

Masterarbeit

**Neue Klassifikation, molekulare Marker und Therapie
des Endometriumkarzinoms – Auswertung der über
die Jahre 2019-24 am Institut für Pathologie des LKH
Hochsteiermark Standort Leoben befundeten Fälle**

eingereicht von

Prim. Dr.med.univ. Koppány Bonifác Bodó

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science (Continuing Education)

MSc (CE)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt im

Universitätslehrgang Medizinische Genetik

unter der Anleitung des Betreuers

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jochen Geigl

Graz, 02.11.2025

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. Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 02.11.2025, Bodó Koppány Bonifác, Prim. Dr. med. univ.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Assoz. Prof. Univ. Doz. Dr. Jochen Geigl, der mich während der Erstellung dieser Arbeit betreut hat.

Meiner Familie gilt mein tief empfundener Dank für ihre beständige Unterstützung und Geduld während der gesamten Zeit dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Silvia Engelbogen für ihre Hilfe und Unterstützung.

Abstrakt

Einleitung:

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Malignom des weiblichen kleinen Beckens. Ähnlich wie das Mamma- oder Ovarialkarzinom handelt es sich um ein östrogenabhängiges Karzinom. Es tritt überwiegend im Alter zwischen 65 und 75 Jahren auf und weist meist eine günstige Prognose auf. Die im Jahr 2013 eingeführte molekulare Klassifikation, welche vier molekulare Subtypen unterscheidet, ist mittlerweile für Therapie und Prognose unverzichtbar und wird in den Befunden des Instituts für Pathologie des LKH Hochsteiermark routinemäßig angewendet.

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der in Leoben erstellten pathologischen Befunde mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms, mit besonderem Augenmerk auf die molekulargenetisch definierte Klassifikation. Nach Kenntnis des Verfassers wurde eine derartige Analyse dieser Patientenkohorte bislang noch nicht durchgeführt.

Material und Methoden:

Die Untersuchung der Tumoren erfolgte am Institut für Pathologie in Leoben nach international etablierten histologischen und immunhistochemischen Methoden. Zusätzlich wurden die Proben im Diagnostik- und Forschungsinstitut der Medizinischen Universität Graz auf genetische Veränderungen in den Genen *POLE* und *TP53* untersucht.

Resultate:

In den Jahren 2019 bis 2024 wurden in Leoben insgesamt 234 Endometriumkarzinome diagnostiziert. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 67 Jahre. Entsprechend internationalen Vergleichsdaten waren etwa 80 % der Fälle endometrioid, 6,4 % serös, 5,5 % gemischt, 0,9 % klarzellig, 2,5 % un- bzw. dedifferenziert und 5,1 % Karzinosarkome.

Bei 58 Karzinomen wurde eine *POLE*-Mutationsanalyse durchgeführt. In allen bis auf einem dieser Fälle wurden alle drei Marker (MMR, p53 und *POLE*) analysiert. Die molekularen Gruppen zeigten für den ausgewerteten Zeitraum folgende Verteilung:

POLEmut: 3,5 %, MMRd: 28 %, p53abn: 15,8 %, NSMP: 42,1 % sowie mehrfach mutierte Tumoren: 10,5 %.

Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen eine gute Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Daten. Auffällig ist ein höherer Anteil an p53abn-Karzinomen im Vergleich zu einer internationalen Metaanalyse, was vermutlich auf regionale Unterschiede zurückzuführen ist. Aufgrund der geringen Zahl an POLEmut-Karzinomen (7 Fälle) ist ein direkter Vergleich mit Studien mit größeren Fallzahlen nur eingeschränkt möglich, dennoch lassen sich ähnliche Tendenzen wie in größeren Untersuchungen erkennen.

Die Gruppe der NSMP-Karzinome stellt eine molekulare Kategorie dar, bei der künftig weitere diagnostische, prognostische und therapeutische Marker – etwa Östrogenrezeptoren oder zusätzliche genetische Marker – identifiziert werden dürften. Eine Auswertung dieser Parameter sowie eine Analyse der Endometriumkarzinome zu einem späteren Zeitpunkt mit größerer Fallzahl könnten detailliertere Erkenntnisse liefern und Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Abstract

Introduction:

Endometrial carcinoma is the most common malignancy of the female pelvis. Similar to breast or ovarian carcinoma, it is an estrogen-driven cancer. It typically occurs between the ages of 65 and 75 and generally shows a favorable prognosis. The molecular classification defined in 2013, which distinguishes four molecular subgroups, has become essential for both therapy and prognosis and is applied in the pathology reports of the Institute of Pathology of the LKH Hochsteiermark. The topic of this study is the analysis of pathology reports from Leoben with the diagnosis of endometrial carcinoma, with particular emphasis on the newly established molecular-genetic classification. To the author's knowledge, such an analysis of this cohort has not yet been conducted.

Materials and Methods:

Tumor examination was carried out at the Institute of Pathology in Leoben using internationally established histological and immunohistochemical methods. In addition, samples were analyzed for genetic alterations in the POLE and TP53 genes at the Diagnostic and Research Institute of Pathology of the Medical University of Graz.

Results:

Between 2019 and 2024, 234 cases of endometrial carcinoma were diagnosed in Leoben. The average age was 67 years. In line with international data, approximately 80% of the carcinomas were endometrioid, 6.4% serous, 5.5% mixed, 0.9% clear cell, 2.5% undifferentiated or dedifferentiated, and 5.1% carcinosarcomas. For 58 carcinomas, POLE mutation analysis was performed. In all but one of these 58 cases, all three markers (MMR, p53, and POLE) were analyzed. The molecular subgroups showed the following distribution for the evaluated years: POLEmut: 3.5%, MMRd: 28%, p53abn: 15.8%, NSMP: 42.1%, and multiple mutations: 10.5%.

Discussion:

The results of this analysis are consistent with national and international data. A higher proportion of p53abn carcinomas was observed compared to international meta-analysis, which is likely due to regional differences. Due to the small number of POLEmut carcinomas (7 cases), a meaningful comparison with studies involving larger numbers of such cases is limited; however, similar trends to those reported in larger studies can be observed. The NSMP group represents a molecular category in which further diagnostic, prognostic, and therapeutic markers - such as estrogen receptors and other genetic markers - are expected to be identified in the future. Further evaluation of these markers, as well as a follow-up analysis of endometrial carcinomas with a larger case number, could provide more detailed data and serve as the subject of future studies.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Alter, Inzidenz, Lebenserwartung	1
1.2	Zielsetzung der Studie.....	2
1.3	Histologischer Aufbau des Endometriums.....	3
1.4	Ursachen und Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms	3
1.5	Hormonelle und medikamentöse Faktoren der Entstehung des Endometriumkarzinoms	4
1.6	Genetischer Tumorhintergrund.....	6
1.6.1	Östrogen-getriggerte genomische Veränderungen	7
1.6.2	Epigenetische Aspekte der Östrogenwirkung	8
1.6.3	Nicht genomische Aspekte der Östrogenwirkung	9
1.7	Klassifikation des Endometriumkarzinoms	15
1.7.1	Histologische Tumoreinteilung	15
1.7.2	Graduierung.....	27
1.7.3	TNM-Klassifikation	27
1.7.4	Risikostratifizierung und FIGO 2023	28
1.7.5	1.7.5. Typ I-, Typ II- Klassifikation (Bokhman-Klassifikation).....	31
1.7.6	Molekulare Klassifikation (TCGA-Projekt).....	32
1.7.7	ProMisE molekulare Klassifikation.....	38
2	Hereditäre Endometriumkarziome	42
3	Klinische Diagnostik.....	43
4	Therapie.....	44
5	Limitationen	48
6	Material und Methoden	48
7	Datenschutz.....	49
8	Auswertung der Daten der auf dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark Standort Leoben erstellten histopathologischen und molekularpathologischen Befunde von Endometriumkarzinomen in den Jahren 2019 bis 2024.....	50
8.1	Geschätzte Inzidenz und Mortalität anhand der ausgewerteten Daten in der Obersteiermark	50
8.2	Altersverteilung der Endometriumkarzinome und Sterblichkeit	51
8.3	Verteilung der histologischen Typen in der Leobener Kohorte	56
8.4	Graduierung sowie TNM- und FIGO-Klassifikation der Karzinome	57
8.4.1	Graduierung.....	57

8.4.2	pT-Stadium	58
8.4.3	FIGO-Stadium.....	59
8.4.4	Lymphknotenstatus.....	60
8.4.5	Lymphgefäßstatus	62
8.5	Östrogenrezeptoren	63
8.6	PTEN.....	65
8.7	Molekulare Gruppen (POLEmut, MMRd, p53abn, NSMP)	66
8.7.1	POLEmut Karzinome:.....	67
8.7.2	Mikrosatellitenstabilität, Mismatch-Repair-Proteine	70
8.7.3	p53abn.....	73
8.8	Metastasen, Rezidive und assoziierte Erkrankungen.....	76
8.9	Molekulare Gruppen in den einzelnen Jahren.....	79
9	Diskussion	85
9.1	Daten über Alter, Inzidenz und Überleben im Vergleich	85
9.2	Vergleich mit verschiedenen Studien	86
10	Fazit.....	98
11	Literatur:	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der genomischen und nicht genomischen Wirkungen des Östrogens.....	11
Tabelle 2: Histologische Verteilung der gemischten Karzinome	22
Tabelle 3: Verteilung der molekularen Gruppen innerhalb der gemischten Karzinome	22
Tabelle 4: Die häufigeren genetischen Veränderungen lt. WHO und in einer Arbeit von I. Espinosa et al. aus dem Jahr 2017 sowie die Ergebnisse der Leobener Kohorte bei einer geringen Anzahl an Karzinomen.	24
Tabelle 5: Graduierung der endometrioiden Karzinome	27
Tabelle 6: TNM-Klassifikation der Endometriumkarzinome	28
Tabelle 7: modifizierte FIGO-Stadien 2023 mit teilweiser Berücksichtigung der molekularen Gruppen.....	30
Tabelle 8: Risikogruppen für Rezidiv bei den FIGO I und II Karzinomen.....	31
Tabelle 9: Zusammenfassung der molekularen Gruppen mit Ergänzung einzelner molekulargenetischen Alterationen.....	40
Tabelle 10: Die epidemiologischen Daten wurden mit den aus der Datenbank des Krankenhauses zur Verfügung stehenden Daten erstellt und sind wegen der wahrscheinlichen Unvollständigkeit der Todesfälle für die Punkte Inzidenz, Mortalität und Letalität ungenau	51
Tabelle 11: Molekulare Gruppen der Karzinome der verstorbenen Patientinnen..	54
Tabelle 12: Anteil Verstorbener innerhalb der FIGO-Gruppen	55
Tabelle 13: Aufschlüsselung nach G/p53/MSI und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen	55
Tabelle 14: Aufschlüsselung nach POLE/pT und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen	55
Tabelle 15: Aufschlüsselung nach FIGO-Stadium und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen	56
Tabelle 16: In den Jahren 2019 – 2024 auf dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark diagnostizierte Endometriumkarzinome	57
Tabelle 17: Graduierung der Karzinome mit Angabe des Tumortyps.....	58
Tabelle 18: pT-Stadien nach Tumortyp	59

Tabelle 19: Verteilung des Lymphknotenstatus insgesamt und unter den Karzinomtypen	60
Tabelle 20: Verteilung des Lymphknotenstatus je nach Karzinomtyp	61
Tabelle 21: Verteilung des G-Status und Östrogenstatus innerhalb des Lymphknotenstatus	61
Tabelle 22: pN-Status und molekulare Gruppen.....	61
Tabelle 23: Verteilung von L-Stadium je nach Karzinomtyp.....	62
Tabelle 24: Verteilung der Karzinomtypen je nach Lymphgefäßstatus	62
Tabelle 25: Vergleich des Lymphgefäßstatus mit der Graduierung der Karzinome	62
Tabelle 26: Östrogenrezeptorpositivität/-negativität und Karzinomtypen und die gesamte prozentuelle Verteilung	64
Tabelle 27: Verteilung der ER-Positivität und -Negativität bei endometrioiden Karzinomen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad.	65
Tabelle 28: PTEN-Ausfall bei den endometrioiden Karzinomen und Differenzierungsgrad.	66
Tabelle 29: Liste der auf POLE-Mutationen untersuchten Fälle (58 insgesamt) mit den Ergebnissen und Mutationen.....	68
Tabelle 30: Vergleich der Daten mit der Metaanalyse von A. S. Jumaah et al., 2020	69
Tabelle 31: Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse der Mismatch-Repair-Proteine.....	71
Tabelle 32: MMRd-Karzinome im Vergleich mit dem FIGO-Stadium	72
Tabelle 33: Verteilung der Karzinome je nach Mismatch-Repair-Protein-Defizienz und FIGO-Stadium.	72
Tabelle 34: MMRd- und MSS-Karzinome und das pT-Stadium	73
Tabelle 35: Graduierung der MSI/MSS-Karzinome.....	73
Tabelle 36: Vergleich der verschiedenen Proteinausfallmuster mit Anteil der Verstorbenen	73
Tabelle 37: Graduierung und pT-Stadien der p53abn-Karzinome.....	75
Tabelle 38: Metastasen und Rezidive	76
Tabelle 39: Zusätzliche maligne Erkrankungen.	76
Tabelle 40: Zusätzlich diagnostizierte Karzinome.....	78
Tabelle 41: Bis 2025 diagnostizierte zusätzliche gutartige Tumore	78

Tabelle 42: Bis 2025 zusätzlich diagnostizierte nicht neoplastische Erkrankungen	79
Tabelle 43: Untersuchungen im Jahr 2019.	80
Tabelle 44: Ergebnisse aus dem Jahr 2020	81
Tabelle 45: Karzinome im Jahr 2021	81
Tabelle 46: Karzinome aus dem Jahr 2022	82
Tabelle 47: Molekulare Gruppen im Jahr 2023	82
Tabelle 48: Molekulare Gruppen aus 2024	83
Tabelle 49: Karzinome, bei denen in den Jahren 2021-24 alle drei Marker entweder genetisch (POLE, p53) oder immunhistochemisch (p53, MSI) untersucht wurden	83
Tabelle 50: Zusammenfassendes Ergebnis der molekularen Gruppen in den Jahren 2021-24	83
Tabelle 51: Immunhistochemisch detektierter MLH1-Ausfall mit Nachweis von Hypermethylierung des Promotors des MLH1-Gens in den Jahren 2019-24.	84
Tabelle 52: FIGO-Stadium der Tumore im Vergleich mit den molekularen Gruppen	84
Tabelle 53: Vergleich der in Leoben erhobenen Daten mit internationalen Studien hinsichtlich der Verteilung der molekularen Gruppen beim Endometriumkarzinom	86
Tabelle 54: Tabelle aus der Arbeit von D. Arciuolo et al. 2022	87
Tabelle 55: Ergebnisse von Leoben	87
Tabelle 56: Vergleich mit der Studie von Kommos et al. aus 2018..	88
Tabelle 57: Tabelle mit den Daten der Übersichtarbeit von A. Leon-Castillo, 2023.	90
Tabelle 58: Anteile ER-positiver und -negativer Karzinome in den molekularen Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus dem Jahr 2025	93
Tabelle 59: Graduierung und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025..	94
Tabelle 60: FIGO und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025.....	95
Tabelle 61: Invasionstiefe des Myometriums und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025.....	96

Tabelle 62: Lymphgefäßeinbrüche und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025.....	97
Tabelle 63: Lymphknotenbefall und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PI3K/Akt-Signalweg mit dem Gegenspieler PTEN aus DockChek Flexikon, abgerufen 10.09.2025 (R. Dölken et al., 2025)	12
Abbildung 2: Abbildung aus "Manual der gynäkologischen Onkologie", Stand 2025, Arbeitsgemeinschaft der Gynäkologischen Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	41
Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in den Jahren 2019-2024	52
Abbildung 4: Anteil Verstorbener innerhalb der molekularen Gruppen..	54
Abbildung 5: Verteilung Verstorbener innerhalb der histologischen Gruppen.....	54
Abbildung 6: Gesamtzahl der Patientinnen und Anteil der Verstorbenen	56
Abbildung 7: Darstellung der Verteilung der Karzinomtypen aus den Jahren 2019-24 diagnostiziert am Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark	57
Abbildung 8: Verteilung der Differenzierungsgrade nach Tumortyp.....	58
Abbildung 9: Verteilung der FIGO-Stadien	60
Abbildung 10: Darstellung der molekularen Gruppen und des Anteiles der Karzinome mit L1-Status	63
Abbildung 11: Prozentuelle Darstellung der Anteil der Karzinome mit Lymphgefäßeinbrüchen in den molekularen Untergruppen des Endometriumkarzinoms.....	63
Abbildung 12: Entwicklung der POLE-Untersuchungen in den letzten vier Jahren	67
Abbildung 13: Darstellung der untersuchten Fälle und der Ergebnisse der immunhistochemischen Mikrosatellitenanalyse	71
Abbildung 14: Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen auf Mikrosatelliten	72
Abbildung 15: Verteilung des pT-Stadiums bei den MMRd-Karzinomen	73
Abbildung 16: Bestimmung von TP53-Gen-Mutationen im Laufe der Jahre.....	74
Abbildung 17: p53 und Tumortyp.....	75

Abkürzungen:

Abkürzung	Bedeutung
------------------	------------------

AGO-Austria	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Österreich
--------------------	---

CNL	copy number low
------------	-----------------

CNH	copy number high
------------	------------------

DNA	Desoxyribonukleinsäure
------------	------------------------

endom.	endometrioid
---------------	--------------

ER	Östrogenrezeptor
-----------	------------------

ERE	estrogen response element
------------	---------------------------

ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
-------------	---

ESP	European Society of Pathology
------------	-------------------------------

ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
--------------	--

FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique / Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe
-------------	--

gem.	gemischt
-------------	----------

GPER	G-Protein gekoppelter Östrogenrezeptor
-------------	--

Karzinomark., KS	Karzinomarkom
-----------------------------	---------------

KAGes	Krankenanstalten-Gesellschaft Steiermark
--------------	--

klarz.	klarzellig
---------------	------------

LKH	Landeskrankenhaus
------------	-------------------

MEDOCS	Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationssystem
---------------	--

Abkürzung	Bedeutung
MLH1	MutL Homolog 1: zentrales DNA-Reparaturgen des Mismatch-Repair-Systems (MMR)
MMR	Mismatch-Repair-Protein
MMRd	Mismatch-Repair-Protein-deficient
MSH2	MutS Homolog 2: zentrales DNA-Reparaturgen des Mismatch-Repair-Systems (MMR)
MSH6	MutS Homolog 6: zentrales DNA-Reparaturgen des Mismatch-Repair-Systems (MMR)
MSI	mikrosatelliteninstabil
MSS	mikrosatellitenstabil
mut.	mutiert
n.b.	nicht bestimmt
NR-Koregulatoren	nuclear response coregulators
NSMP	no special molecular profile, kein spezifisches molekulares Profil
P53abn	p53-abnormal; abnorme Expression oder Mutation des <i>TP53</i> -Gens
pMMR	Mismatch-Repair-Protein-proficient
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2: zentrales DNA-Reparaturgen des Mismatch-Repair-Systems (MMR)
POLEmut	POLE-mutiertes Karzinom (in der Exonuklease-Domäne des <i>POLE</i> -Gens)

Abkürzung	Bedeutung
ProMiSe	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer / Proaktives molekulares System zur Risikoklassifizierung von Endometriumkarzinomen
SWI/SNF-Komplex	SWItch/Sucrose NonFermentable-Komplex, chromatin- remodellierender Proteinkomplex
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor/Lymphknoten/Metastasierung-Klassifikation der malignen Tumore
Verst.	Verstorbene
WHO	Weltgesundheitsorganisation
wt	Wildtyp
un/dedi	un-, dedifferenziert
insges.	insgesamt

Liste der Gene:

Gen	Bezeichnung / Funktion	Lokalisation
AKT	AKT serine/threonine kinase 1	14q32.33
ARID1A	AT-rich interaction domain 1A	1p36
BRCA1,2	Breast Cancer gene 1, 2	17q21 (BRCA1), 13q12.3 (BRCA2)
CTNNB1	catenin (cadherin-associated protein), beta 1-Gen	3p22.1

Gen	Bezeichnung / Funktion	Lokalisation
EGFR	epidermal growth factor, epidermaler Wachstumsfaktor	7p11.2
ESR1	Östrogenrezeptor 1 (ER α)-Gen	6p25.1
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3	4p16.3
Her2neu	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor	17q12
KAT8	Klysine acetyltransferase 8-Gen	16q22.3
MLH1	mutL homolog 1	3p22.2
MSH2	MutS Homolog 2	2p21–p16.3
MSH6	MutS Homolog 6	2p16.3
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate Kinase Catalytic Subunit Alpha	3-3q26.32
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	7p22.1
POLE	Polymerase ϵ (epsilon)	12q24.33
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog	10q23.3
Raf	C-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	3p25.2
RAS	Rat sarcoma (KRAS, HRAS, NRAS)	12p12.1 (KRAS), 11p (HRAS), 1p13.2 (NRAS)
TP53	tumor protein p53	17p13.1

1 Einleitung

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste bösartige Erkrankung des weiblichen Genitaltraktes in den Industrieländern. Es macht ca. 80% der bösartigen Erkrankungen des kleinen Beckens bei der Frau aus. Weltweit handelt es sich beim Endometriumkarzinom um das 6. häufigste Karzinom der Frau mit 417.000 neuen Erkrankungen und 97.000 Todesfällen im Jahr 2020 (N. Concin et al., 2025). Damit macht das Endometriumkarzinom 1,9% der Todesfälle wegen einer Krebserkrankung unter den Frauen weltweit aus.

