, O'Malley DM. *Stage I, grade 3 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: an analysis of clinical outcomes and patterns of recurrence*. Gynecol Oncol. 2010 Jan;116(1):10-4. Epub 2009 Oct 28.
- [61] Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N. *Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer. 2009 Dec;19(9):1585-90.
- [62] Long K, Zhou Q, Gomez J, Alektiar K, Gardner G, Chi D, Hensley M, Barakat R, Abu-Rustum N. *Patterns of recurrence of stage IC endometrioid endometrial cancer*. Gynecol Oncol. 2010;116:79-80.

Lebenslauf

Persönliche Daten

<i>Name</i>	Sandra Sabine Begusch
<i>Wohnort</i>	St. Kanzian am Klopeiner See
<i>Geburtsdatum</i>	18.03. 1984
<i>Geburtsort</i>	Klagenfurt
<i>Staatsbürgerschaft</i>	Österreich
<i>Religionsbekenntnis</i>	römisch-katholisch
<i>Familienstand</i>	ledig
<i>Eltern</i>	Gerhard und Annemarie Begusch
<i>Geschwister</i>	Katrin Begusch

Schulbildung

<i>September 1990 - Juli 1994</i>	Volksschule St. Kanzian am Klopeiner See
<i>September 1994 - Juni 2002</i>	Alpen-Adria-Gymnasium Völkermarkt
<i>Juni 2002</i>	Reifeprüfung

Studium

<i>Oktober 2002</i>	Beginn des Studiums Humanmedizin
<i>September 2010</i>	Abschluss des Studiums Diplomarbeit „ <i>Endometriumkarzinom vom endometrioiden Typ mit tiefer myometraner Invasion – Stellenwert der Lymphadenektomie und der adjuvanten Radiotherapie</i> “ bei Herrn Univ. Prof. Dr. Edgar Petru

Famulaturen

<i>Juli 2004 4 Wochen</i>	Allgemeinchirurgie/Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt
<i>Juli 2005 2 Wochen</i>	Anästhesiologie/LKH Klagenfurt
<i>Juli 2005 2 Wochen</i>	Herz-Thorax und Gefäßchirurgie/LKH Klagenfurt

<i>September 2006</i> <i>3 Wochen</i>	Kinderchirurgie/LKH Klagenfurt
<i>Juli 2007</i> <i>2 Wochen</i>	Gynäkologie und Geburtshilfe/LKH Klagenfurt
<i>Juli/August 2007</i> <i>3 Wochen</i>	Innere Medizin/LKH Klagenfurt
<i>Februar/März 2008</i> <i>4 Wochen</i>	Traditionelle Chinesische Medizin und Akupunktur Wenzhou Medical College Volksrepublik China

Spezielle Studienmodule

<i>Dezember 2003/ Jänner 2004</i>	Klinisch-topographische Anatomie der Kopf-Hals Region
<i>Dezember 2004/ Jänner 2005</i>	Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
<i>März 2006</i>	Hypnose und erweiterte Kommunikation im ärztlichen Bereich
<i>Oktober 2006</i>	Reproduktionsmedizin 1: Grundlagen
<i>November 2006</i>	Medizinische Parasitologie

6. Studienjahr/Praktisches Jahr

<i>März/April 2008</i> <i>5 Wochen</i>	Allgemeinmedizin/Praxis Dr.med.univ. Dieter Schmidt
<i>April - Juni 2008</i> <i>10 Wochen</i>	Transplantationschirurgie/LKH Graz
<i>Dezember 2008/ Jänner 2009</i> <i>5 Wochen</i>	Gynäkologie/LKH Graz
<i>April - Juni 2009</i> <i>10 Wochen</i>	Innere Medizin/Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt

Persönliche Interessen

Sport (Skifahren, Laufen, Inlineskaten), Lesen, Reisen, Klarinette spielen