1.1 Alter, Inzidenz, Lebenserwartung

Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms steigt aufgrund mehrerer Faktoren, insbesondere durch das zunehmende Alter der Bevölkerung sowie die steigende Prävalenz von Adipositas. In Europa wurden im Jahr 2022 rund 125.000 neue Fälle und 30.272 Todesfälle verzeichnet. Das Land mit der höchsten Inzidenz sind die USA mit über 60.000 Fällen jährlich. Die Erkrankungsrate unterscheidet sich deutlich zwischen den einzelnen Ländern und zeigt erhebliche regionale Unterschiede zwischen Gebieten mit hoher und niedriger Inzidenz.

Das Erkrankungsalter liegt überwiegend zwischen 70 und 84 Jahren, im Durchschnitt bei 68 Jahren (S3-Leitlinien, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), 2024).

In Österreich macht das Endometriumkarzinom 5 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in Österreich etwa 75 %. Zwischen 1995 und 2014 konnte sie von 73,3 % auf 74,0 % gesteigert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in den Jahren 1995–1999 bei 77,8 % und stieg in den Jahren 2015–2019 auf 78,9 %. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug im Jahr 2021 83,3 %. Im Jahr 2023 lebten 90,3 % der Frauen, bei denen die Diagnose Endometriumkarzinom ein Jahr zuvor gestellt worden war.

Zwischen 2021 und 2023 wurden in Österreich durchschnittlich 1.080 Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert. Die Krebsinzidenz betrug in diesem Zeitraum laut Statistik Austria 21,4 pro 100.000 Einwohner. In der Steiermark lag die Inzidenz mit 23,6 pro 100.000 Einwohner (173,3 Neuerkrankungen) etwas

höher. Österreichweit nahm die Inzidenz – entgegen dem internationalen Trend – von 1983 bis 2023 ab (von 26,8/100.000 auf 21,6/100.000). Die niedrigsten Werte wurden 2015 (19,6) und 2016 (19,5) verzeichnet; seither zeigt sich ein leichter Anstieg.

In den Jahren 2021–2023 waren 70,1 % der Karzinome (757,3 Patientinnen) bei Diagnosestellung lokalisiert, also im Anfangsstadium. 10,9 % wiesen eine regionale Ausbreitung auf (118 Fälle), 4,8 % waren disseminiert, also bereits fortgeschritten (51,7 Fälle). Bei 2,1 % wurde die Erkrankung erst post mortem festgestellt (22,7 Fälle), und bei 12,1 % war das Stadium unbekannt (130,3 Fälle).

Die Krebsmortalität des Endometriumkarzinoms betrug in den Jahren 2021–2023 insgesamt 195,3 Fälle. Berechnet auf 100.000 Einwohner ergibt sich eine Mortalitätsrate von 3,6. In der Steiermark liegt sie bei 4,6; es wurden hier in diesem Zeitraum 37 Todesfälle aufgrund eines Endometriumkarzinoms registriert. Innerhalb der österreichischen Bundesländer weist nur Oberösterreich eine etwas höhere Mortalitätsrate auf.

Im Jahr 2022 verstarben 208 Frauen an einem Endometriumkarzinom in Österreich. Damit war der Krebs des Gebärmutterkörpers für 2,1 % aller weiblichen Krebstodesfälle verantwortlich. Die altersstandardisierte Rate betrug 20,5 pro 100.000 Frauen bei den Neuerkrankungen und 3,9 bei der Sterblichkeit. Am Jahresende 2022 lebten 14.632 Frauen mit der Diagnose Gebärmutterkörperkarzinom. Bei mehr als der Hälfte dieser Frauen (7.834) war die Diagnose bereits vor zehn oder mehr Jahren gestellt worden. Zum Stichtag 31.12.2023 lag die Prävalenz laut Statistik Austria bei 15.078. Darunter befanden sich 7.878 Patientinnen, bei denen die Erkrankung seit mindestens zehn Jahren bekannt war (Quelle: Statistik Austria, 2025).

1.2 Zielsetzung der Studie

In dieser Arbeit werden die Endometriumkarzinome, die am Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark Standort Leoben in den Jahren 2019 bis einschließlich 2024 diagnostiziert wurden, analysiert. Es wird ein Vergleich mit nationalen und internationalen Daten versucht. Besonderes Augenmerk liegt auf den 2013 definierten molekularen Subgruppen des Karzinoms, wie sie im Rahmen des The Cancer Genome Atlas (TCGA) Projekts vorgeschlagen wurden. Es wird unter die

Lupe genommen, wie die neue molekulargenetische Analyse in die Routinediagnostik übernommen wurde und welche statistischen Ergebnisse in der Leobener Kohorte auch im Vergleich mit internationalen Studien vorliegen. Nach meinem Wissen wurde bisher keine solche, auf die Befunde des Leobener Institutes für Pathologie bezogene Analyse durchgeführt.

Es wird zum Schluss auch ein Blick auf begleitende Erkrankungen geworfen, um eventuelle pathologische Konstellationen zu dokumentieren.

1.3 Histologischer Aufbau des Endometriums

Das Endometrium ist die Schleimhaut der Gebärmutter, die die Cavitas uteri auskleidet und dem Myometrium anliegt. Es besteht aus einem zellreichen, faserarmen mesenchym-ähnlichen Stroma und aus langgezogenen tubulären Drüsen mit einschichtigem hochprismatischem Epithel, das die Oberfläche auch überzieht. Das Endometrium wird in zwei Schichten unterteilt, in das Stratum functionale und das Str. basale. Das Endometrium zeigt funktionelle Veränderungen entsprechend der bis zur Menopause zyklischen hormonellen Steuerung. Das Stratum functionale wird hormongesteuert aufgebaut und abgestoßen und ändert somit seine Höhe. Ein Zustand, der das Entstehen von Neoplasien vor der Menopause limitiert. Nach der Menopause wird das Endometrium atroph, aber es kann wiederum hormonell gesteuert eine unregelmäßige Proliferation auftreten. Es können sich Polypen, Hyperplasien oder auch Neoplasien entwickeln. Die Hormone können endogen entstehen, oft auch im viszeralen Fettgewebe, oder extern zugeführt werden. Der Einfluss von weiblichen Hormonen spielt in der Tumorentstehung eine wichtige Rolle und ist Gegenstand er Forschung seit längerem.

1.4 Ursachen und Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms

Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Entstehens eines Gebärmutterkörperschleimhautkrebses erhöhen sind:

- Östrogengabe ohne Gestagene
- verstärkte interne Östrogenbildung, wie östrogenproduzierende Tumore, Übergewicht
- Präparate mit östrogenähnlicher Wirkung: Tamoxifen
- Nullparität, Infertilität

- Diabetes mellitus
- Menstruationsfaktoren (frühe Menarche, späte Menopause, multizystisches Ovarsyndrom)
- Lynch-Syndrom.

Risikosenkende Faktoren sind:

- Rauchen
- Antikonzeptiva (Kombinationspräparate)
- Multiparität
- gesunder Lebensstil.

1.5 Hormonelle und medikamentöse Faktoren der Entstehung des Endometriumkarzinoms

Dass die Schleimhaut des Uterus einer hormonellen Steuerung unterliegt, ist bereits länger bekannt. Die Isolierung von Östrogen ist dem deutschen Chemiker Adolf Butenandt im Jahre 1929 das erste Mal gelungen (A. Butenandt, 1929). Mit der Isolierung konnten die Effekte auf die Schleimhaut geprüft und erklärt werden und es konnte die proliferative Wirkung des Östrogens auf die Schleimhaut gezeigt werden. Der Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und der Sexualhormone war in den darauffolgenden Jahren und Jahrzehnten Thema der Forschung. S.B. Gusberg bezieht sich in seiner im Jahr 1947 erschienenen Arbeit auf Publikationen (Jobe 1935; Taylor, 1938; Allen, 1938), die bereits vor dem Krieg erschienen sind und sich mit dem Thema beschäftigen (S.B. Gusberg, 1947). Über Tierversuche erlangten die damaligen Autoren Erkenntnisse über das Thema und den Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und der Sexualhormone. In den 1950ern als die Kontrazeption mit Hormonpräparaten begonnen hat, war der Zusammenhang somit nicht vollkommen neu. Die dadurch ausgelöste erhöhte Karzinominzidenz lenkte schließlich die Aufmerksamkeit der allgemeinen Öffentlichkeit auf das Thema, und das Wissen über die Karzinom-triggernde Wirkung des Östrogens war nicht mehr nur in Fachkreisen bekannt. Folglich sind damals mehrere Publikationen mit dem Thema erschienen (N.S. Weiss, 1976; H. Jick et al. 1980). Die Präparate in der Anfangszeit der oralen Kontrazeption hatten im Gegensatz zu den neueren Präparaten keinen Progesteronanteil. Das Wissen über die antagonistische proliferationshemmende Wirkung von Progesteron bewirkte den Einsatz von Kombinationspräparaten und es konnte später die

karzinogene Nebenwirkung der medikamentösen Kontrazeption gesenkt werden (R.D. Gambrell jr., 1986).

Auf den statistischen Daten fußend wurde festgestellt, dass es sich in der Zeit der ersten hormonellen oralen Kontrazeptiva um die bis dorthin größte iatrogene Karzinomepidemie in den USA handelte. Durch die Modulation der Präparate ist später die Inzidenz des Endometriumkarzinoms wieder zurückgegangen. Dieser Umstand unterstützt nochmalig die These der Östrogenabhängigkeit der Tumorentstehung der Schleimhaut der Gebärmutter.

Das für die antihormonelle Therapie des Mammakarzinoms entwickelte Medikament Tamoxifen ist ein weiteres Beispiel für die iatrogene Karzinogenese. Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator und hemmt das Wachstum von östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen. Auf das Endometrium wirkt es aber wie Östrogen und die Tamoxifengabe erhöht das Risiko der Karzinomentstehung (Fornander et al., 1989; R.R. Barakat, 1995).

Zur Proliferationssteigerung der Schleimhautzellen kommt aber nicht nur durch extern zugeführte, sondern auch durch intern vermehrt produzierte Hormone. Die Faktoren, die die vermehrte Hormonproduktion begünstigen, wie Adipositas, hormonbildende Tumore oder Leberinsuffizienz mit vermindertem Östrogenabbau konnten ebenso als Risikofaktoren für die Entstehung der Endometriumkarzinome verifiziert werden. M.A. Onstad et al. kommen in einer Publikation von 2016 zu dem Schluss, dass bei etwa 57% der Patientinnen das Endometriumkarzinom Folge vom Übergewicht ist. Es wird darauf hingewiesen, dass das Risiko der Karzinomentstehung vom Ausmaß des Übergewichtes abhängt. Eine Erhöhung des BMI um 5 Einheiten bedeutet nach der Schätzung des American Institute for Cancer Research eine Zunahme des Risikos um 50%. Übergewicht bedeutet aber nicht nur ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der Krankheit, sondern scheint eine schlechtere Prognose des Karzinoms zur Folge zu haben.

Nach der Menopause wird die Östrogenbildung in den Ovarien verringert und die Östrogenbildung verlagert sich auf das viszerale Fettgewebe. Das im viszeralen Fettgewebe gebildete Enzym Aromatase wandelt Androgene in Östrogen um. Mit Zunahme des viszeralen Fettgewebes wird die Östrogenbildung gesteigert. Andererseits kommt es bei vermehrter Fetteinlagerung und Adipositas wie auch bei

Typ II - Diabetes mellitus zu vermehrter Insulin- und Insulin Growth Factor 1 (IGF1) - Bildung und zur Hyperglykämie. Endometriumzellen besitzen Rezeptoren für Insulin und für IGF1 und es kommt durch Insulin und IGF1 zur erhöhten Endometriumproliferation. Vor der Menopause zeigt sich eine zyklusabhängige Expression von IGF1-Rezeptor. Da nach der Menopause die zyklische Hormonproduktion beendet ist, entfällt auch die hormonelle Zyklusabhängigkeit.

Die Zellen der Endometriumhyperplasie zeigen eine Vermehrung der Insulin- und IGF1-Rezeptoren (A.S. McCampbell et al. 2006). Folglich kommt es zur Aktivierung des IGF 1 – Signalweges, die zur erhöhten Akt-Phosphorylierung führt. Der IGF 1-Rezeptor ist auch mit anderen Signalwegen wie mit dem *MAPK* und *PI3K/Akt/mTOR*-Signalweg gekoppelt.

Während IGF-1 hochreguliert wird, kommt es zu einer Senkung des IGFBP3-Spiegels, eines negativen Regulators von IGF1.

Das genaue Zusammenspiel der Hormone und der Rezeptoren für die Karzinomentstehung ist noch nicht vollkommen geklärt. Neben der Studie von Onstad et al. zeigen weitere Studien eine Beeinflussung des IGF-Spiegels durch Östrogene und Androgene. In diesem Zusammenhang wird auch das Zusammenspiel zwischen *TP53*-Mutation und IGF1-Signalweg diskutiert (I. Bruchim et al. 2014).

Bedingt durch den starken Zusammenhang zwischen Östrogen und der Tumorentstehung im Endometrium wurden die Karzinome in östrogenabhängige und nicht abhängige (Typ I und II) eingeteilt.

Der Anteil Diabetes-erkrankter Frauen sowie der BMI der Patientinnen wurden bei der Auswertung der Daten der Leobener Kohorte nicht erfasst. Ein Aspekt, der eventuell weiter untersucht werden kann.

1.6 Genetischer Tumorhintergrund

Wichtige Eigenschaften, die Tumore kennzeichnen, sind (hallmarks of cancer, D. Hanahan, R.A. Weinberg, 2011):

Verlust der Reaktion auf wachstumshemmende Signale; Gewebsinvasion und Metastasierung; endlose Zellteilung; erhöhte Angiogenese; Fehlen der Apoptose; Selbstversorgung mit Wachstumssignalen. Als neue „hallmarks“ sind inzwischen

dazugekommen: Aktivierung der Phänotyp-Plastizität, nicht mutationsbedingte epigenetische Neuprogrammierung, polymorphes Mikrobiom, seneszente Zellen (tumorbegünstigend durch Anhäufung bei länger dauernder Schädigung und Produktion von Zytokinen) (D. Hanahan et al. 2022).

Wir wissen, dass für den Erwerb dieser Eigenschaften genetische Alterationen eine große Rolle spielen. Es konnten Gene, sogenannte Tumorsuppressorgene und Onkogene, entdeckt werden, die für die Tumorgenese wichtig sind. Diese Gene spielen eine wesentliche Rolle bei der Zellteilung, beim Zellwachstum und Zelltod. Alterationen dieser führen entweder zur Inaktivierung des Gens (loss of function, Tumorsuppressorgene) oder zu weiterbestehender Aktivierung und dadurch zu Wachstums- bzw. Proliferationsreiz der Zelle (gain of function, Onkogene).

1.6.1 Östrogen-getriggerte genomische Veränderungen

Typ I-Endometriumkarzinome entstehen durch länger andauernde Östrogenstimulation. Östrogen verbindet sich mit Östrogenrezeptoren in der Gebärmutterschleimhaut und löst dadurch genomische und nicht genomische Reaktionen aus. Verschiedene Östrogenrezeptoren, wie alpha, beta und G-Protein gekoppelter Östrogenrezeptor (GPER), sitzen auf der Kernmembran, auf der Zellmembran und im Zytoplasma. ER alpha ist am stärksten in der späten Proliferationsphase und frühen Sekretionsphase, während ER beta in der späten Sekretionsphase aktiviert. GPER dürfte eine wichtige Rolle während der Schwangerschaft spielen (K. Yu et al., 2022).

Die entstandenen Verbindungen zwischen Östrogen und Östrogenrezeptor führen zu Dimerbildungen der Östrogenrezeptoren im Zytosol, die dann im Zellkern an kurze DNA-Sequenzen, sogenannte Östrogen-Antwort-Elemente (estrogen response element, ERE) oder an Transkriptionsfaktoren, die bereits an der DNA gebunden sind, binden und die Aktivität von ihren Zielgenen regulieren können. Hierbei spielen Ko-Regulatoren auch eine Rolle (NR-Koregulatoren, nuclear response coregulators). Nach heutigem Wissen wird die Proliferation der Schleimhaut durch die Aktivierung von Östrogenrezeptor alpha bewirkt. Bei der Endometriumhyperplasie kann eine erhöhte ER alpha und auch eine erhöhte GPER-Expression in der Schleimhaut nachgewiesen werden, während der ER beta Anteil gleichbleibt. Bezüglich Endometriumkarzinomen berichten die Publikationen unterschiedlich, mal sprechen sie von einer erhöhten oder auch verminderten

Nachweisbarkeit von ER alpha und GPER (K. Yu et al. 2022). Ein Verlust von GPER kann bei Krankheitsprogression beobachtet werden (Krakstad et al. 2012). GPER (G-Protein gekoppelter Östrogenrezeptor) aktiviert mitunter Wachstumsfaktoren wie EGFR und folglich PI3K. Signalwege wie PI3K/Akt und Ras–Raf–MEK–ERK werden aktiviert, die die vermehrte Bildung von Wachstumsfaktoren und Zellzyklusregulatoren wie CyclinD1 fördern. Dieser Kreis der Aktivierung ist wichtig für den Aufbau des Endometriums in der Proliferationsphase des weiblichen Zyklus. Ohne Unterbrechung der Proliferation kommt es zu einem überschießenden Aufbau und es kann dadurch eine Endometriumhyperplasie oder auch eine Neoplasie, letztlich auch ein invasives Karzinom entstehen (K. Yu et al. 2022).

ER beta spielt eine bisher noch eher unklare Rolle. Die Rezeptoraktivierung unterdrückt möglicherweise die Proliferation, hat aber dennoch eine neoplasiefördernde Wirkung (W.H. Zhang et al. 2000). Die Wirkung könnte mit Aktivierung von Her2neu und/oder MyBL2 in Zusammenhang stehen.

Bei ca. 6% der Endometriumkarzinomen konnten Mutationen des Genes für Östrogenrezeptor alpha (ESR1) nachgewiesen werden. Eine Mutation, die ohne Östrogenaktivierung bereits zur Aktivierung des Rezeptors führt. Die wichtigste Mutation, die bei hormonunabhängigen Mammakarzinomen ebenso bekannt ist, ist D538G. Damit entsteht ein östrogenunabhängiges und vom BMI der Patientin unabhängiges Karzinom (Z. Blanchard et al., 2019).

1.6.2 Epigenetische Aspekte der Östrogenwirkung

Die Modifikation durch Histonacetylierung ist eine der wichtigen epigenetischen Modifikationen, die die Transkription verschiedener Gene induzieren kann. Es kommt durch die Acetylierung oder Deacetylierung zur Veränderung der Bindung spezifischer Histone an bestimmten Regionen der DNA. Histonacetylasen und Histondeacetylasen können diese Modulationen regulieren (Y. Qi et al., 2020). Das Fehlen oder das vermehrte Vorhandensein der Deacetylierung führt entweder zur Aktivierung von Onkogenen (Überexpression) oder zum „Verschließen“ von Chromatin und dadurch zur Störung der DNA-Reparatur. Y. Qi et al. berichteten weiters über hMOF (human Males absent on the first: der Name stammt von der *Drosophila melanogaster*-Forschung), eine Histondeacetylase der MYST-Familie, die durch Östrogen reguliert wird. Für das Enzym hMOF kodiert das Gen *KAT8*. Durch Östrogenstimulation wurden in den Zellen einer Zelllinie (sogenannte

Ishikawa-Zellen (ER+-Zellen)) die PI3K/Akt- und Ras–Raf–MEK–ERK-Signalwege aktiviert und es wurde die hMOF-Expression erhöht. Ausschalten von *KAT8* führte wiederum zur Proliferationshemmung und Erhöhung der Apoptose. Östrogen und Östrogenrezeptor fördert die Proliferation von Endometriumkarzinomzellen durch Verstärkung der hMOF-Expression. Dieser Befund könnte ein Hinweis auch dafür sein, dass die Hochregulierung von hMOF durch die PI3K/Akt- und Ras–Raf–MEK–ERK-Signalwege passiert. Es wurde zusätzlich festgestellt, dass die Hochregulierung von *ESR*-Gen (Östrogenrezeptor-Gen) die Expression von hMOF positiv beeinflusst.

Im Gegensatz zu Mammakarzinomen oder Ovarkarzinomen, bei denen der Expressionsgrad von hMOF erniedrigt ist und je niedriger der Expressionsgrad ist, desto aggressiver der Tumor zu sein scheint, ist beim Endometriumkarzinom der Expressionsgrad erhöht. Je höher die Expression ist, desto höher ist das Stadium und desto schlechter die Prognose des Karzinoms. Es wird weiters berichtet, dass die hMOF-Expressionserhöhung eher für die endometrioiden Karzinome als für die nicht-endometrioiden Karzinome typisch ist. Höhere Expressionsgrade konnten bei Karzinomen in einem höheren FIGO-Stadium bzw. bei Karzinomen mit befallenen Lymphknoten nachgewiesen werden. Die Karzinome mit hoher hMOF-Expression waren immunhistochemisch meistens Östrogenrezeptor positiv. Bei Karzinomen ohne Östrogenrezeptoren-Expression ist hMOF nicht hochreguliert.

Somit könnte hMOF als unabhängiger Prognosemarker immunhistochemisch eingesetzt werden. Das Entwickeln von Anti-hMOF-Therapien (Blockade der Rezeptoren mit Anti-hMOF-Antikörpern) wäre eine weitere therapeutische Möglichkeit bei verschiedenen Karzinomtypen.

1.6.3 Nicht genomische Aspekte der Östrogenwirkung

Die Wirkung von Östrogen muss für das Aufrechterhalten des weiblichen Zyklus schnell und auch ohne genomische Alterationen erfolgen. Für den proliferativen Effekt von Östrogen und den sekretorischen Effekt von Progesteron sind Interaktionen der Hormone mit Rezeptoren zuständig. Die Expression von Östrogenrezeptoren (ER alpha, ER beta und GPER) kann die Proliferation des Endometriums beeinflussen. Ihr Expressionsgrad ist in neoplastischen Veränderungen abweichend vom normalen Endometrium. Die nicht-genomische Östrogenwirkung läuft über Östrogenrezeptoren auf der Zellmembran und im

Zytosol (überwiegend GPER) und nicht über den klassischen Signalweg mit Bindung an Östrogenrezeptoren mit anschließender Genregulation. Diese Interaktionen bewirken Ionenstrommodulationen, Bildung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und von PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase). Die beiden Enzyme (cAMP und PI3K) sind sogenannte second messenger, die Signale innerhalb der Zelle weiterleiten. Sie können Enzyme oder Proteine phosphorylieren und ihre Wirkung verändern, wie auch sich an Promotor verschiedener Gene binden und als Teil von Transkriptionsfaktoren funktionieren. Damit kann es auch z. B. zu einer schnellen Aktivierung von PI3K/Akt Signalweg kommen (P. Morella et al., 2006).

Östrogen fördert das Wachstum des Endometriums während Progesteron und andere Progesteronhormone (Gestagene) das Wachstum hemmen und die Differenzierung fördern, womit sie das Endometrium für die Implantation der Blastozyste vorbereiten. Eine alleinige Östrogenstimulation ohne Gegenwirkung von Progesteron kann zur Endometriumhyperplasie und zu neoplastischen Veränderungen wie auch zur Entstehung eines Endometriumkarzinoms führen.

Merkmal	Genomische Wirkung	Nicht-genomische Wirkung
Rezeptoren	Klassische nukleäre Östrogenrezeptoren (ER α , ER β) im Zellkern	Membran-assoziierte ER α /ER β , GPER (GPR30)
Ort der Wirkung	Zellkern \rightarrow Bindung an DNA (Estrogen Response Elements, ERE)	Zellmembran / Zytoplasma
Signalmechanismus	Regulation der Genexpression, Transkription und Translation	Aktivierung von second messengers: Ca ²⁺ , cAMP, NO, PI3K/AKT, MAPK/ERK
Zeitverlauf	Langsam (Stunden bis Tage)	Sehr schnell (Sekunden bis Minuten)
Beispiele im Endometrium	Förderung der Proliferation von Epithelzellen	- Vasodilatation über NO - Rasche Durchblutungssteigerung des Endometriums

		- Modulation von Zellmigration & Signalantwort - Einfluss auf Ionenströme
Bedeutung	Langfristige zyklische Umbauprozesse des Endometriums	Feinregulation, rasche Anpassung an hormonelle Schwankungen, Unterstützung der Einnistung

Tabelle 1: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der genomischen und nicht genomischen Wirkungen des Östrogens

Weitere molekulargenetische Aspekte bei den Typ I und Typ II Karzinomen

Es zeigt sich eine molekulare Überlappung zwischen Typ I und Typ II Karzinomen. Typ I Karzinome haben oft Alterationen im PI3K-Signalweg (bis zu 90% der Karzinome), darunter *PTEN*-Mutationen (75-85%), *PIK3CA*-Mutationen (50-60%) und *PIK3R1*-Mutationen (40-50%). *PIK3CA*-Mutationen können auch bei den serösen Karzinomen (Typ II) in 42% der Fälle vorkommen. Seröse Karzinome zeigen wiederum sehr häufig *TP53*-Mutationen (>90%) sowie häufig eine *Her2*-Amplifikation (20-30% der Fälle). *TP53*-Mutationen lassen sich bei endometrioiden Karzinomen (Typ I) in etwa 12% der Fälle beobachten, während die *Her2neu*-Amplifikation selten vorkommt (2-5% der Fälle) (X. Yao et al., 2024).

PI3K-Signalweg:

PTEN ist ein auf Chromosom 10 (10q23) lokalisiertes Tumorsuppressorgen, das bei östrogenabhängigen Karzinomen häufig mutiert und inaktiviert wird. *PTEN* erhöht die Expression von p27, einem Protein, das die Zellen bei Schädigung in der G1 Phase des Zellzyklus arretiert. Darüber hinaus steigert *PTEN* die Expression von p53, einem weiteren Tumorsuppressor. Insgesamt spielt *PTEN* eine entscheidende Rolle bei der Einleitung der Apoptose geschädigter Zellen und wirkt als Gegenspieler des PI3K-Signalwegs. Der Verlust der Expression von *PTEN* kann in den meisten schlecht differenzierten endometrioiden Endometriumkarzinomen beobachtet werden, während er in den besser differenzierten in bis zu 50% der Fälle nachweisbar ist (A.N. Allity et al., 2022). Insgesamt kann bei ca. 45% der

KRAS-mutierten Karzinome zeigten häufig gleichzeitig *PI3K/Akt*-, *ARID1A*- und *PTEN*-Mutationen, während die *KRAS*-Wildtyp-Karzinome (*KRAS*_{wt}) eher TP53-Mutationen und eine Her2/neu-Amplifikation aufwiesen.

Nach der Studie von Kilowski et al. weisen die *KRAS*-mutierten Karzinome eine längere Überlebensrate auf. Für diese Karzinome eröffnen sich zudem gezielte Therapieoptionen.

ARID1A:

ARID1A ist Teil des SWI/SNF-Komplexes, eines ATP-abhängigen Chromatin-Remodeller-Proteinkomplexes, der die Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsfaktoren moduliert. Kommt es zu einem Funktionsverlust, treten Störungen in der Zellzykluskontrolle und bei der Aktivierung des SWI/SNF-Komplexes auf. Etwa 20% aller menschlichen Tumorerkrankungen weisen eine Mutation im SWI/SNF-Komplex auf.

ARID1A ist ein wichtiges Tumorsuppressorgen, das bei östrogenabhängigen Karzinomen mutiert sein kann. Rund 40% der gut und schlecht differenzierten endometrioiden Karzinome tragen eine *ARID1A*-Mutation, während diese Mutation bei serösen Karzinomen nicht nachgewiesen werden kann. Von den *ARID1A*-mutierten Karzinomen zeigten in der Studie von A. De Leo et al. (2022) jedoch nur etwa die Hälfte eine pathogene Variante; die übrigen wiesen benigne, wahrscheinlich benigne Varianten oder Varianten mit unklarer Signifikanz auf.

Die Studie untersuchte außerdem die Korrelation zwischen Funktionsverlust von *ARID1A* und den Ergebnissen der Immunhistochemie. In über 70% der Fälle konnte eine Übereinstimmung festgestellt werden – ein Ergebnis, das die routinemäßige Anwendbarkeit in Frage stellt. Diskutiert wird, ob der Funktionsverlust von *ARID1A* insbesondere innerhalb der NSMP-Gruppe mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Insgesamt kann bei etwa 38% der Endometriumkarzinome eine *ARID1A*-Mutation nachgewiesen werden, wie in einer Arbeit von K.C. Kurmit aus dem Jahr 2017 berichtet wurde.

***CTNNB1* und der Wnt-beta-Catenin Signalweg:**

CTNNB1 und der Wnt-Signalweg spielen in der Tumorgenese verschiedener Tumoren, darunter auch Endometriumkarzinome, eine wichtige Rolle. Mehrere Publikationen berichten über Mutationen in diesem Gen (K.C. Kurnit et al., 2017; Y. Liu et al., 2014). Mit einem Anteil von etwa 20–25% gehören sie zu den häufigeren Mutationen im Endometriumkarzinom (Z. Ledinek et al., 2022).

CTNNB1 kodiert für das Protein β -Catenin. Dieses Protein ist wichtig für Zellkontakte und Gewebsstruktur, spielt aber auch eine zentrale Rolle beim Zellwachstum und bei der Proliferation. Wenn β -Catenin nicht phosphoryliert wird, wird es im Zytoplasma nicht abgebaut, sondern angereichert und schließlich in den Zellkern transportiert. Dort bindet es an Transkriptionsfaktoren und aktiviert Zielgene wie *MYC*, *CCND1* (*Cyclin D1*) und *MMP7*.

In einer Analyse von K.C. Kurnit zeigte sich, dass etwa 17% der Endometriumkarzinome eine *CTNNB1*-Mutation im Exon 3 aufwiesen. Betroffen waren vor allem jüngere Patientinnen mit höherem BMI. Die Karzinome waren meist besser differenzierte endometrioiden Karzinome ohne Lymphgefäßinvasion und gehörten zur NSMP-Gruppe. Trotz dieser günstigen histologischen Ausgangslage traten die Rezidive früh auf, und die Prognose war schlechter als bei *CTNNB1*-Wildtyp-Karzinomen.

Zudem wiesen diese Karzinome seltener zusätzliche *KRAS*-, *TP53*- oder *FGF3*-Mutationen auf als die *CTNNB1*-Wildtyp-Karzinome. Die Analyse von *CTNNB1*, insbesondere von Exon 3, könnte daher als unabhängiger Prognosefaktor bei NSMP-Karzinomen dienen und zu einer präziseren Typisierung dieser Karzinome für Therapie und Prognose beitragen.

TP53:

TP53-Genmutationen treten typischerweise bei Typ-II-Karzinomen (serous-like), also bei den Copy number high/p53abn-Karzinomen, auf. *TP53* ist ein Tumorsuppressorgen und gilt als „Wächter des Genoms“. Das Gen liegt auf Chromosom 17 (17p13.1).

Das Genprodukt p53 ist ein Transkriptionsfaktor, der auf Zellstress, Onkogen-Aktivierung und Hypoxie reagiert. Es interagiert mit Genen, die am Zellzyklus, an der DNA-Reparatur, an der Apoptose und an der Seneszenz beteiligt sind. *TP53* ist

das am häufigsten mutierte Gen bei menschlichen Tumoren (über 50% aller Fälle). Der Wirkmechanismus von *TP53* und seines Proteinprodukts p53 ist komplex.

1.7 Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Klassifikationen sollen mithilfe bestimmter Parameter das Stadium eines Malignoms bestimmen, den Verlauf und die Prognose voraussagen sowie bestimmend für die Therapie sein. Tumorklassifikationen verändern sich stetig mit dem kontinuierlichen Wissenszuwachs in der Medizin. Da weder die Histologie noch die Untersuchung der Hormonrezeptoren allein eine verlässliche Prognose ermöglichen oder als Grundlage für Therapieentscheidungen bei Endometriumkarzinomen ausreichen, wurde mit der Verfügbarkeit genetischer Analysen die molekulare Charakterisierung eingeführt. Histopathologische Parameter wie die lymphovaskuläre Tumordinfiltration oder der Lymphknotenstatus werden erst nach der Operation bestimmt und können daher nicht als Anhaltspunkte für die präoperative Therapie dienen.

Die genetische Analyse stellt einen wichtigen und unerlässlichen Schritt für die Risikostratifikation dar. Durch die Weiterentwicklung genetischer Untersuchungsmethoden konnte die Pathogenese besser entschlüsselt und die Tumoren präziser charakterisiert werden.

1.7.1 Histologische Tumoreinteilung

Der histologische Typ des Tumors bleibt weiterhin ein wichtiger Anhaltspunkt für die Prognosebeurteilung und für die Therapie. Endometriumkarzinome sind fast immer Adenokarzinome. Selten treten im Endometrium nicht-drüsige Karzinome auf, wie etwa das Plattenepithelkarzinom oder das kleinzellige neuroendokrine Karzinom. Diese Karzinomtypen sind Raritäten und wurden in den Jahren 2019 bis 2024 in Leoben nicht diagnostiziert. Karzinosarkome (früher maligne Müller'sche Mischtumoren) wurden hingegen in dieser Studie ausgewertet, während die rein mesenchymalen malignen Tumoren (Sarkome) nicht berücksichtigt wurden.

- **Endometrioides Karzinom (80%):** Das endometrioides Karzinom des Uterus ist laut WHO-Definition (WHO Classification of Tumours, 5.Aufl.) eine maligne epitheliale Neoplasie mit glandulärem, papillärem und/oder solidem Aufbau und mit Zellen mit endometrioider Differenzierung. Es ist die häufigste histologische Form mit einem 80%igen Anteil in Europa und über 90%igen Anteil in den USA.

Es entsteht meist als Folge einer langen Östrogenstimulation und gehört somit meist zu den Typ I, d.h. östrogenabhängigen Karzinomen. Meistens ist eine bessere Differenzierung zu sehen und eine gute Prognose zu erwarten. Ein Anteil dieser Karzinome gehört aber zu den high-grade Karzinomen mit schlechter Differenzierung (G3) und einem aggressiveren Verlauf. Die Angaben darüber sind unterschiedlich mit bis zu 15-25% nach B. Dobrzycka et al. aus einer Arbeit von 2024; in Leoben war in den letzten 6 Jahren ihr Anteil bei 7,26%. Manche der besser differenzierten Karzinome rezidivieren und metastasieren schnell. Für das heterogene Verhalten liefert inzwischen der genetische Tumorhintergrund häufig bessere Anhaltspunkte als die Histologie und die Graduierung.

Dieser Karzinomtyp entsteht meist im hypertrophen Endometrium. Die drüsigen Karzinomverbände mit Zellen mit noch mäßig bis reichlich vorhandenem Zytoplasma erinnern an nicht neoplastische Drüsenzellen des Endometriums. Die Tumorzellen sind meist Östrogen-positiv und zeigen mit p53 meistens ein wild-Typ-Reaktionsmuster. Unter den G3 endometrioiden Karzinomen finden sich etwa 21%-25% p53abn-Karzinome und unter den low-grade Karzinomen sind etwa 10% p53abn Karzinome (A. Jamieson et al., 2021). Andererseits sind bei ihnen ein PTEN-Ausfall oder die Mismatch-Repair-Defizienz beziehungsweise KRAS-Mutationen als genetische Ursache häufig zu beobachten. Die meisten MSI-Karzinome sind endometrioide Karzinome.

Bei diesen Karzinomen ist die histologische Graduierung ein wesentlicher Prognosemarker. Für die Graduierung sind drüsige oder solide Tumorzellverbände sowie zytologische Atypien entscheidend. Die gut differenzierten Karzinome bilden überwiegend drüsige Strukturen, während die schlecht differenzierten überwiegend solide Abschnitte aufweisen.

Plattenepitheliale oder muzinöse Metaplasie kann bei ihnen beobachtet werden. Die Arbeit von S.V. Kornienko et al. weist auf eine hormonelle Dysbalance als mögliche Ursache der Plattenepithelmetaplasie hin (S. V. Kornienko, 2022). Es können weiters manchmal sekretorische Veränderungen mit vermehrter Sekretbildung beobachtet werden.

- Seröses Karzinom (5-10%): Das seröse Karzinom des Endometriums ist lt. WHO-Definition (WHO Classification of Tumours, 5.Aufl.) ein Karzinom mit diffuser,

ausgeprägter Kernpleomorphie und typischerweise mit papillärem und/oder glandulärem Wachstum.

Dieser histologische Typ ist seltener, tritt später auf (etwa um das 70 Lebensjahr) und zeigt eine schlechtere Prognose und einen aggressiveren Verlauf als das endometrioides Karzinom. Das seröse Karzinom gehört zusammen mit dem klarzelligen Endometriumkarzinom und dem schlecht differenzierten (G3) endometrioiden Endometriumkarzinom zu den sogenannten hoch-Risiko Endometriumkarzinomen bzw. zu den high-grade Endometriumkarzinomen, die insgesamt 25-30% der Endometriumkarzinome ausmachen. Sie verursachen 70-75% der Todesfälle durch ein Endometriumkarzinom. Im Vergleich mit dem klarzelligen oder dem schlecht differenzierten endometrioiden Karzinom zeigt das seröse Endometriumkarzinom die schlechteste 5-jahres Überlebensrate (55%, 68% bzw. 77%).

Als nicht invasive Vorläuferläsion des serösen Karzinoms ist das seröse endometriale intraepitheliale Karzinom (SEIC) beschrieben worden. Eine selten diagnostizierte Veränderung, die in Endometriumpolypen oder im atrophen Endometrium auftritt. Es wird vermutet, dass dem invasiven Karzinom das SEIC nicht immer vorausgeht, da das seröse Karzinom sich auch aus einem low-grade Karzinom entwickeln kann. *TP53*-Mutationen und MSI entwickeln sich in den Karzinomen oft nach der Tumorinitiation (J. Huvila et al., 2020). Das SEIC zeigt mit dem invasiven serösen Karzinom überlappende molekulargenetische Veränderungen (Y. Najjoui et al., 2023).

Seröse Karzinome bilden die größte Karzinomgruppe der Typ II Karzinome. Diese Karzinome werden meist in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und etwa 60 bis 70 % zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine extrauterine Ausbreitung. Andererseits unabhängig ihrer Größe ist ihre Prognose schlecht und sie verhalten sich aggressiv.

Es wird davon ausgegangen, dass keine oder nur selten eine Östrogenstimulation die Tumorentstehung triggert, da das umliegende Endometrium atroph ist und der Tumor selbst immunhistochemisch meist eine negative Reaktion mit einem Antikörper gegen Östrogen zeigt. Teilweise wird aber in der Literatur eine Östrogenpositivität bei 20 bis 50% der Fälle beschrieben (S. Gatus, X. Matias-Guiu,

2016). Dadurch wird die Östrogenunabhängigkeit dieses Karzinomtyps mitunter in Frage gestellt.

Die Tumorzellen haben wenig Zytoplasma und einen vergrößerten chromatinreichen atypischen Kern. Sie bilden drüsige, eventuell papilläre und/oder solide Strukturen. Die Morphologie der Zellverbände ist für die Graduierung unwesentlich, da die Karzinome in der WHO-Klassifikation als G3 Karzinome klassifiziert werden.

Eine *TP53*-Mutation ist bei den serösen Karzinomen fast immer nachweisbar (etwa 90% der Fälle, L. Zhang et al. 2020), die routinemäßig immunhistochemisch mit p53 überprüft wird. Diese genetische Veränderung teilen sie mit den serösen tubo-ovariellen Karzinomen wie auch mit den „basal-like“ Mammakarzinomen.

Wegen der genetischen Alteration des *TP53*-Gens werden die serösen Karzinome des Endometriums in die p53abn molekulare ProMisE-Gruppe bzw. copy number high (CNH) TCGA-Gruppe eingeteilt, da bei diesen Karzinomen eine hohe Kopienzahlvariation auftritt. Diese molekulare Gruppe wird auch „serous-like“ Gruppe genannt.

Der zusätzliche genetische Hintergrund ist in Summe vielfältig. Im Gegensatz zu den endometrioiden Karzinomen zeigt sich meist kein PTEN-Verlust. Ein Zusammenhang mit Brustkarzinomen mit Tamoxifentherapie wie auch mit BRCA1 und BRCA2 Keimbahnmutationen wird als Entstehungsursache diskutiert. Her2neu-Überexpression und Amplifikation kann bis zu 40% der Fälle nachgewiesen werden. Über weitere Mutationen in Genen wie *PPP2R1A*, *PIK3CA*, *PIK3R*, *FBXW7*, *CHD4* wird ebenso berichtet (L. Zhang et al. 2020). Eine Mikrosatelliteninstabilität bzw. eine defiziente Mismatch-Repair-Funktion kommt bei diesen Karzinomen so gut wie nicht vor.

- **Klarzelliges Karzinom (1-5%):** Das klarzellige Karzinom ist lt. WHO (WHO Classification of Tumours, 5.Aufl.) ein Karzinom mit papillärem, tubulozystischem und/oder solidem Baumuster und mit variabel pleomorphem, polygonalem, kuboidalem, flachem oder sogenannten „hobnail“ („Schuh Nagel“) Zellen mit klarem oder eosinophilem Zytoplasma. Unter „hobnail“ Kernen versteht man ein zytomorphologisches Vorragen des Zellkernes in das Lumen der Karzinomzellverbände.

Das klarzellige Karzinom ist seltener als die seröse Variante, tritt aber wie die serösen Karzinome meist später auf als die endometrioiden Karzinome. Es ist wie das seröse Karzinom ein nicht Östrogen-stimuliertes Karzinom (Typ II). Morphologisch haben die Zellen ein klares, vakuolisiertes aber spärlich vorhandenes Zytoplasma. Das Karzinom kann solid, papillär, tubulär oder zystisch sein. Sie gelten als schlecht differenziert (G3) mit einer schlechteren Prognose. Sie zeigen für die Unterscheidung ein eigenes immunhistochemisches Muster mit NapsinA- und Razemase-Positivität. Die Östrogenpositivität detektiert mit der Immunhistochemie wird als variabel beschrieben. In einer Arbeit mit 27 untersuchten Fällen wird nur bei einem Fall eine positive immunhistochemische Reaktion mit Östrogen angegeben (3,7%) (Z. Zhang et al., 2021).

Der genetische Hintergrund zeigt eher Ähnlichkeiten zu den serösen als zu den endometrioiden Karzinomen, sie weisen aber in geringerem Ausmaß eine *TP53*-Mutation auf. Alle vier molekulare Subtypen (*p53*abn, MMRd, POLEmut und NSMP) können bei diesem Karzinomtyp gesehen werden. Ein *PTEN*-Ausfall ist nur selten nachweisbar (L.N. Hoang et al., 2015).

Die häufigsten Mutationen zeigen die Gene *TP53* (46%), *PIK3CA* (36%), *PPP2R1A* (36%), *PPP2R1A* (36%), *FBXW7* (25%), *ARID1A* (21%), *PIK3R1* (18%), *SPOP* (18%) und *KRAS* (14%) in einer Studie von D.F. DeLair aus 2017, bei der mehr als 300 Karzinome untersucht wurden (D.F. DeLair et al. 2017). Somit kann festgestellt werden, dass am häufigsten mutiertes Gen bei diesem histologischen Typ *TP53* ist. Diese Untergruppe der klarzelligen Karzinome zeigt ein den serösen Karzinomen ähnliches prognostisches Verhalten.

In der Studie von DeLair et al. wurde auch ein Vergleich mit nicht klarzelligen Karzinomen bezüglich Mutationshäufigkeit in manchen Genen erstellt. Nachdem zeigen klarzellige Karzinome im Vergleich mit endometrioiden Karzinomen eine geringere Mutationsrate in *PTEN* und *CTNNB1* (endometrioid: 78%, klarzellig: 7% bzw. endometrioid: 37%, klarzellig: 0%), während sie in *PPP2R1A* (36% klarzellig, 5% endometrioid) und *TP53* (46% klarzellig, 11% endometrioid) eine höhere Mutationsrate zeigen.

Das einzige Gen laut der Studie von DeLair et al. mit einer höheren Mutationsrate in den serösen Karzinomen im Vergleich zu den klarzelligen Karzinomen ist das Gen *TP53*.

In der Studie von DeLair et al. zeigen die 32 untersuchten klarzelligen Karzinome folgende Anteile der molekularen Gruppen: POLEmut 6,25%, MSI 12,5%, p53abn 34,37% und NSMP 46,87%. Die verschiedenen Gruppen der molekularen Typisierung zeigen laut Studie entsprechend der molekularen Gruppe unterschiedliches Verhalten.

In unserer Kohorte sind nur 2 reine klarzellige Karzinome unter den 234 Karzinomen. Unter diesen zwei zeigt eines MMRd und p53abn gleichzeitig, während das andere keine für die molekularen Gruppen typische genetische Alteration aufweist, somit der Gruppe NSMP angehört. Beide Patientinnen sind am Leben, die Diagnosen sind vor 6 bzw. 5 Jahren gestellt worden.

Unter den gemischten Karzinomen in der Leobener Kohorte haben 10 von den 14 einen klarzelligen Anteil. Von den klarzelligen Karzinomen und denen mit einem klarzelligen Anteil entspricht 1 gemischtes einem POLEmut-, 7 einem MMRd- und 3 einem p53abn-Karzinom. Die 3 p53abn-Karzinome sind gleichzeitig mikrosatelliteninstabil (MSI) und sind somit mehrfach „classifiziert“. Wegen der sehr geringen Anzahl an reinen klarzelligen Karzinomen kann unsere Kohorte mit den statistischen Ergebnissen der Studie von D.F. DeLair et al. nicht verglichen werden.

- **Gemischtes Karzinom (10%):** Gemischte Endometriumkarzinome haben definitionsgemäß zumindest zwei histologischen Anteilen, die räumlich voneinander getrennt vorliegen und am HE-Schnitt erkennbar sein müssen. Laut WHO-Definition (WHO Classification of Tumours, 5th edition) soll eine von den zwei Komponenten ein high-grade-Komponente sein. Häufig bestehen sie aus einem endometrioiden kombiniert mit einem serösen, seltener mit einem klarzelligen Karzinom. Die Prognose wird einerseits vom high-grade Anteil aber auch von der molekularen Gruppe bestimmt. Der prozentuelle Anteil der high-grade Komponente ist unerheblich, da dieser Anteil das biologische Verhalten bestimmt, weswegen die frühere Vorgabe mit einem high-grade Anteil von mindestens 5% gilt für die Diagnose eines gemischten Karzinoms nicht mehr (E.D. Rossi et al. 2017).

Die Diskussion wie im WHO-Buch "Classification of Tumours", 5. Auflage angeführt, ob es sich um Kollisionstumore handelt oder ob sich die Karzinome aus einem endometrioiden Karzinom mit später zugewonnener *TP53*-Mutation in einer Subpopulation der Zellen entwickeln, bleibt vorerst unbeantwortet.

Sie machen ca. 10% der Endometriumkarzinome aus (E.D. Rossi et al. 2017). Nach einer rezenten Studie von P.J. Haight et al., erschienen im Jahr 2025, können die gemischten Karzinome in folgende molekulare Gruppen eingeteilt werden: POLEmut 13,9%, MMRd 26,4%, p53abn 48,6% und NSMP 11,1%. Aus diesen Daten geht hervor, dass sie einen hohen Anteil an POLEmut Karzinomen, wie auch an high-grade Karzinomen und an p53abn Karzinomen haben. Es kommen unter ihnen über 20% „multiple classifier“ vor. Diese zeigen oft eine *TP53*-Mutation, die jedoch prognostisch nicht relevant zu sein scheint, da sie oft mit einer *POLE*-Mutation und mit MMR-Defizienz vergesellschaftet ist, also mit Alterationen, die die Prognose eher zu bestimmen scheinen.

Die gemischten Karzinome mit MMRd zeigen eine bessere Prognose als die nicht gemischten Karzinomen mit MMRd laut der Studie von E.D. Rossi et al. Nach den Autoren könnte es daran liegen, dass die in der Studie untersuchten Karzinome (72 Karzinome) in einem hohen Anteil eine MMR-Gen-Mutation (63%) und keine epigenetische Alteration hatten.

Ein hoher Anteil der gemischten Karzinome zeigt eine Her2neu-Amplifikation (über 40%), und diese sind nicht ausschließlich die p53abn-Karzinome, wie es früher in der TCGA-Studie postuliert wurde.

In der Studie von P.J. Haight et al. wird die molekulare Gruppe als prognostischer Faktor hervorgehoben. Die schlechteste Prognose haben die Karzinome mit p53abn. Diese Karzinome scheinen durch die *TP53*-Mutation eine erhöhte Expression von Genen zu haben, die die Zellen befähigen der NK-Zell-Immunantwort zu entgehen.

Es metastasieren die serösen bzw. klarzelligen Anteile in einer viel höheren Prozentsatz als die endometrioiden (83% zu 17%), ein Beweis dafür, dass diese Anteile für die Prognose wesentlich sind.

In unserer Kohorte waren 13 Karzinome gemischte Karzinome (5,55%). Aus diesen waren 4 MSI von denen 3 eine Methylierung von MLH1 zeigten (also keine MMR-Gen-Mutation), bei einem Karzinom wurde keine molekulargenetische Überprüfung der Methylierung durchgeführt. Es waren weiters 2 unter ihnen p53abn und 3 multipel „classifiziert“. Von den „multiple classifiern“ waren 2 gleichzeitig MSI und p53abn und eines POLEmut und p53abn. 4 der gemischten Karzinome waren NSMP.

Es waren 4 Karzinome mit einem endometrioiden und einem serösen Anteil, 7 mit einem endometrioiden und klarzelligen Anteil. Eines der Karzinome hatte eine seltene Kombination mit einer klarzelligen und einer serösen Komponente. Ein weiteres hatte drei verschiedene Anteile: endometrioid, serös und klarzellig.

Unter den gemischten Karzinomen unserer Kohorte zeigten zwei eine Peritonealmetastase, eines davon war ein p53abn-, das andere ein NSMP-Karzinom.

Gemischte Karzinome in der Leobener Kohorte	
Endom/serös	4
Endom/klarz	7
Klarz/serös	1
Endom/serös/klarz	1
Insgesamt	13

Tabelle 2: Histologische Verteilung der gemischten Karzinome

Gemischte Karzinome in der Leobener Kohorte	
MMRd	4
P53abn	2
MMRd/p53abn	2
POLEmut/p53abn	1
NSMP	4
Insgesamt	13

Tabelle 3: Verteilung der molekularen Gruppen innerhalb der gemischten Karzinome

Un-, dedifferenziertes Karzinom (2%): Nach der WHO-Klassifikation (Classification of Tumours, 5. Auflage) handelt es sich bei den undifferenzierten

Karzinomen um Karzinome ohne Zelllinien-typische Differenzierung. Es wird eine Assoziation mit dem Lynch-Syndrom diskutiert. Dedifferenzierte Karzinome bestehen aus einem differenzierten Adenokarzinomanteil (meist G1 oder G2 endometrioides Karzinom) und aus einem undifferenzierten Anteil. Die erste Publikation über dedifferenzierte Karzinome des Uterus erschien 2006 von Silva et al., somit handelt es sich um eine vergleichsmäßig neue Entität.

Laut WHO sind 2% der Endometriumkarzinome un- oder dedifferenziert. Sie zeigen häufig eine MSI (bis zu 40%). *POLE* mut Karzinome sind bei den undifferenzierten Karzinomen selten, während bei den dedifferenzierten Karzinomen kommen sie bei über 30% der Fälle vor. Eine abnormale Expression von p53 kann bei 7% der dedifferenzierten und bei 28% den undifferenzierten Karzinomen festgestellt werden (Huvila et al., 2020). Der Unterschied zwischen den beiden wirft die Frage auf, ob manche undifferenzierte Karzinome nicht soliden serösen oder schlecht differenzierten endometrioiden Karzinomen entsprechen (Huvila et al., 2020).

Oft kann bei den un- und dedifferenzierten Karzinomen eine Mutation in für die Proteine des SWI/SNF-Komplexes kodierenden Genen festgestellt werden. Der SWI/SNF-Komplex reguliert die Genexpression vieler Gene durch Veränderung der DNA-Verpackung. Eine Mutation der dafür kodierenden Gene ist ein Ereignis, das zur Karzinomentstehung führen kann. In bis zu 25% der menschlichen Karzinome können Mutationen der Gene, die für die Proteine des SWI/SNF-Komplex kodieren, nachgewiesen werden. Therapeutische Ansätze für diese Veränderungen sind in Entwicklung.

Es wurden weitere genetische Alteration für diesen Karzinomtyp festgestellt. In einer Arbeit von I. Espinosa et al. aus 2017 in einer Kohorte von 8 undifferenzierten und 13 dedifferenzierten Karzinomen zeigte sich, dass 47% der Karzinome immunhistochemisch ein Verlust von ARID1A (Teil des SWI/SNF-Komplexes) hatte. Der Verlust zumindest eines Mismatch-Repair-Proteins war bei 33% nachweisbar und eine abnormale Expression von p53 war bei 52% zu sehen. Eine *POLE*-Mutation kommt bei 42%, eine *PIK3CA*-Mutation bei 28% und eine *PTEN*-Mutation bei 47% vor (I. Espinosa et al., 2017).

Ein spezieller Marker für die un- und dedifferenzierten Karzinome des Endometriums gibt es nicht. Typischerweise verlieren die dedifferenzierten und

undifferenzierten Anteile die epithelialen immunhistochemischen Marker. Diese können nur noch bei Einzelzellen oder abschnittsweise nachgewiesen werden.

In unserer Kohorte waren 2,56% un- oder dedifferenzierte Karzinome, davon jeweils 3 dedifferenzierte und undifferenzierte (je 1,28%). Unter diesen zeigten 40% (2 von 5) eine abnormale p53-Reaktion und/oder eine durch Sequenzierung verifizierte *TP53*-Mutation. Ein Karzinom von den zwei wies aber zusätzlich eine *POLE*-Mutation auf und war gleichzeitig auch mikrosatelliteninstabil (triple classifier). Ein Karzinom (20%) war mikrosatelliteninstabil. Drei Patientinnen von den fünf Patientinnen mit einem un-, oder dedifferenzierten Karzinomen (60%) zeigten eine Metastasierung und sind bereits verstorben. Sie überlebten die Diagnose im Schnitt ein Jahr.

Un-, dedifferenzierte Karzinome	Leoben %	WHO	Espinosa
Anteil an Endometriumkarzinomen	2,56%	2%	
POLEmut	0%	30%	42%
MMRd	20%		33%
P53abn	20%	28%	52%
POLE/p53abn/MMRd	20%		
NSMP	40%		

Tabelle 4: Die häufigeren genetischen Veränderungen lt. WHO und in einer Arbeit von I. Espinosa et al. aus dem Jahr 2017 sowie die Ergebnisse der Leobener Kohorte bei einer geringen Anzahl an Karzinomen.

Karzinom (5%): Früher wurden sie maligne Müller'sche Mischtumore (MMMT) genannt. Eine Bezeichnung, die nicht mehr empfohlen wird, da es nach den Erkenntnissen molekulargenetischer Untersuchungen nicht um einen Mischtumor handelt, sondern um einen Tumor, der aus einem epithelialen Klon entstanden ist. Der sarkomatöse Anteil entwickelt sich als zelluläre Untergruppe mit zusätzlichen genetischen Veränderungen und mit der epithelial-mesenchymalen Transition.

In einer Studie von Wada et al. aus dem Jahr 1997 konnte gezeigt werden, dass in den meisten Karzinomaten sowohl die phänotypisch epithelialen als auch die sarkomatösen Tumorzellen die gleichen *TP53*-, *KRAS*-Mutationen wie auch das

gleiche X-Chromosom-Inaktivierungsmuster zeigen. Das X-Inaktivierungsmuster wurde in der Arbeit von Wada et al. mit Hilfe des HUMARA-Assay entschlüsselt. Das Androgenrezeptor-Gen auf dem X-Chromosom besitzt ein sich variabel wiederholendes CAG-Triplett (CAG-Repeat), das polymorph ist, und sich bei väterlichem und mütterlichem X-Chromosom in der Länge unterscheidet. Somit sind diese Triplets informativ. Da ein X-Chromosom inaktiviert wird, und die Inaktivierung durch Methylierung erfolgt, kann nach Verdauen mit methylierungssensitiven Enzymen und darauffolgender Amplifizierung mit PCR festgestellt werden, ob dasselbe X-Chromosom in beiden Tumorkomponenten inaktiv wurde.

Eine weitere Studie von E.C.A. Abeln et al., aus 1999 untersuchte zusätzlich den Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity) mit dem gleichen Ergebnis, wonach der Verlust in beiden Komponenten gleich ist.

Somit konnten für die sogenannte Kombinationstheorie und für die Konversionstheorie Beweise geliefert werden, die im Gegenzug die sogenannte Kollisionstheorie (Kollision von zwei Tumoren) entkräften. Die Kombinationstheorie besagt, dass beide phänotypischen Zellformen aus einer Stammzelle entstehen. Die Konversionstheorie ist eine etwas abgewandelte Form der Kombinationstheorie mit der These, dass es zur unterschiedlichen Differenzierung der Zellen erst später kommt und die Sarkomzellen erst später aus den Karzinomzellen entstehen. Nach einer vierten bereits verworfenen Theorie, die Kompositionstumorthorie, wäre der sarkomatöse Anteil nicht neoplastisch, sondern die Zellen wären reaktive Stromazellen. Das konnte durch genetische Untersuchungen wie auch durch die Beobachtung, dass die mesenchymalen Zellen metastasieren, entkräftet werden (Wada et al., 1997).

Die epithelial-mesenchymale Transition bedeutet ein Verlust epithelialer und Zugewinn mesenchymaler Eigenschaften. Sie wird durch die *TP53*-Mutation, die eine genetische Instabilität hervorruft, begünstigt. Das Protein p53 spielt eine zentrale Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus aber auch bei der Kontrolle des Wnt-Signalweges und beim Abbau vom beta-Catenin. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das Gen *Akt*, das im Falle einer Mutation beta-Catenin stabilisieren kann (Saegusa et al., 2009). Ein Kennzeichen der epithelial-mesenchymaler Transition ist der Verlust der Expression von E-Cadherin. E-Cadherin spielt eine wichtige Rolle in der

Erhaltung der Zellkontakte, die die Epithelintegrität aufrecht hält. Transkriptionelle Repressoren des *E-Cadherin*-Gens wie Snail oder Slug werden durch die Stabilisierung von beta-Catenin vermehrt gebildet. Die Tumorzellen im Gegensatz zu den epithelialen Zellen verlieren die Zellkontakte untereinander und es gehen die epithelialen Proteine wie Cytokeratine ebenso verloren.

Zusammenfassend werden Karzinom-sarkome des Uterus als metaplastische Karzinome angesehen, ähnlich wie in der Brust oder der Harnblase. Es soll jedoch erwähnt werden, dass etwas mehr als 10% der Karzinom-sarkome keine Übereinstimmung des genetischen Hintergrundes in beiden Komponenten zeigt. Die Tumore dieser Untergruppe könnten trotzdem Kollisionstumoren entsprechen (Wada et al., 1997, W.G. McCluggage, 2002).

Nach der WHO Classification of Tumours, 5. Aufl. bestehen Karzinom-sarkome aus einem high-grade Karzinom- und einem high-grade Sarkomanteil. Der sarkomatöse Anteil kann homolog (aus im Endometrium bereits vorhandenen Gewebstyp bestehen) oder heterolog (aus Endometrium-fremdem Gewebe, wie Knorpel, quergestreifte Muskulatur bestehen) sein. Für die Prognose ist es irrelevant, wie der sarkomatöse Anteil aufgebaut ist, während der epitheliale Anteil wichtig ist. Hier spielt eine Rolle, ob ein seröses oder klarzelliges Karzinom vorkommt, da diese Kombinationen eine schlechtere Prognose haben (W.G. McCluggage, 2002).

Es werden laut WHO ca. 5% der malignen Endometriumtumore dazu gerechnet. Bei 6% der Karzinom-sarkome ist ätiologisch eine Tamoxifen-Einnahme bekannt und die Vorgeschichte von Bestrahlung kommt immer wieder vor. Diese liegt meistens 5 bis 20 Jahre zurück.

Karzinom-sarkome und endometrioiden Karzinome haben die gleichen Risikofaktoren.

In unserer Kohorte waren 12 Karzinom-sarkome (5,12%) diagnostiziert worden. 7 waren von diesen in FIGO Stadium III-IV (58,3%) und bei einem liegt keine Stadieneinteilung vor. Bei 6 Karzinom-sarkomen konnte eine abnormale p53 Expression immunhistochemisch verifiziert werden und nur bei 2 zeigte sich ein Wildtyp-Muster. Bei den Restlichen wurde die Untersuchung nicht durchgeführt. Eines der Karzinome war mikrosatelliteninstabil.

- **Weitere seltene Varianten:** mesonephrisches Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, muzinöses Karzinom (intestinaler, gastraler Typ), mesonephrisch-ähnliches Adenokarzinom, neuroendokrines Karzinom.

1.7.2 Graduierung

Nach der WHO (Female Genital Tumours, WHO-classification of tumours, 5th edition, Volume 4) erfolgt die Graduierung der endometrioiden Endometriumkarzinome durch den Anteil solider bzw. drüsiger Strukturen. Die serösen, klarzelligen, un- und dedifferenzierten Karzinome sowie die Karzinosarkome sind high-grade (G3/4) Tumore.

Grad	Solider Tumoranteil
Grad 1	≤ 5%
Grad 2	6% - 50%
Grad 3	> 50%

Tabelle 5: Graduierung der endometrioiden Karzinome

1.7.3 TNM-Klassifikation

Die WHO TNM Klassifikation (aktuell 8.Auflage, 2018, modifiziert 2022) teilt die Karzinome nach ihrem Ausbreiten und Befall der anatomischen Strukturen ein. Die Karzinome, die auf den Uterus beschränkt sind, werden in die Kategorie pT1 eingeteilt, verlässt der Tumor das Endometrium und das Myometrium und infiltriert weitere Strukturen wird er in ein höheres Stadium eingeteilt. Eine wichtige Unterscheidung beinhaltet in vielen Studien und für die Therapie relevant, ob das Karzinom bis zur Hälfte oder darüber hinaus das Myometrium infiltriert (pT1a/pT1b).

TNM		N-Klassifikation	
pTX	Tumor kann nicht beurteilt werden	pNX	Lymphknoten nicht beurteilt
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor	pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pTis	Carcinoma in situ	pN1	Befall der Beckenlymphknoten
pT1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	pN2	Befall der paraaortalen Lymphknoten
pT1a	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums		

pT1b	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
pT2	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
pT3	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
pT3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
pT3b	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	Metastasen in Beckenlymphknoten
	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
pT4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut

Tabelle 6: TNM-Klassifikation der Endometriumkarzinome

1.7.4 Risikostratifizierung und FIGO 2023

FIGO		
I		Beschränkt auf den Uterus
IA	IA POLEmut	POLEmut Karzinom begrenzt auf den Uterus, unabhängig von LVSI und histologischem Subtyp
	IA1	Low-grade endometrioid, beschränkt auf Polypen/Endometrium, keine Myometriuminvasion
	IA2	Low-grade endometrioid, <50% Myometriuminvasion, keine oder fokale LVSI
	IA3	Low-grade endometrioid des Endometriums und des Ovars#
IB		Low-grade endometrioides Karzinom mit Befall von >50% des Myometriums und ohne substantielle LVSI
IC		Aggressiver histologischer Typ, begrenzt auf einen Endometriumpolypen oder auf das Endometrium

II		Zervixstromabefall ohne extrauterine Ausbreitung ODER mit substanzialer LVSI ODER aggressiver histologischer Typ mit Invasion des Myometriums
IIA		Low-grade endometrioides Karzinome mit Zervixstromabefall
IIB		Low-grade endometrioides Karzinom mit substanzialer LVSI
IIC		Aggressiver histologischer Typ mit Beteiligung des Myometriums
	IICm p53abn	P53abn Karzinom beschränkt auf den Uterus +/- Zervixinvasion mit myometraner Invasion (unabhängig von LVSI oder histologischem Subtyp)
III		Jeder histologische Subtyp mit lokaler und/oder regionaler Ausbreitung
IIIA		Befall der Serosa des Uterus und/oder der Adnexe
	IIIA1	Ausbreitung auf Ovarien oder Tuben (außer bei Stadium IA3)
	IIIA2	Befall der Subserosa oder Serosa des Uterus
IIIB		Befall der Vagina und/oder Parametrien oder Beckenperimetriums
	IIIB1	Befall der Vagina und/oder Parametrien
	IIIB2	Befall des Beckenperimetriums
IIIC		Metastasen in den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in den pelvinen Lymphknoten
	IIIC1i	Mikrometastase
	IIIC1ii	Makrometastase
	IIIC2	Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten bis zu den Nierengefäßen, +/- Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten
	IIIC2i	Mikrometastase
	IIIC2ii	Makrometastase
IV		Befall der Blasenschleimhaut und/oder Darmschleimhaut +/- Fernmetastasen
IVA		Befall der Blasenschleimhaut und/oder Darmschleimhaut
IVB		Abdominelle peritoneale Metastasen jenseits des Beckens
IVC		Fernmetastasen, einschließlich extra- oder intraabdomineller LK-Metastasen oberhalb der Nierengefäße. Lunge, Leber, Gehirn oder Knochen

Tabelle 7: modifizierte FIGO-Stadien 2023 mit teilweiser Berücksichtigung der molekularen Gruppen

#: IA3: folgende Kriterien müssen für dieses Stadium erfüllt werden:

-low-grade endometrioides Karzinom

-oberfl. Myometriuminvasion (<50%)

-fokale LVSI

-Fehlen weiterer Metastasen

-einseitiger Eierstockbefall begrenzt auf den Eierstock ohne Kapselinvasion oder Kapselruptur

Die Risikostratifizierung erfolgt anhand des FIGO-Stadiums. Zusätzlich wird die gute Prognose der POLEmut Karzinome unabhängig ihres FIGO-Stadiums und die schlechte Prognose der p53abn-Karzinome unabhängig ihres FIGO-Stadiums berücksichtigt.

- Low-risk:
- intermediär risk:
- intermediär high-risk:
- high- risk:

FIGO I	POLEmut	MMRd	NSMP low-grade und ER+	NSMP high-grade oder ER-	P53abn
IA1	IAm POLE				IICm p53abn
IA2	IAm POLE				IICm p53abn
IA3					
IB	IAm POLE				IICm p53abn
IC	IAm POLE				

FIGO II	POLEmut	MMRd	NSMP low-grade und ER+	NSMP high-grade oder ER-	P53abn
IIA	IAm POLE				IICm p53abn
IIB	IAm POLE				IICm p53abn

IIC	IAm POLE	Myoinvasion <50%, keine oder fokale LVSI			IICm p53abn
	IAm POLE	Myoinvasion ≥50%, keine oder fokale LVSI			
	IAm POLE	Zervixstromainvasion, keine oder fokale LVSI			
	IAm POLE	Substanzielle LVSI			

Tabelle 8: Risikogruppen für Rezidiv bei den FIGO I und II Karzinomen

Die POLEmut Karzinome im FIGO III oder IV-Stadium kommen in die intermediär high-risk Gruppe, die nicht POLE-mutierten Karzinome im FIGO III oder IV-Stadium liegen in der high-risk Risikogruppe.

Zu den low-risk Karzinomen gehören < 8%, intermediate-risk: 8-15%, intermediate high-risk: 15-25% und high-risk >25% (AGO-Austria, Ch. Grimm et al., 2025).

Die FIGO-Klassifikation berücksichtigt die Morphologie, Ausbreitung und teilweise die Molekulargenetik des Tumors.

In der Metaanalyse von Yin X. et al. (2025) konnten folgende Ergebnisse bei mehr als 3220 Patientinnen evaluiert werden:

FIGO I: 2389, FIGO II – IV: 831.

FIGO I: 7,2% POLEmut, 34,53% MSI, 10,38% p53abn, 47.89% NSMP.

FIGO II -IV: 2,77% POLEmut, 35,02% MSI, 25,39% p53abn, 36,82% NSMP.

1.7.5 1.7.5. Typ I-, Typ II- Klassifikation (Bokhman-Klassifikation)

Aus den Erkenntnissen über die Hormonabhängigkeit des Endometriumkarzinoms ist eine Klassifikation hervorgegangen, die die Hormonabhängigkeit dieser Tumore berücksichtigt. Die Einteilung (Bokhman-Klassifikation) unterscheidet somit hormonabhängige (Typ I) und hormonunabhängige (Typ II) Karzinome (J.V. Bokhman, 1983).

- Typ I:

Karzinome, die auf Grund einer längeren Östrogenstimulation des Endometriums entstanden sind. Hierhin gehören die histologischen Gruppen: endometrioid und muzinös. Diese Karzinome weisen meistens einen besseren Verlauf auf, und entstehen meist auf dem Boden einer Endometriumhyperplasie. Dazu gehören etwa

70 bis 80% der Fälle. Die Patientinnen sind meist adipös. Das Endometrium zeigt eine Hyperplasie. Eine intraepitheliale Neoplasie (atypische Hyperplasie) ist meist zu beobachten.

- Typ II:

Hier liegt kein Zusammenhang mit der Östrogenstimulation der Schleimhaut vor. In dieser Gruppe sind meist die serösen und klarzelligen Karzinome, aber auch ein Teil (ca. 10%) der endometrioiden Karzinome ohne Östrogenrezeptorexpression und mit schlechter Graduierung. Sie haben eine schlechtere Prognose. Das Endometrium in der Umgebung ist meist atroph. Diesem Typ werden etwa 10-20% der Fälle zugeordnet.

In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse (Yin X. et al., 2025) wurden 2.817 Patientinnen aufgrund ihres Östrogenstatus verglichen. 520 waren östrogennegativ (18,45%) und 2.297 östrogenpositiv (81,54%). Von den östrogennegativen waren 3,85% POLEmut, 18,27% MSI, 67,69% p53abn und 10,19% NSMP. Von den östrogenpositiven waren 7,84% POLEmut, 33,52% MSI, 6,44% p53abn und 50,2% NSMP.

1.7.6 Molekulare Klassifikation (TCGA-Projekt)

Die Ergebnisse der „The Cancer Genome Atlas“ Analyse wurden 2013 (D.A. Levine et al. 2013, Espinosa et al. 2023) publiziert. Die Studie untersuchte low-grade und high-grade endometrioide und seröse Karzinome. Inzwischen sind weitere Studien publiziert worden, die eine Kohorte mit weiteren histologischen Typen untersucht haben. Diese wurden bei der fünften Klassifikation der WHO in 2020 (Masood et al. 2021) berücksichtigt. Die genetischen Varianten und die damit zusammenhängenden prognostischen Unterschiede, die auch andere therapeutische Ansätze implizieren, ergänzen die histologische Einteilung und auch die Einteilung in Typ 1 und Typ 2 Karzinome und machen eine genauere Aussage über Verlauf und Prognose möglich.

- Typ 1: POLE/ultramutiert:

Diese Tumore haben eine somatische inaktivierende hot-spot Mutation im POLE Exonuklease Domain. *POLE*-mutierte Endometriumkarzinome sind die humanen Karzinome mit der höchsten Mutationsanzahl.

In der TCGA-Studie wurde der Anteil dieser Karzinome unter den Endometriumkarzinomen bei 7-12% nachgewiesen. Sie zeigen meist eine endometrioiden Histomorphologie mit einer schlechten Differenzierung (high-grade) und mit prominenter lymphozytärer Infiltration.

Das *POLE*-Gen kodiert für die katalytische und überprüfende (proofreading) Einheit der DNA-Polymerase Epsilon. Das Gen spielt somit eine wichtige Rolle bei der DNA-Replikationskontrolle. Ein Fehler beim „proofreading“ wurde als Ursache für die Anhäufung der Mutationen (ultramutiert) ausgemacht. Neueste Studien diskutieren einen funktionellen Fehler bei der Polymerisierung als Ursache für die Mutationsanhäufung (S.R. Barbari et P.V. Shcherbakova, 2018).

POLE-mutierte Karzinome sind meistens mikrosatellitenstabil. MMR-Proteine können teilweise den *POLE*-Mangel ausgleichen, aber ihre Aktivität reicht nicht für die vollständige Korrektur aus (N. Galant et al., 2024).

Hereditäre *POLE*-Mutationen führen mitunter vermehrt zu Colon-, Endometrium- und auch Ovarkarzinomen (Kögl et al. 2024). Das erste Mal wurde eine *POLE*-Mutation in einem Rektumkarzinom beschrieben (R. Yoshida et al., 2011). Hereditäre Mutationen sind insgesamt selten. Somatische Mutationen kommen bei Endometriumkarzinomen (7%) aber auch bei kolorektalen Karzinomen (6%) vor. Sie können auch in Vorläuferläsionen wie in der atypischen Hyperplasie des Endometriums nachgewiesen werden. Es wurden inzwischen mehr als 200 verschiedene Mutationen nachgewiesen. Die meisten Studien untersuchen nur die kodierenden Sequenzen für die Exonuklease-Domäne, somit ist die Höhe der Mutationsrate für das Gen nicht genau zu beziffern.

Die hot-spot Mutationen treten in den Exonen 9-14 auf. Die häufigsten hot-spot Mutationen sind P286R, V411L, S297F, A456P und S459F. Die meisten Mutationen, die im *POLE* gefunden werden, sind keine hot-spot Mutationen, sondern unklarer Signifikanz, wie in einer Studie festgestellt (A. S. Jumaah et al., 2020). Diese Studie führte eine Meta-Analyse mit 6.346 Patientinnen durch. Sie stellten einen Anteil mit einer *POLE*-Mutation bei **8,59%** der Endometriumkarzinomen fest. Bei den Typ I Karzinomen berichten sie von einem Anteil an *POLE*mut Karzinomen von 8,22%, bei den Typ II Karzinomen von einem mit 0,93%. 89,51% der *POLE*-mutierten

Karzinome waren im Frühstadium und 14,77% im fortgeschrittenen Stadium. 46,36% waren G1 oder G2 Karzinome und 51,53% waren G3.

Die somatische Mutation verursacht durch die ineffektive Kontrolle der DNA-Replikation eine hohe, unter den menschlichen Karzinomen sogar eine der höchsten Mutationsrate (hohes tumour mutational burden, TMB) der Zellen (ultramutiert). Es besteht eine erhöhte Frequenz an C-A Transversionen und oft Mutationen in den *PTEN*, *PIK3R1*, *PIK3CA*, *KRAS* und *FBXW7*-Genen. Sie zeigen eine geringe Kopienzahlvariation (Copy number variation).

Die *POLE* mutierten Karzinome haben unabhängig von ihrem nicht selten schlechten histologischen Differenzierungsgrad eine gute Prognose. Es zeigt sich bei diesen Karzinomen ein besseres Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren, bedingt möglicherweise durch die hohe Mutationsrate und die erhöhte Immunität (vermehrte Antigenexpression) mit entsprechender Immunsystemaktivierung.

- Typ 2: mikrosatelliteninstabil high/ hypermutiert:

Diese Karzinome sind meistens oder fast ausschließlich endometrioiden Karzinome, wie in der Literatur berichtet (L. Paleari et al. 2021) und zeigen eine Mikrosatelliteninstabilität meist durch Hypermethylierung des Promotors des *MLH1*-Gens. Dazu zählen etwa 30% der Endometriumkarzinome (9 bis 45% nach D. Kanopiene et al., 2014, oder 30% nach M.B. Anca-Stancu et al., 2025).

Patientinnen mit Hypermethylierung des Promotors des *MLH1*-Gens unterscheiden sich klinisch von den Patientinnen mit einer somatischen oder hereditären Genmutation dadurch, dass sie meist älter, adipöser sind und ihr Karzinom in einem fortgeschrittenerem Stadium ist (M.B. Anca-Stancu et al., 2025).

Mikrosatelliten sind kurze (2 bis 6 Basen lange) sich wiederholende (repetitive) DNA-Sequenzen, die besonders zu Lesefehlern und Alterationen bei der DNA-Synthese neigen. Die Kontrolle der Synthese und der Sequenzen erfolgt durch Mismatch-Repair-Proteine, die die fehlerhaften Paarungen der Basen korrigieren. Zu den Mismatch-Repair-Proteinen gehören MLH-1 (MutL homolog 1), MLH-3 (MutL homolog 3), MSH-2 (MutS homolog 2), MSH-3 (MutS homolog 3), MSH-6 (MutS homolog), PMS-1 (postmeiotic segregation increased 1) und PMS-2 (postmeiotic

segregation increased 2). Von diesen werden MLH1, MSH2, PMS2 und MSH6 routinemäßig immunhistochemisch untersucht. Wenn die Mismatch Repair Proteine wegen Mutationen oder Inaktivierung der Gene defekt sind oder nicht gebildet werden, kommt es zur Mikrosatelliteninstabilität und zu weiteren Mutationen in verschiedenen Genen. Diese Karzinome sind durch eine erhöhte Mutationsrate gekennzeichnet und sind hypermutiert. Copy number variations sind für diese Karzinome nicht typisch, kommen selten aber vor.

Die Mutationslast (tumour mutation burden) ist zwar hoch, aber niedriger als bei den ultramutierten Karzinomen. Mutationen, die bei ihnen oft auftreten sind Mutationen im *KRAS*- oder *PTEN*-Gen. MMR-Proteine interagieren mit ATM/ATR-Signalwegen, die für den Zellzyklus und Apoptose zuständig sind. Ein Ausfall der Proteine kann deswegen zum Fehlen des Zellzyklusarrests und der Apoptose führen.

Die immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Repair-Proteine ist eine weit verbreitete, kostengünstige und akzeptierte Methode, die in mehreren Studien mit der Sequenzierung der Gene verglichen wurde (K.C. Kurnit et al., 2020). Nach den Empfehlungen der College of American Pathologists wird die Immunhistochemie für die Detektion der Mismatch-Repair-Proteine zur Feststellung eines eventuellen Defektes empfohlen. Die PCR- oder NGS-Untersuchung für die Analyse der Mikrosatelliten wird als weniger genau eingestuft (Bartley et al., 2022).

Ein MLH1-Ausfall kann auch durch epigenetische Modulation mit Hypermethylierung des Promoters erfolgen, was zur Inaktivierung des Gens führt. Es wird eine Analyse des Methylierungszustandes durchgeführt. Die Analyse kann z.B. durch die Natrium-Bisulfid-Konversionsmethode durchgeführt werden, bei der nicht-methyliertes Cytosin in Uracil überführt wird. Der Unterschied zu nicht behandelten DNA zeigt den methylierten Anteil in der Sequenz an. Ab einer Schwellenwert wird der Promotorstelle als epigenetisch verändert diagnostiziert. Das Fehlen der Hypermethylierung vom Promoter von MLH1 ist wiederum ein starker Hinweis auf eine Keimbahnmutation bzw. Lynch-Syndrom.

Die hereditäre MMR Defizienz bedingte Erkrankung ist das Lynch Syndrom, das zuerst beim Colonkarzinom beschrieben wurde. Das Syndrom verursacht ca. 1-3% der Dickdarmkarzinome. Zweit häufigstes Karzinom beim Lynch-Syndrom ist das Endometriumkarzinom. Ca. 3 % der Endometriumkarzinome sind mit dem Lynch-

Syndrom assoziiert, bei den MSI-Karzinomen beträgt ihr Anteil 10% (M.B. Anca-Stancu et al. 2025).

Prognostisch liegen die MMRd-Karzinome zwischen den ultramutierten und den p53abn-Karzinomen, wobei die prognostische Wertigkeit derzeit noch teilweise diskutiert wird.

Die MSI-Karzinome zeigen eine hohe lymphozytäre Infiltration und scheinen für eine Immuntherapie zu eignen (M.B. Anca-Stancu et al. 2025).

- Typ 3: somatic copy number alteration high (SCNA high)/ serous-like Karzinome mit geringer Mutationsrate:

Sie zeigen oft Mutationen des *TP53* Gens (meist seröse, 25% endometrioidale Karzinome (meist G3) und klarzellige Karzinome in einem geringen Anteil), andererseits aber äußerst selten auch in den Genen *FBXW7* und *PPP2R1A*. Unter diesen Karzinomen ohne *TP53*-Mutation ist eine hohe Kopienzahlalteration ebenso zu sehen. Ca. **15%** der Endometriumkarzinome gehören zu dieser Gruppe. Es sind die Karzinome durch die 60-70% der Todesfälle bedingt durch ein Endometriumkarzinom verursacht werden. Das Gen *TP53* kodiert für ein Tumorsuppressorgen, das im Zellzyklus eine wichtige Rolle spielt. Sie hemmt die Aktivität vieler Gene und blockiert den Zellzyklus für Reparaturvorgänge, wenn ein Lesefehler entdeckt wird. Fehlt die Genaktivität oder ist das Gen mutiert und sein Produkt, das p53 Protein nicht effektiv, wird der Zelle die Zeit für die Reparatur der Lesefehler nicht gegeben, oder die fehlerhaften Zellen werden der Apoptose nicht zugeführt.

Normalerweise ist p53 in den Zellen in geringer Konzentration vorhanden. In nicht mutierten Zellen ist p53 mit immunhistochemischer Untersuchung unterschiedlich stark nachweisbar. Die abnormale p53 immunhistochemische Reaktion der Tumorzellen ist gekennzeichnet durch eine deutliche durchgehende nukleäre Färbung in mindestens 80% der Tumorzellen, durch eine fehlende nukleäre Anfärbung oder durch eine zytoplasmatische Färbung. Das Null-Muster tritt normalerweise beim Vorhandensein von *TP53*-Frameshift- oder Nonsense-Mutationen und großen Deletionen im *TP53* -Gen auf.

Eine subklonale Anfärbung des Tumors ist möglich. Es wird empfohlen, wenn mehr als 5-10% der Tumorzellen ein p53abn-Färbemuster zeigen, den Tumor als p53abn zu diagnostizieren (L. Vermij et al., 2022).

In dieser Gruppe sind meist high-grade Karzinome. Es wurde aber auch über Stage I low grade endometrioiden Karzinome mit *TP53*-Mutation berichtet, die wie die high-grade Karzinome eine höhere Rezidivrate aufweisen. Das betrifft ca. 2,5% der low-grade endometrioiden Karzinome des Endometriums (A. Jamieson et al. 2023). In einer weiteren Studie von A. Jamieson et al. aus dem Jahr 2021 wurde berichtet, dass 21% der G3 endometrioiden (Leoben 35,29%) und 5,2% der low-grade endometrioiden Karzinome (Leoben 2,97%) p53abn sind. Weiters zeigten sie, dass bei den Karzinomen bei mehr als 85% (Leoben 50%) und bei den klarzelligen 35% (Leoben 50% bei sehr geringer Fallzahl) eine abnormale p53-Expression zu sehen war.

- Typ 4: somatic copy number alteration low (SCNA low)/ low mutation burden:

Die zahlenmäßig größte molekulare Gruppe der Endometriumkarzinome ist die Gruppe der SCNA-Karzinome. Das sind Karzinome, bei denen eine hohe Mutationsrate oder eine hohe Kopienzahlvariation nicht nachgewiesen werden kann. Meist handelt es sich um endometrioiden und klarzelligen Karzinome. Die endometrioiden zeigen mitunter oft eine plattenepitheliale oder muzinöse Differenzierung. Veränderungen, die auf weitere genetische Alterationen hinweisen.

Prognose- und therapierelevante Marker werden noch erforscht, und es ist zu erwarten, dass diese Gruppe in der Zukunft in Subgruppen aufgeteilt wird. Östrogenexpression und das histologische Differenzierungsgrad sind für die Prognose von Bedeutung. Eine Einteilung mit immunhistochemisch östrogenrezeptornegativen und -positiven Karzinomen wird meistens angewendet. *Beta-Catenin*-Gen (*CTNNB1*), *PTEN*- und *PIK3CA*-Mutationen kommen in dieser Gruppe öfter vor. *CTNNB1*-Mutationen besonders im Exon 3 (kodiert für beta-Catenin) sind mit dem wnt/beta-Catenin-Signalweg assoziiert, der ein wichtiger Aktivator der Tumorgenese ist. Bei den Endometriumkarzinomen kommen bei ca. 15-25% der Fälle zu *CTNNB1*-Mutationen. Obwohl die *CTNNB1*mut NSMP-Karzinome meist in einem frühen Stadium und low-grade sind, kommt es bei ihnen oft zu Rezidiven im Gegensatz zu den Wildtyp-Karzinomen (K.C. Kurmit et al.,

2017). Derzeit wird eine routinemäßige immunhistochemische beta-Catenin-Analyse nicht durchgeführt.

Weitere genetische Analysen könnten in der Zukunft zum Erkennen von Untergruppen innerhalb der NSMP-Karzinome führen, die alterierende Prognose und Therapieoptionen haben könnten.

- Multipel Klassifizierte (multiple classifier):

In der Literatur werden Karzinome mit mehr als einer molekularen Alteration der drei durch eine Mutation bestimmter Gruppen beschrieben. Der Prozentsatz beträgt laut Literatur 3% (X. Yao et al., 2024). In der Studie mit der größten Kohorte von 107 Fällen (3% von 3518 Fällen) waren 64 MMRd und p53abn, 31 POLEmut und p53abn und 12 Karzinome zeigten Alterationen in allen drei Genen. Die Karzinome mit MSI/p53abn und POLEmut/p53abn waren alle endometrioide G3-Karzinome und zeigten einen günstigeren Verlauf als rein p53abn Karzinome (A. Leon-Castillo et al., 2020). De Vitis et al. vermuten, dass der Anteil der mehrfach „classifier“ höher ist (bis zu 11%), wenn das *TP53*-Gen mit NGS überprüft wird.

Es wird empfohlen mehrfach klassifizierte Karzinome mit einer *POLE*-Mutation als POLEmut Karzinome zu betrachten und die Therapiewahl entsprechend anzupassen. Liegt keine *POLE*-Mutation vor, das Karzinom aber mikrosatelliteninstabil und p53abn ist, ist davon auszugehen, dass das Karzinom sich wie ein MMRd Karzinom verhält (A. Leon-Castillo et al., 2020).

1.7.7 ProMisE molekulare Klassifikation

Die ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) - Einteilung erfolgt mit Hilfe sogenannter „surrogate“ Marker (immunhistochemische Marker) wegen der weltweit nicht überall vorhandenen Möglichkeit der genetischen Tumortestung und der schlechteren Praktikabilität sowie der hohen Kosten dieser (A. Talhouk et al. 2017, Kommoss et al. 2018). Der Einsatz der Immunhistochemie ermöglicht die Analyse der MMR-Proteine und von p53 mit den entsprechenden Antikörpern. Es zeigt sich eine Konkordanzrate von über 95% jeweils mit den Antikörpern gegen p53 beziehungsweise gegen die Mismatch-Repair-Eiweiße MLH1, MSH2, PMS2 und MSH6 (A. Talhouk et al. 2017). Bei den Mismatch-Repair-Proteinen wird eine vorhandene oder fehlende nukleäre Reaktion für die Zuteilung verwendet, während unter einer aberranten Reaktion von p53 in einer

immunhistochemischen Untersuchung versteht man entweder eine starke durchgehende nukleäre Reaktion oder eine fehlende nukleäre Reaktion bei mehr als 80% der Zellen oder eine zytoplasmatische Reaktion. Die Alterationen des *POLE*-Genes werden weiterhin molekulargenetisch geprüft.

Die Einteilung und Unterscheidung der Karzinome anhand dieser gut praktikablen Untersuchungen (ProMisE) erfolgt folgendermaßen:

- *POLE*mut (*POLE*mut),
- MMR defizient (MMRd),
- p53 aberrant (p53abn)
- NSMP (no special molecular profile).

In der Arbeit von Kommoss et al. aus 2018 zeigte sich bei 452 Frauen folgendes Ergebnis:

- *POLE*mut: 9,3%.
- MMRd: 28,1%
- P53abn: 12,2%
- NSMP: 50,4%.

Um die *POLE*-Untersuchung auch auf die Immunhistochemie zu verlagern und damit Kosten zu senken, sind Publikationen erschienen, die Ersatzmarker beschreiben. Ein histomorphologischer Hinweis für eine *POLE*-Mutation ist das Vorhandensein dichter lymphozytärer peritumoraler und tumoraler Infiltration bei p53wt und MSS-Karzinomen. Zusätzlich sollen diese Karzinome Riesenzellen haben. CyclinB1 könnte ebenso ein Ersatzmarker, eventuell in Kombination mit Caspase8 und XBP1 (X. Yao et al., 2024) sein.

Molekulare Subgruppe	Charakteristika / Mutationen	Prognose	Therapiekonsequenz / Marker
POLE-ultramutiert	Pathogene Mutationen in der DNA-Polymerase epsilon (<i>POLE</i>)	Sehr günstig (auch bei hohem TNM-Grad)	Keine zusätzliche Therapie nötig, selbst bei aggressiver Histologie
MMR-defizient (dMMR / MSI-H)	Verlust von MMR-Proteinen (MLH1, PMS2, MSH2,	Intermediär	Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab, Dostarlimab) wirksam

	MSH6); häufig durch MLH1-Promotor-Methylierung		
p53-aberrant (häufig bei serösen Karzinomen)	TP53-Mutationen, nachweisbar durch aberrante p53-Immunhistochemie	Sehr ungünstig	Typischer molekularer Typ der serösen Karzinome
No specific molecular profile (NSMP)	Kein Nachweis von POLE, MSI-H, p53	Intermediär bis günstig	Prognose abhängig von klassischen Faktoren (Stadium, Grad, Myometreineinbruch)
HER2/neu Amplifikation (v. a. bei serösen Karzinomen)	HER2-Überexpression/Amplifikation (20–30 % der serösen Karzinome)	Ungünstig	Trastuzumab (zusätzlich zu Chemotherapie) kann Überleben verbessern
Andere Marker	PI3K/AKT/PTEN-Pathway, ARID1A, CTNNB1	Variabel	Mögliche künftige Zielstrukturen

Tabelle 9: Zusammenfassung der molekularen Gruppen mit Ergänzung einzelner molekulargenetischen Alterationen

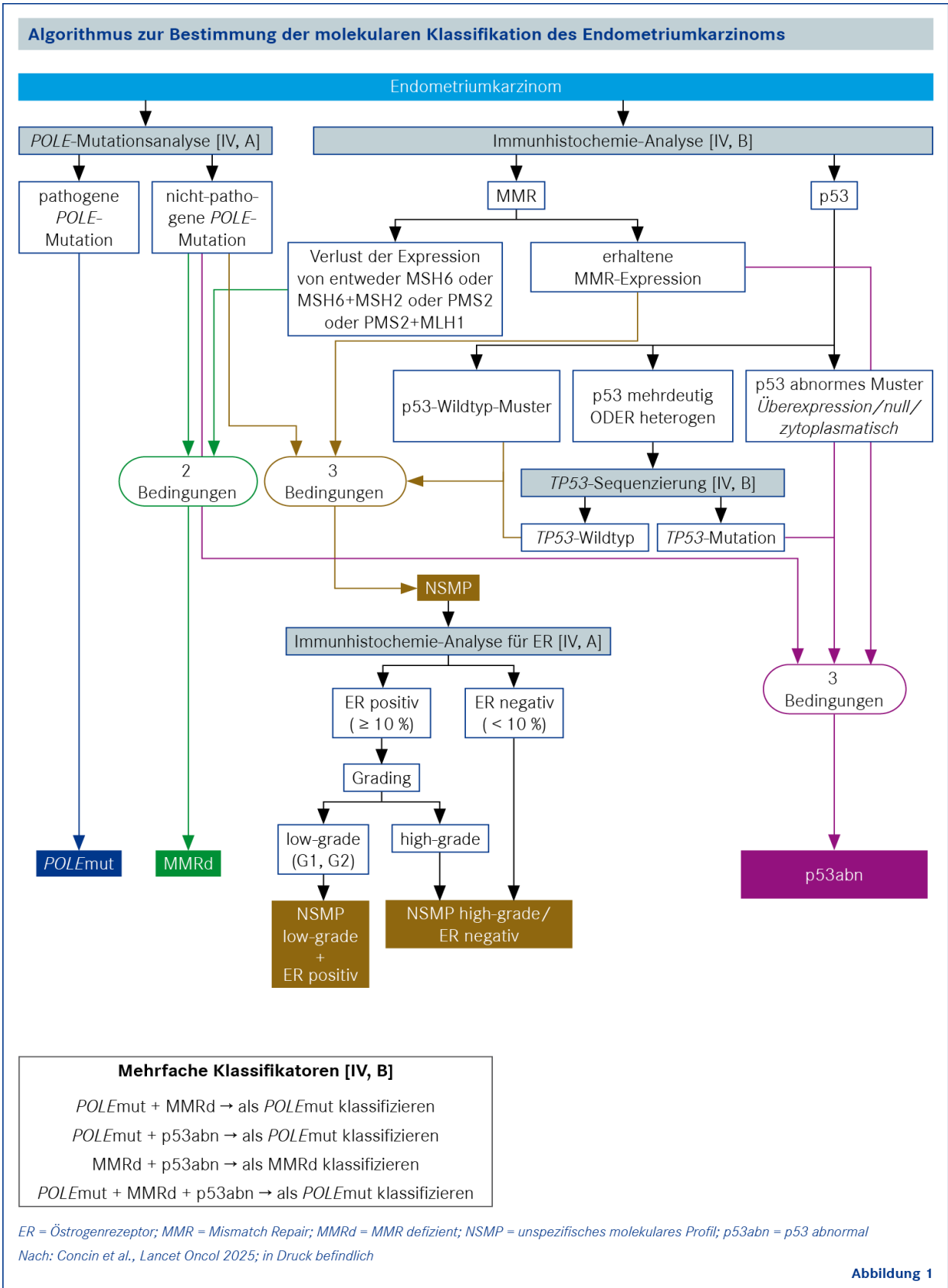


Abbildung 2: Abbildung aus "Manual der gynäkologischen Onkologie", Stand 2025, Arbeitsgemeinschaft der Gynäkologischen Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

2 Hereditäre Endometriumkarziome

Lynch Syndrom ist eines der häufigsten Krebs syndrome mit einer Inzidenz von 1/100-1/180 (T. Dörk et al., 2020). Meistens liegt der Defekt eines der MMR-Gene heterozygot vor. Um das Gen zu inaktivieren, braucht es einen sogenannten „second hit“, der entweder durch eine Deletion des zweiten Allels aber durch Methylierung des Promotors des zweiten Allels erfolgen kann (Verlust der Heterozygotie, loss of heterozygosity). Bis zum Alter von 75 Jahren wird geschätzt, dass das Risiko an ein Endometriumkarzinom 30-47% (MLH1), 40-61% (MSH2), 29-62% (MSH6) und 5-50% (PMS2) beträgt. Das geringste Risiko haben somit die Mutationsträgerinnen im *PMS2*-Gen. Das Risiko ist ähnlich hoch wie bei kolorektalen Karzinomen.

Neben dem Lynch-Syndrom, das durch die genetische Mutation eines Genes der Mismatch-Repair-Proteine verursacht wird und etwa bei 3% der Endometriumkarzinomen vorkommt, kann ein Endometriumkarzinom beim **Cowden-Syndrom** auftreten. Das Cowden Syndrom ist eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung kennzeichnet durch die vererbliche Mutation des *PTEN*-Gens. Das Syndrom betrifft etwa 1/200.000. Das *PTEN*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 10 (10q23). Bei der Krankheit treten gutartige (gastrointestinale Hamartome, ganglioneuromatöse Polypen, mukokutane Läsionen, Trichilemmome der Haut, Uterusleiomyome) aber auch bösartige Tumoren (Mammakarzinome, Nierenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und auch Endometriumkarzinome (21-28% der Patientinnen mit Cowden-Syndrom)), wie auch Makrozephalie. Das Endometriumkarzinom kann sich im jungen Alter entwickeln.

Beim Cowden-Syndrom wird bei etwa 25% der Patienten eine Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen festgestellt. Bei den weiteren Cowden Syndrom oder Cowden-Syndrom ähnlichen Erkrankungen können Mutationen in Genen wie *AKT1* oder *PIK3CA* detektiert werden, die im Signalweg PI3K/AKT wirken, wie das *PTEN*-Gen.

- Weitere mögliche hereditäre Kandidatengene:

POLE und *POLD1*: hereditäre Erkrankungen mit Mutationen in den Exonukleasedomänen diese Gene wurden bei kolorektalen Karzinomen

beschrieben (C. Palles et al., 2013). Ähnliche vererbliche Endometriumkarzinome sind möglich.

MUTYH

Das MUTYH -Gen kodiert ein Protein des Basenexzisionsreparatursystems. Einige Ergebnisse zeigen eine mögliche Risikoerhöhung für das Endometriumkarzinom. Für das kolorektale Karzinom sind Mutationen im Gen bereits beschrieben.

NTHL1

Das Gen kodiert für weiteres Protein des Basenexzisionsreparatursystems und es besteht wiederum die Wahrscheinlichkeit einer hereditären Krebsvererbung für Endometriumkarzinome.

BRCA1

Eine Kohortenstudie von D. Thomson et al. im Jahr 2002 stellte ein zwei bis dreifach erhöhtes Risiko für das Endometriumkarzinom bei Mutation des Gens fest. Unklar ist jedoch, ob das erhöhte Risiko nicht durch Tamoxifen-Einnahmen verursacht wird (T. Dörk et al., 2020).

3 Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnostik beginnt entweder im Rahmen der in Österreich meist jährlich durchgeführten gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung oder mit der Abklärung einer postmenopausalen Blutungssymptomatik. Die ersten Maßnahmen sind die manuelle gynäkologische Untersuchung und die Ultraschalluntersuchung. Es wird dabei die Höhe des Endometriums, das eventuelle Vorhandensein polypöser Veränderungen und gegebenenfalls das Ausbreiten des Karzinoms auf die Nachbarstrukturen beurteilt.

Im Falle des Verdachtes auf das Vorliegen eines tumorösen Geschehens kann eine Hysteroskopie mit optischer Inspektion der Gebärmutter Schleimhaut angeschlossen werden. Darauf folgend wird Gewebe gewonnen durch Curettage oder Biopsieentnahme. Die Gewebsgewinnung wird immer wieder mit der sogenannten Pipellentechnik durchgeführt. Bei dieser Technik muss keine Narkose angewendet werden. Da das Karzinomgewebe aus schlecht kohäsiven Zellen besteht, ist die

Gewinnung von diesem mit dem in die Cavitas uteri geführten Katheter meist möglich.

Die feingewebliche Analyse erfolgt durch Anfertigung von Gewebsschnitten, die für die Betrachtung unter dem Mikroskop geeignet sind. Weitere Untersuchungen wie Immunhistochemie, Molekularpathologie werden angeschlossen, damit das Karzinom in die entsprechende histologische und molekulare Klassifikationsgruppe eingeteilt wird. An Operationspräparaten können weitere prognose- und therapierelevante Faktoren bestimmt werden (wie z.B. Lymphgefäßeinbrüche, Lymphknotenbefall, FIGO-Stadium).

Wenn sich der Verdacht eines Karzinoms bestätigt, werden weitere bildgebende Untersuchungen, um das klinische Stadium zu evaluieren durchgeführt. Es kann eine MRT (Magnetresonanztomographie)-Untersuchung angeschlossen werden. Die Magnetresonanztomographie kann eine Aussage darüber liefern, wie tief das Karzinom in die Wand des Uterus eingedrungen ist und ob Lymphknoten befallen sind. Ein Ausbreiten des Karzinoms in der Bauchhöhle ist ebenso beurteilbar. Alternativ können eine CT (Computertomographie)-Untersuchung kombiniert mit einer PET (Positronen-Emissions-Tomographie) - Untersuchung durchgeführt werden. Zusätzlich werden die thorakalen Organe mit einer CT-Untersuchung für fragliche Metastasierung beurteilt.

4 Therapie

Für das Management werden die europäischen Richtlinien (ESGO-ESTRO-ESP) ergänzt mit den molekularen Gruppen verwendet. Die Empfehlungen für die Therapie beinhalten die Prüfung der molekularen Klassifikation, des histologischen Typs, des Grading und des Stadiums (FIGO). Bei bestehendem Kinderwunsch wird anders vorgegangen als bei abgeschlossener Familienplanung. Die primäre Therapie bei Operabilität ist die systemische chirurgische Therapie. Eine primäre Radiotherapie wird nur bei nicht operablen symptomatischen Karzinomen in Erwägung gezogen.

Empfehlungen nach AGO-Austria (Ch. Grimm et Ch. Schauer, 2025):

Low-risk Karzinome: systematisches chirurgisches Vorgehen:

- Totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie

- Lymphknotenabklärung:
- Sentinel-Lymphknoten-Analyse (eventuell mit Gefrierschnitt)

Intermediate-, intermediate high- und high-risk Karzinome: chirurgisches Vorgehen:

- Totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie
- Lymphknotenabklärung:
 - 1: Sentinel-Lymphknoten-Analyse (eventuell mit Gefrierschnitt)
 - 2: systematische pelvine/para-aortale Lymphadektomie bei Hochrisiko-Konstellationen
- Omentektomie bei serösen Karzinomen, un-, dedifferenzierten Karzinomen und bei Karzinosarkomen.

Nach Prüfen der Risikofaktoren wird für das Karzinom die adjuvante Therapie gewählt (Anca-Stancu M.B. et al., 2025):

- Low risk: Diese Kategorie umfasst folgende Gruppen:
 - FIGO-2023-Stadium IA1m-IA2–IA3m mit POLEmut, MMRd, NSMP low-grade + ERpos
 - FIGO-2023-Stadium IBm mit POLEmut
 - FIGO-2023-Stadium ICm mit POLEmut, MMRd
 - FIGO-2023-Stadium IIm (IIA, IIB, IIC) mit POLEmut
- Für Patientinnen mit EC im Low-Risk-Bereich wird keine adjuvante Therapie empfohlen. Eventuell Immuntherapie bei POLE-mutierten.
- Intermediate risk:
 - FIGO-2023-Stadium IBm mit MMRd, NSMP low-grade + ER pos. Stage IB, Grad 3, NSMP, MSI
 - FIGO-2023-Stadium IIAm mit NSMP low-grade + ERpos
 - FIGO-2023-Stadium IICm MMRd mit Myoinvasion (unabhängig von der Invasionstiefe des Myometriums), ohne zervikale Stroma-Invasion und ohne substanzielle LVSI.
- Für Patientinnen mit EC im Intermediate-Risk-Bereich sollte eine adjuvante vaginale Brachytherapie in Betracht gezogen werden. Keine adjuvante Therapie ist eine Option, insbesondere für Patientinnen unter 60 Jahren und/oder mit niedrigem Tumorgrad. Bei MMRd-Karzinomen soll eine Immuntherapie in Betracht gezogen werden.

- Intermediate-high Risk: Diese Kategorie umfasst folgende Gruppen:
- FIGO-2023-Stadium IIAm mit MMRd
- FIGO-2023-Stadium IIBm mit MMRd, NSMP low-grade + ER pos.
- FIGO-2023-Stadium IICm mit MMRd mit zervikaler Invasion (unabhängig von LVSI) oder mit substanzieller LVSI
- Für Patientinnen mit EC im Intermediate-high-Risk-Bereich wird eine adjuvante externe Strahlentherapie zur optimalen Becken-Kontrolle empfohlen. Vaginale Brachytherapie ist eine alternative Option, insbesondere für Patientinnen, die eine Lymphknotenstaging-Untersuchung hatten und pN0 sind. Keine adjuvante Therapie kann in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen mit Lymphknotenstaging (pN0), ohne substanzielle LVSI und mit low-grade Erkrankung. Bei MMRd-Karzinomen soll eine Immuntherapie in Betracht gezogen werden.
- High risk: Diese Kategorie umfasst folgende Gruppen:
- FIGO-2023-Stadium IA2, IA3, IBm mit NSMP high-grade/ER neg., p53abn
- FIGO-2023-Stadium IIIm (IIA, IIB, IIC) mit NSMP high-grade/ER neg., p53abn
- FIGO-2023-Stadium IIIIm (IIIA, IIIB, IIIC) mit MMRd, NSMP low-grade + ER pos., NSMP high-grade/ER neg., p53abn
- FIGO-2023-Stadium IVAm mit MMRd, NSMP low-grade + ER pos., NSMP high-grade/ER neg., p53abn
- Für Patientinnen mit EC im High-Risk-Bereich werden eine EBRT (externe Brachytherapie) mit gleichzeitiger und adjuvanter Chemotherapie oder alternativ eine sequenzielle Chemotherapie und Radiotherapie empfohlen. Eine Chemotherapie ± Brachytherapie ist eine alternative Option. Für Patientinnen mit FIGO-2023-Stadium IIIIm–IVAm mit MMRd sollte eine adjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer Checkpointinhibitoren-Therapie (± EBRT) in Betracht gezogen werden.

Bei Kinderwunsch kann bei low-risk Karzinomen, die auf das Endometrium begrenzt sind und keine Myoinvasion zeigen auf eine Hysterektomie verzichtet werden. Die molekularen Gruppen müssen hier auch berücksichtigt werden.

Die Identifikation der vier molekularen Gruppen ist für die Therapie relevant. Auf die p53abn Tumore wirkt z.B. die adjuvante Radiotherapie nicht in dem Maße wie auf die anderen Typen. Manche sind dafür, dass die molekulare Klassifikation, die histologische ersetzen soll, und die Einteilung zu einem molekularen Subtyp die

Therapieentscheidung bestimmt. Auch die Lymphgefäßinvasionswahrscheinlichkeit ist in den molekularen Untergruppen unterschiedlich, weswegen die Entscheidung für eine Lymphadenektomie dadurch gestellt werden kann, in welcher Gruppe das Karzinom ist. Weitere genetische Alterationen, die derzeit geprüft werden, können zur Zuteilung der Karzinome zu gezielten Therapien.

Die Portec3-Studie hat high-risk Endometriumkarzinome (lt. Studie Karzinome mit high-grade Morphologie, fortgeschrittenem Stadium und/oder nicht endometrioider Morphologie) analysiert bezüglich besserer Überlebensrate und tumorfreier Zeit bei der Anwendung von kombinierter Radiochemotherapie und alleiniger Radiotherapie. Die Studie kommt zum Ergebnis, dass die kombinierte Radiochemotherapie die Überlebensrate und die tumorfreie Zeit verlängert (A. Leon-Castillo et al., 2020).

Es werden die POLEmut-Endometriumkarzinome in der Literatur bezüglich Therapie diskutiert. Da eine gute Prognose zu erwarten wird, werden zurückhaltende Therapieansätze bevorzugt. Im Gegensatz dazu sind die POLEmut-Karzinome bis zu 50% der Fälle high-risk Karzinome und enthalten eine adjuvante Therapie. Studien zeigen aber, dass eine adjuvante Therapie keinen Vorteil liefert. Zusätzlich sind POLEmut Karzinome nicht strahlensensibel. Andererseits werden Immuncheckpoint-Inhibitoren bei diesen Karzinomen vermehrt eingesetzt (X. Yao et al., 2024). Histomorphologisch zeigen die Karzinome eine dichtere lymphozytäre, immunhistochemisch T-zellige Infiltration. Eine Veränderung, die ein Hinweis ist für die starke immunologische Reaktion und dafür, dass die Immuntherapie wirksam sein dürfte. Eine PD-L1 Reaktion immunhistochemisch in den POLEmut Karzinomen im Gegensatz zu den MMRd Karzinomen nicht oft positiv. Das spricht möglicherweise dafür, dass die Immunreaktion auf einem anderen Signalweg aktiviert wird.

Die College of American Pathologists in Zusammenarbeit mit der Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer für solide mikrosatelliteninstabile Tumore empfiehlt den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (Bartley et al., 2022). Die Untersuchungsmethode für die Feststellung des Mikrosatellitenstatus bzw. des Status der Mismatch-Repair-Proteine bekam die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen die Mismatch-Repair-Proteine eine starke Empfehlung. In dieser

Studie der College of American Pathologists sind sie zu dem Schluss gekommen, dass die Immunhistochemie sehr genau ist, der Nutzen ist groß, der Schaden ist gering, während die Untersuchung mit PCR oder NGS eine kleinere Genauigkeit zeigt (Bartley et al., 2022).

5 Limitationen

Die Limitationen der Studie ergeben sich aus der Kohortengröße von 234 Fällen sowie aus der Tatsache, dass das POLE-Gen erst ab 2021 untersucht wurde. Zudem erfolgte die POLE-Analyse nicht bei allen Karzinomen, sondern vorrangig bei Tumoren mit erwartbar ungünstiger Prognose, fortgeschrittenem Stadium oder schlechter Differenzierung. Grund dafür ist, dass die Prognose bei Nachweis einer Mutation zu relativieren und die Therapie entsprechend anzupassen ist. Daraus resultiert, dass eine Auswertung im Hinblick auf POLE-Mutationen und NSMP-Karzinome nur eingeschränkt möglich ist. Würde man nur die Fälle untersuchen, bei denen alle Marker bestimmt wurden, verblieben lediglich 57 Karzinome. Folglich können hier lediglich Tendenzen aufgezeigt werden.

Ein weiterer limitierender Faktor besteht darin, dass ausschließlich Daten aus der Datenbank des Laborinformationssystems (LIS, Xanthos) des Institutes für Pathologie sowie aus dem Informationssystem der steirischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes, MEDOCS) herangezogen wurden. Dies führt insbesondere bei der Erhebung der Mortalitätsdaten zu Einschränkungen, da Patientinnen, die außerhalb der KAGes-Krankenhäuser verstorben sind, nicht erfasst werden.

Darüber hinaus wurde auf bestimmte Aspekte wie auf eine statistische Analyse des Body-Mass-Index (BMI) sowie damit assoziierter Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus verzichtet.

6 Material und Methoden

Das histologische Material wird meist durch Curettage oder Biopsieentnahme gewonnen. Die histologische Aufarbeitung umfasst Formalinfixation, Entwässerung, Paraffineinbettung und eine Gewebefärbung mit Hämatoxylin und Eosin. Für die immunhistochemischen Untersuchungen werden am Institut für Pathologie in Leoben routinemäßig Antikörper der Firma Roche eingesetzt:

- p53: Clone Anti-p53 (Bp53-11), gefärbt mit einem BenchMark IHC/ISH Gerät.
- MMR-Antikörper: VENTANA MMR IHC Panel mit den Antikörpern gegen MLH1 (M1), PMS2 (A16-4), MSH2 (G219-1129), MSH6 (SP93) sowie BRAF V600E (VE1); Färbung auf BenchMark IHC/ISH Geräten mit OptiView DAB IHC Detection Kit.
- Östrogenrezeptoren (ER): CONFIRM anti-ER (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, ebenfalls mit VENTANA Nachweiskits. Dieser Antikörper richtet sich gegen ein Epitop im Alpha-Protein des humanen ER und detektiert ER-positive normale und neoplastische Zellen.
- PTEN: VENTANA PTEN (SP218) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, gefärbt auf BenchMark IHC/ISH Geräten.

Die molekulargenetische Sequenzierung wird derzeit am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz mit Next-Generation Sequencing (NGS, Illumina, Ion Torrent) durchgeführt.

Statistische Auswertung (Excel):

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von Microsoft Excel. Hierbei wurden die erhobenen Daten in Tabellenform erfasst und mit verschiedenen Funktionen ausgewertet:

- Deskriptive Statistik: Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen (Funktionen wie =MITTELWERT(), =MEDIAN(), =STABW(), =HÄUFIGKEIT()).
- Pivot-Tabellen: Zur übersichtlichen Darstellung und Gruppierung von Variablen (z. B. Verteilung nach Stadium, Grading oder Immunhistochemie).
- Diagramme: Erstellung von Balken-, Kreis- und Liniendiagrammen zur Visualisierung der Ergebnisse.

7 Datenschutz

Der Schutz personenbezogener Daten hat im Rahmen dieser Studie oberste Priorität. Sämtliche erhobenen Patientendaten wurden vor der Auswertung vollständig anonymisiert, sodass keine Rückschlüsse auf einzelne Personen möglich sind. Die Anonymisierung erfolgte durch das Entfernen aller identifizierenden Merkmale wie Name, Geburtsdatum oder Krankenversicherungsnummer. Für die statistische Analyse wurden ausschließlich

pseudonymisierte Datensätze verwendet, die lediglich interne Codes enthielten. Diese Codes hatten keinen Bezug zu personenbezogenen Informationen und dienten ausschließlich dazu, die wissenschaftliche Auswertung konsistent zu halten.

Nach Abschluss der Studie und Veröffentlichung der Ergebnisse werden alle personenbezogenen Angaben, die für die Anonymisierung und Zwischenspeicherung erforderlich waren, vollständig und unwiderruflich vernichtet. Damit wird sichergestellt, dass die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzgesetzes (DSG) sowie die einschlägigen nationalen Bestimmungen strikt eingehalten werden.

Darüber hinaus wurde bei jeder Phase der Datenerhebung und -verarbeitung darauf geachtet, dass nur diejenigen Informationen erfasst wurden, die für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung zwingend notwendig sind. Ein Zugriff auf die Rohdaten war ausschließlich dem unmittelbar am Projekt beteiligten Forschungsteam möglich. Eine Weitergabe an Dritte fand nicht statt.

8 Auswertung der Daten der auf dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark Standort Leoben erstellten histopathologischen und molekularpathologischen Befunde von Endometriumkarzinomen in den Jahren 2019 bis 2024

8.1 Geschätzte Inzidenz und Mortalität anhand der ausgewerteten Daten in der Obersteiermark

In der Obersteiermark wohnen am Stichtag 01.01.2025 laut Statistik Austria insgesamt 334.141 Menschen mit folgenden Einwohnerzahlen in den Bezirken: Bezirk Leoben: 59.071, Bezirk Bruck an der Mur-Mürzzuschlag: 97.077, Bezirk Murtal: 71.516, Bezirk Murau: 26.898, Bezirk Liezen: 79.579. Es wurden am Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark in den Jahren 2019 bis einschließlich 2024 bei 234 Patientinnen ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. Bei der Bevölkerungszahl in der Obersteiermark bedeutet das eine ungefähre jährliche kumulative Inzidenz für Endometriumkarzinome $70/100.000$ ($234/334.141 \times 100.000$) und die durchschnittliche jährliche Inzidenzrate beträgt $11,7/100.000/\text{Jahr}$ ($234/(334.141 \times 6) \times 100.000$). Das Ergebnis aus den Daten der Leobener Kohorte liegt unter den von Statistik Austria ausgewiesenen Inzidenzraten für Österreich bzw. die Steiermark (21,4 bzw. 23,6). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass einige Karzinomfälle nicht in Leoben diagnostiziert wurden, da Patientinnen in anderen,

nahegelegenen größeren Krankenhäusern – etwa in Graz oder Salzburg – behandelt wurden.

Die kumulative Mortalität beträgt anhand der uns vorliegenden Daten bei 31 verstorbenen Patientinnen in den letzten sechs Jahren 9,3/100.000 ($(31 / 334.141) \times 100.000$). Die jährliche durchschnittliche Rate beträgt 1,6/100.000/Jahr. Bei 7 Patientinnen kann man davon ausgehen, dass der Tod nicht im direkten Zusammenhang mit dem Karzinom steht, da sie weitere, soweit beurteilbar in ihrer Gesamtsituation eher zum Tode führende Krankheiten hatten. Bereinigt kommt man somit auf eine Mortalitätsrate von 1,4/100.000. Lt. Statistik Austria ist die Mortalitätsrate beim Endometriumkarzinom in Österreich bei 3,6/100.000 und in der Steiermark bei 4,6/100.000. Unsere Zahlen sind wegen der oben genannten Gründe abweichend von denen der Statistik Austria. Andererseits konnte keine genaueste Analyse der Todesursachen durchgeführt werden, da nur die Todesfälle erfasst werden konnten, die in der Datenbank des Krankenhauses aufliegen. Die häuslichen Todesfälle scheinen hier nicht auf. Um die genauere Todesstatistik zu eruieren, müssten diese Daten miteingezogen werden.

Die Prävalenz kann anhand der vorliegenden Daten nicht errechnet werden, da nur die seit 2019 diagnostizierten und keine früher diagnostizierten Fälle ausgewertet werden. Es liegen keine Darüber somit vor, wie viele Patientinnen zu einem gegebenen Zeitpunkt an der Krankheit erkrankt sind bzw. waren.

Übersicht der epidemiologischen Kennzahlen für Endometriumkarzinome im Zeitraum 2019–2024 (Bevölkerung: 334.141).

Kennzahl	Wert (gesamt 2019–2024)	Wert (pro Jahr Ø)
Fälle	234	39
Todesfälle	31	5,2
Inzidenz	70,0 / 100.000	11,7 / 100.000
Mortalität	9,3 / 100.000	1,6 / 100.000
Letalität	13,3 %	–

Tabelle 10: Die epidemiologischen Daten wurden mit den aus der Datenbank des Krankenhauses zur Verfügung stehenden Daten erstellt und sind wegen der wahrscheinlichen Unvollständigkeit der Todesfälle für die Punkte Inzidenz, Mortalität und Letalität ungenau

8.2 Altersverteilung der Endometriumkarzinome und Sterblichkeit

Es zeigt sich insgesamt ein Mittelwert von 67,02 Jahren unter den Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in diesen Jahren. Bei den endometrioiden

Karzinomen ist der Wert bei 66,23, bei den serösen bei 69,9, bei den klarzelligen 71, bei den gemischten 67,19 Jahre. Das Durchschnittsalter beträgt bei den Karzinosarkomen 74,25 Jahre und bei den un- und dedifferenzierten Karzinomen 69 Jahre. Die jüngste Patientin war 38 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und hatte ein endometrioides Karzinom. Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 92 Jahre alt und hatte ebenso ein endometrioides Adenokarzinom.

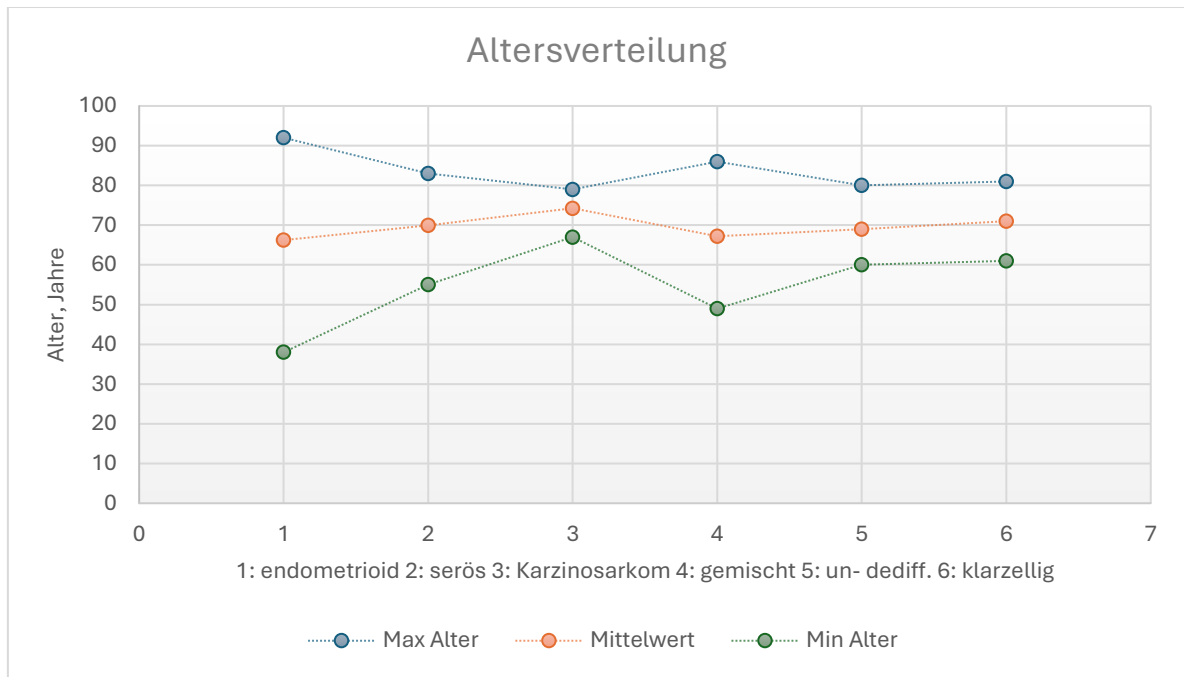


Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in den Jahren 2019-2024

Soweit erhebbar sind 31 Patientinnen innerhalb der Jahre 2019 bis Ende 2024 verstorben. Bei diesen Patientinnen vergingen zwischen Diagnosestellung und Zeitpunkt des Todes durchschnittlich 14 Monate. Der längste Abstand zwischen der Diagnosestellung und des Todes betrug 39 Monate und der kürzeste 2 Tage bei einer Patientin, die nach dem Eingriff für die Gewebegewinnung an einen Hirninfarkt verstarb.

Es waren insgesamt 15 endometrioides, 3 gemischte, seröse und un-, dedifferenzierte Karzinome und 7 Karzinosarkome unter den Tumoren der verstorbenen Patientinnen.

Nach den uns vorliegenden Daten ist es anzunehmen, dass 203 Patientinnen mit der Diagnose Endometriumkarzinom noch leben. Es liegen uns aber nur die

Sterbedaten der Krankenhausdokumentation vor. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt nach diesen Zahlen 86,75%. Von 2022 bis 2024 sind 8 Patientinnen von den 112 seit 2022 diagnostizierten Patientinnen verstorben. Die 3-Jahres Überlebensrate beträgt 92,85%. Seit 2023 sind keine Patientinnen bis Ende 2024 verstorben. Die 1-Jahres Überlebensrate wäre danach 100%.

Die geringe Populationszahl der in Leoben diagnostizierten Karzinome und die etwas ungenauen Sterbedaten sind jedoch für die Analyse nur bedingt ausreichend. Für das Endometriumkarzinom wird eine Überlebensrate in Österreich von ca. 80% errechnet. Unsere Zahlen sind damit aber grob übereinstimmend.

Die Karzinome der verstorbenen Patientinnen zeigen folgende molekulare Subgruppen: am häufigsten Karzinome der p53abn-Gruppe, gefolgt von der MMRd- und der NSMP-Gruppe. Keine der verstorbenen Patientinnen hatte ein POLEmut Karzinom. Die Einteilung ist nicht vollständig, da die Testung auf *POLE*-Mutationen wurde nicht bei allen Karzinomen und in den Jahren 2019 und 2020 noch bei keinem Karzinom durchgeführt.

Die Patientinnen verstarben meistens an den Folgen der Grunderkrankung (83,3%), eine Patientin starb wegen eines Unfalles (G1, pT1b, endometrioides Karzinom, zusätzlich ein 1984 diagnostiziertes Mammakarzinom bekannt), zwei verstarben an einem Herzversagen (G1, pT1a, endometrioides Karzinom bzw. G2, pT1b, ebenso endometrioides Karzinom), eine verstarb an Sepsis (G3, pT1b, Karzinosarkom, zusätzlich ein lobuläres Mammakarzinom, diagnostiziert 2007, bekannt) und eine an einen Hirninfarkt am zweiten postoperativen Tag (G1 pT2, endometrioides Karzinom).

Das Durchschnittsalter der Patientinnen, die seit der Diagnosestellung bereits verstorben sind, war zum Zeitpunkt der Diagnose 73,4 Jahre. Die älteste Patientin unter ihnen war 86 Jahre alt, die jüngste 42.

POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP	Mehrfach klassifiziert	Keine Bestimmung	Insgesamt
			ER+/ER-			
0	8	10	8/2	1: MSI/p53	1	31
			ER n. b.: 1			
0%	25,8%	32,25%	35,48%	3,22%	3,22%	

Tabelle 11: Molekulare Gruppen der Karzinome der verstorbenen Patientinnen. ER n. b.: Östrogenrezeptoren nicht bestimmt

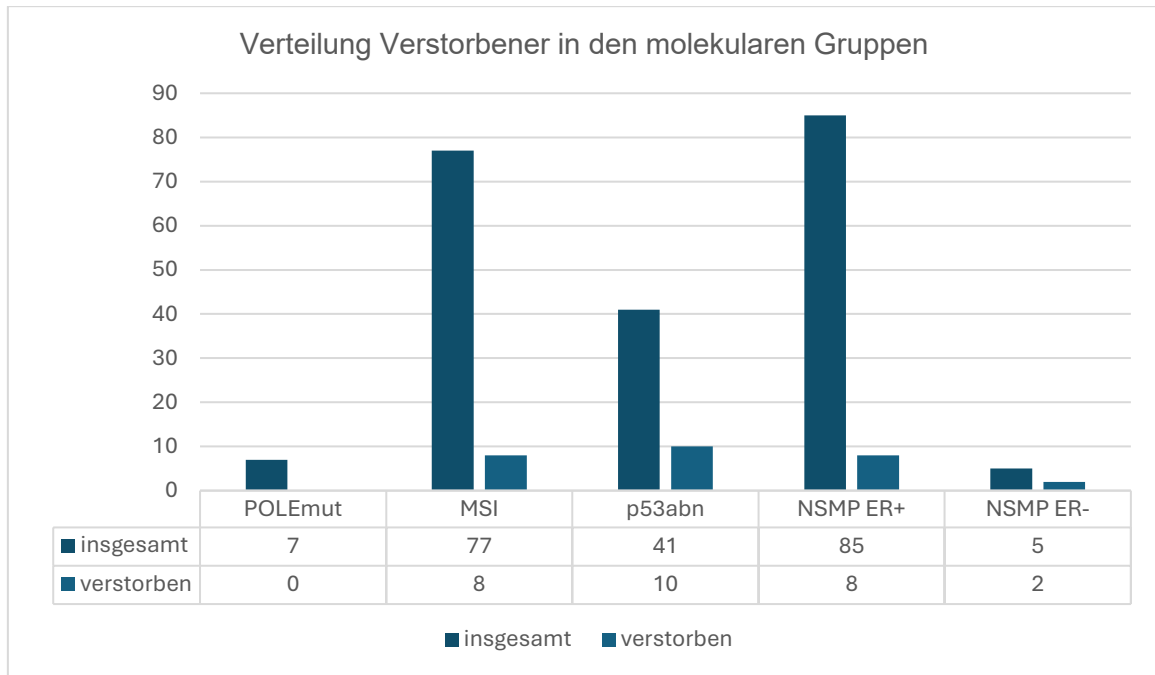


Abbildung 4: Anteil Verstorbener innerhalb der molekularen Gruppen. Prozentueller Anteil Verstorbener in den einzelnen molekularen Gruppen: MSI: 10,38%, p53abn: 24,39%, NSMP ER+: 9,41, NSMP ER-: 40%.

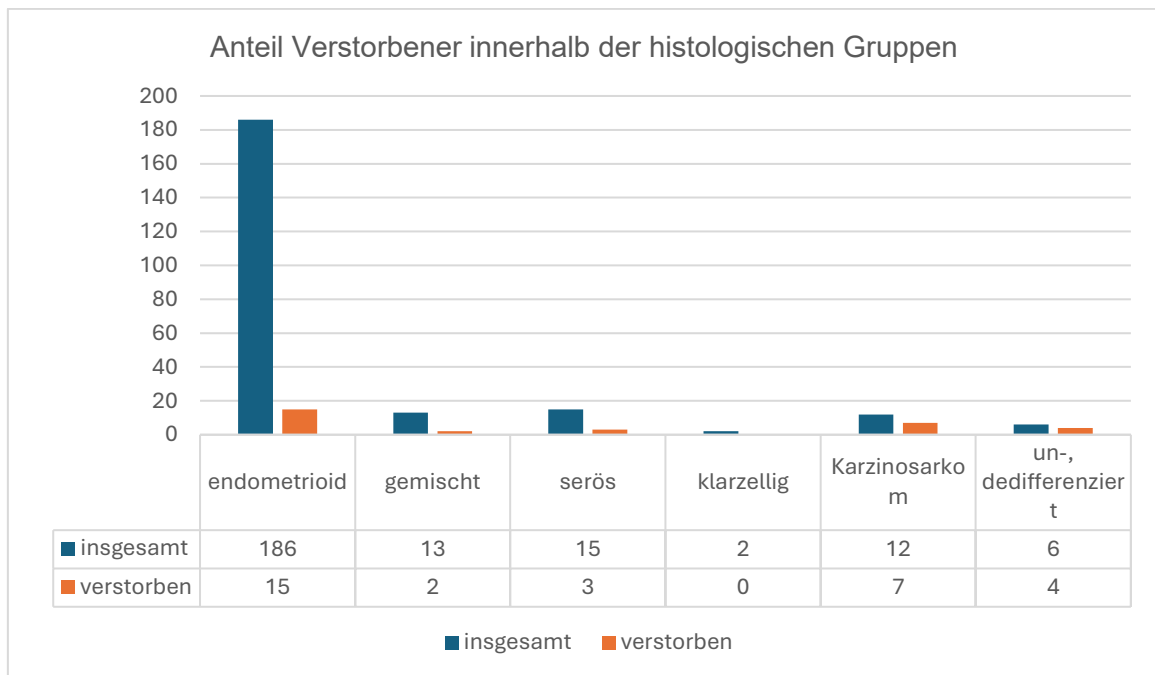


Abbildung 5: Verteilung Verstorbener innerhalb der histologischen Gruppen. Prozentueller Anteil der Verstorbener: endometrioid: 8,06%, gemischt: 15,38%, serös: 20%, Karzinosarkom: 58,33%, un-, dedifferenziert: 66,66%. Klarzellig: 0%.

	Verstorbene	Insgesamt	%
FIGO I	4	138	2,89
FIGO II	4	30	13,33
FIGO III	5	35	14,28
FIGO IV	15	22	68,18
Kein FIGO	3	9	33,33

Tabelle 12: Anteil Verstorbener innerhalb der FIGO-Gruppen

In manchen Gruppen liegt uns eine geringe Anzahl von Patientinnen vor. Es ist somit die Aussagekraft der Statistik eingeschränkt, es zeigt sich aber, dass bei den p53abn Karzinomen ein höherer Anteil an verstorbenen Patientinnen zu vermerken ist. In der Gruppe der POLEmut Karzinome wurden in den letzten 5 Jahren keine Verstorbene dokumentiert. Die serösen, gemischten und un-, dedifferenzierten Karzinome zeigen einen höheren Anteil an Mutationen im *TP53*-Gen. Diese Veränderung zeigt sich auch in der höheren Mortalitätsrate dieser Karzinome. Die FIGO-Gruppen widerspiegeln wiederum, dass in den besseren Stadien der Anteil Verstorbener geringer ist.

G/p53/MSI	G1	G2	G3	p53 abn	p53 wt	p53 n.u.	MSS	MSI	MS n.u.	Summe
endometrioid	11	2	2	2	10	3	7	8	0	15
gemischt	0	0	3	2	1	0	2	1	0	3
Un-, dediff.	0	0	3	1	1	1	3	0	0	3
serös	0	0	3	3	0	0	2	0	1	3
Karzinom	0	0	7	3	1	3	4	0	3	7
Summe	11	2	18	11	13	7	18	9	4	31

Tabelle 13: Aufschlüsselung nach G/p53/MSI und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen

POLE/pT	POLEmut	POLEwt	POLE n.u.	pT1	pT2	pT3	pT4	pTX	
endometrioid	0	5	10	4	3	3	0	5	
gemischt	0	0	3	0	0	2	0	1	
Un-, dediff.	0	0	3	1	0	0	1	1	
serös	0	1	2	1	1	1	0	0	
Karzinom	0	0	7	2	1	2	0	2	
Summe	0	6	25	8	5	8	1	9	31

Tabelle 14: Aufschlüsselung nach POLE/pT und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen

FIGO	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	Keine FIGO	Summe
endometrioid	2	2	3	6	2	
gemischt	0	0	0	2	0	
Un-, dediff.	0	1	0	3	0	
serös	1	1	1	0	0	
Karzinoid	1	0	1	5	1	
Summe	4	3	5	16	3	31

Tabelle 15: Aufschlüsselung nach FIGO-Stadium und Histologie bei den verstorbenen Patientinnen

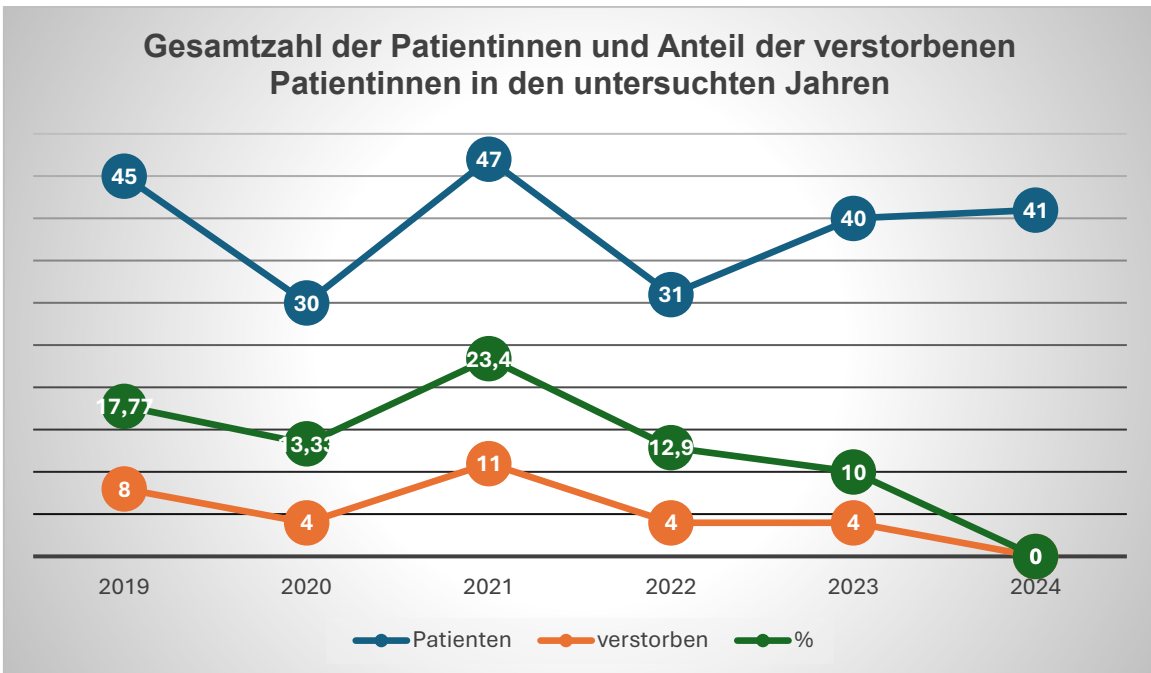


Abbildung 6: Gesamtzahl der Patientinnen und Anteil der Verstorbenen

8.3 Verteilung der histologischen Typen in der Leobener Kohorte

Es wurden 185 endometrioiden Karzinome (79,06%) entsprechend dem häufigsten Subtyp unter den 234 Endometriumkarzinomen in Leoben diagnostiziert. Das eine, als ambiguous diagnostizierte Karzinom wird auch zu dieser Gruppe gerechnet. Die sogenannten Karzinome mit „ambiguous“ Histologie zeigen Überlappungen von endometrioiden und anderen histologischen Typen, meist weisen sie seröse Charakteristika und oft eine TP53-Mutation auf. Von den endometrioiden Karzinomen waren 168 low-grade (90,77%) und 17 high-grade (9,23%). Es folgen mit 6,41% die serösen, mit 5,56% die gemischten Karzinome mit einem endometrioiden und einem davon getrennt vorliegenden anderen histologischen Anteil. Die häufigste Form ist die Variante mit einem endometrioiden und einem

klarzelligen Karzinomanteil. Karzinosarkome machen 5,13% der Endometriumkarzinome aus, während 1,71% der Fälle einem dedifferenzierten bzw. undifferenzierten Karzinom entsprechen. Bei 0,85% der Patientinnen lag ein rein klarzelliges Karzinom vor.

Histologische Typen	Anzahl	Prozent	Nach WHO „Classification of Tumours“
endometrioid	186	79,49%	80% (USA 90%)
serös	15	6,41%	5-10%
gemischt	13	5,55%	10%
klarzellig	2	0,85%	1-5%
Un/dedifferenziert	6	2,56%	2%
Karzinosarkom	12	5,13%	5%
gesamt	234		

Tabelle 16: In den Jahren 2019 – 2024 auf dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark diagnostizierte Endometriumkarzinome

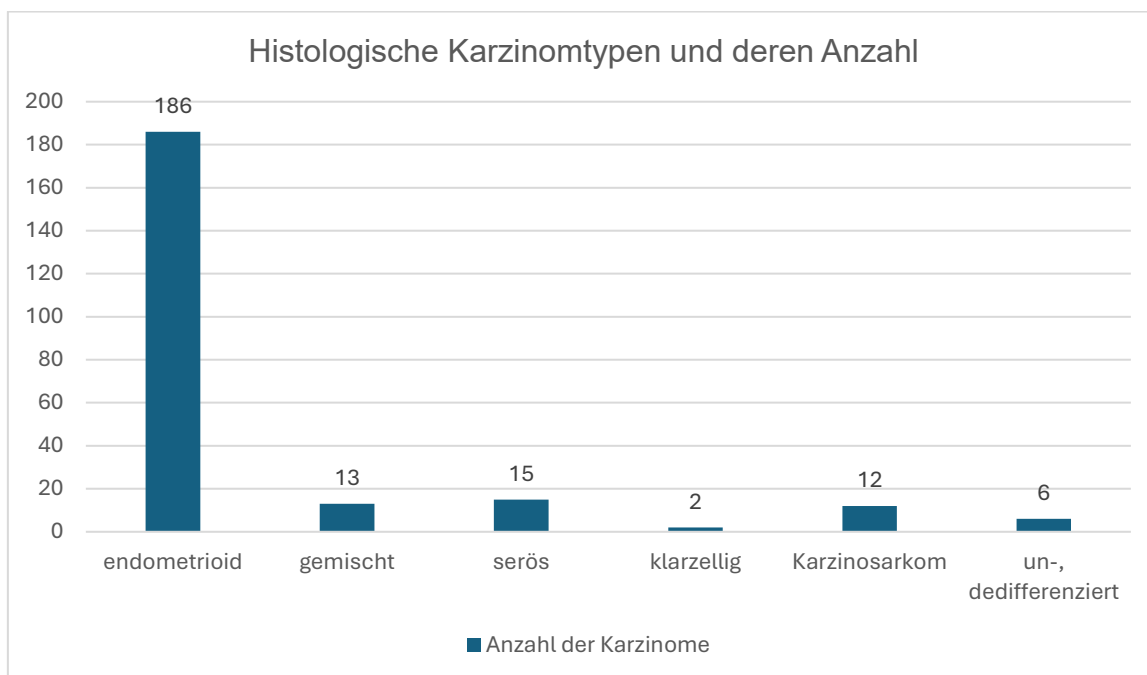


Abbildung 7: Darstellung der Verteilung der Karzinomtypen aus den Jahren 2019-24 diagnostiziert am Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark

8.4 Graduierung sowie TNM- und FIGO-Klassifikation der Karzinome

8.4.1 Graduierung

Nach der gültigen WHO-Definition werden die endometrioiden Karzinome in drei Gruppen eingeteilt (G1/2/3) während die restlichen Karzinomtypen alle G3 sind. Insgesamt gehören aber die Endometriumkarzinome zu den endometrioiden und

darunter zu den besser differenzierten Karzinomen. Diese Verteilung ist auch in der Leobener Kohorte zu sehen.

	endom.	gem.	serös	klarz.	un/dedi.	KS	
G1	118 (50,42%)						50,42%
G2	50 (21,36%)						21,36%
G3	65 (9,23%)	14 (5,98%)	15 (6,41%)	2 (0,85%)	5 (2,13%)	12 (5,12%)	27,77%
Ohne G-Bestimm.	1						
Insges.							234 (100%)

Tabelle 17: Graduierung der Karzinome mit Angabe des Tumortyps

Endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosaarkom, G-Bestimm.: G-Bestimmung, Insges: insgesamt.

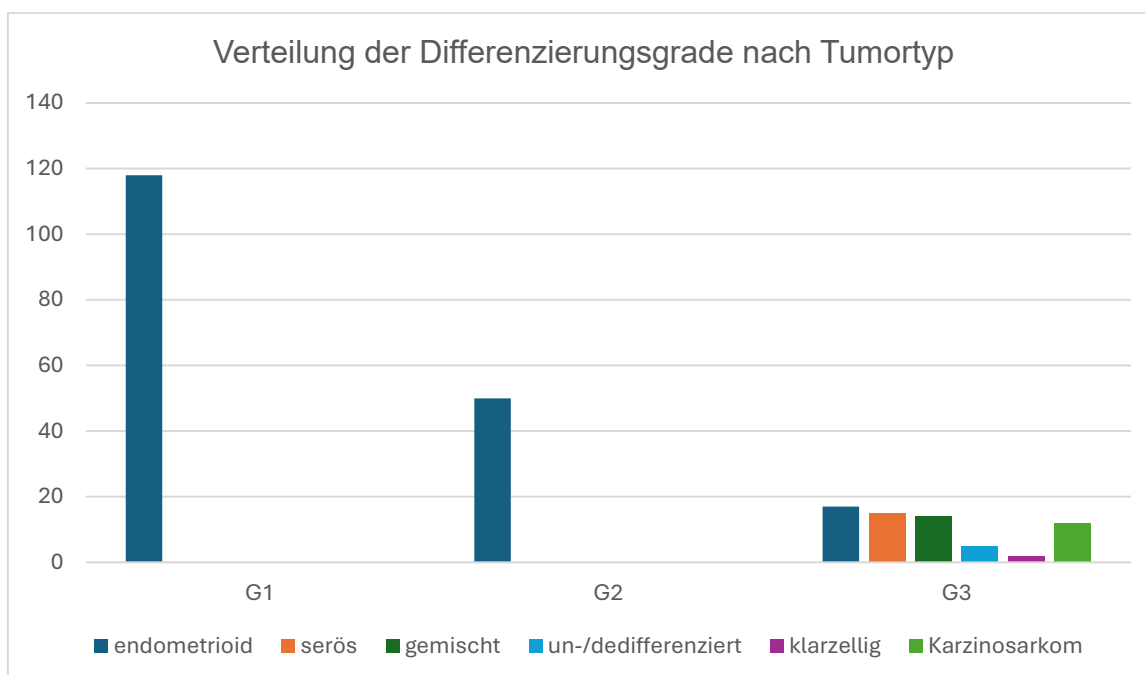


Abbildung 8: Verteilung der Differenzierungsgrade nach Tumortyp

8.4.2 pT-Stadium

Zusätzlich zur Graduierung werden die Karzinome einem Stadium der TNM-Klassifikation der WHO zugeordnet. Parameter sind die lokale oder regionale Tumorausbreitung, Lymphknoten- oder Fernmetastasen, wie auch Gefäßeinbrüche, perineurale Ausbreitung und die Vollständigkeit der Resektion. Unter den Leobener Fällen wurde bei 7,26% kein pT-Stadium diagnostiziert, gekennzeichnet mit pTX.

Entweder wurde der Tumor nicht operiert, oder die Operation ist nicht in unserem Haus durchgeführt und histologisch aufgearbeitet worden.

Wie in den Tabellen ersichtlich sind die Endometriumkarzinome in einem günstigen Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose und der Operation. 73,08% sind in der günstigsten pT1-Stadium (entweder 1a oder 1b). Nur 19,66% der Karzinome waren zum Zeitpunkt der Operation in einem höheren Stadium.

Bei 16,67% der Karzinomsarkome wurde eine präoperative Krebstherapie angewendet und das pT-Stadium erst nach der vorangegangenen Therapie bestimmt worden. Die wird mit dem Buchstaben „y“ kennzeichnet.

8.4.3 FIGO-Stadium

Die zusätzliche zusammenfassende FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) berücksichtigt neben dem Stadium des Karzinoms auch die Graduierung und bei den FIGO I und II Karzinomen die molekularen Veränderungen der Karzinomzellen (POLE und p53-Status).

Als FIGO I wurden 138 (58,97%) der 234 Karzinome klassifiziert, 30 (12,82%) als FIGO II, 35 (14,97%) FIGO III und 22 (9,4%) waren FIGO IV. Bei 9 Karzinomen erfolgte keine FIGO-Klassifikation (3,84%), meist wegen der fehlenden Operation nach Diagnosestellung. Somit ergibt sich nach der FIGO-Klassifikation ein Verhältnis der low-grade (FIGO I und II) zu den high-grade Karzinomen (FIGO III und IV): 168 (74,66%) zu 57 (25,33%).

	endom.	serös	gem.	klarz.	Un/dediff	KS	insgesamt
insgesamt	79,49%	6,41%	5,55%	0,85%	2,56%	5,13%	
1a	50,81%	40%	23,07%	100%	0%	0%	45,3%
1b	27,57%	6,67%	46,15%	0%	33,34%	41,67%	27,78%
2	8,65%	20%	7,69%	0%	16,67%	8,33%	9,41%
3a	5,59%	6,67%	15,38%	0%	16,67%	0%	7,69%
3b	0,54%	0%	0%	0%	0%	8,33%	1,7%
ypT3b						16,67%	0,43%
4	0%	0%	0%	0%	16,67%	0%	0,43%
X	6,49%	0%	7,69%	0%	16,67%	0%	7,26%

Tabelle 18: pT-Stadien nach Tumortyp

Endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dediff: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom

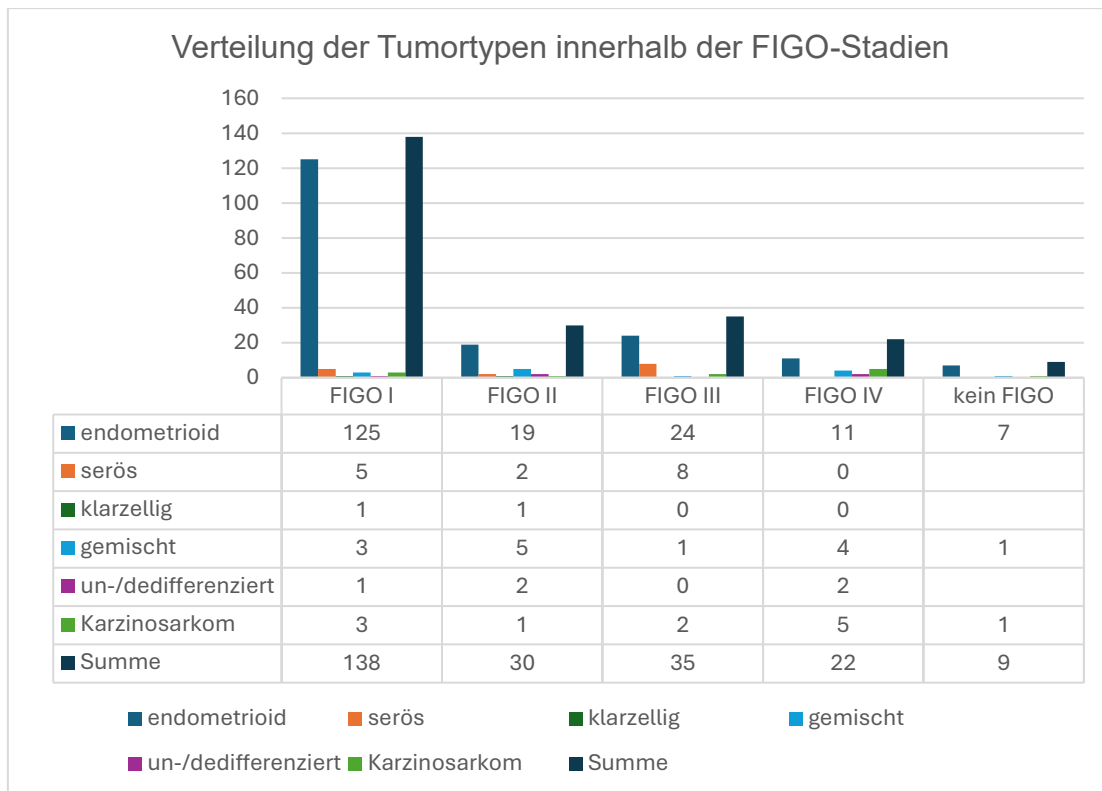


Abbildung 9: Verteilung der FIGO-Stadien

8.4.4 Lymphknotenstatus

Unter den 234 Tumoren haben 146 Patientinnen (62,39%) ein pN0 Stadium, 27 Patientinnen (11,54%) pN1 und 4 Patientinnen (1,7%) pN2. Bei 57 Patientinnen wurde kein N-Status eruiert (pNX), entspricht 24,36%. Bei den molekularen Gruppen wurde, weil der POLE-Status insgesamt nur bei 58 Tumoren bestimmt wurde, die NSMP-Gruppe zwei Mal unterschiedlich ausgewertet (siehe Tabelle und Limitationen).

	insges.	endom.	gem.	serös	klarz.	un/dedi	KS
pN0	146 (62,39%)	121 (82,88%)	8 (5,46%)	7 (4,79%)	2 (1,37%)	3 (2,04%)	5 (3,42%)
pN1	27 (11,54%)	14 (51,85%)	4 (14,8%)	7 (25,93%)	-	1 (3,7%)	1 (3,7%)
pN2	4 (1,7%)	2 (50%)	-	-	-	-	2 (50%)
pNX	57 (24,36%)	49 (85,96%)	2 (3,51%)	1 (1,75%)	-	1 (1,75%)	4 (7,02%)

Tabelle 19: Verteilung des Lymphknotenstatus insgesamt und unter den Karzinomtypen

Insges.: insgesamt, endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom.

	pN0	pN1	pN2	pNX
endom.	65,05%	7,53%	1,08%	26,35%
gem.	54,17%	28,57%	-	14,29%
serös	46,67%	46,67%	-	6,67%
klarz.	100%	-	-	-
un/dedi.	50%	25%	-	25%
KS	41,67%	8,33%	16,67%	33,33%

Tabelle 20: Verteilung des Lymphknotenstatus je nach Karzinomtyp

Endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom.

	G1	G2	G3/4	ER+	ER-	ER n.u.
pN0	54,11%	23,29%	4,1%	73,29%	6,16%	20,55%
pN1	18,52%	22,22%	59,26%	62,96%	22,22%	14,81%
pN2	-	50% (2 Fälle)	50% (2 Fälle)	50% (2 Fälle)	-	50% (2 Fälle)
pNX	56,14%	17,54%	26,32%	66,67%	14,04%	19,3%

Tabelle 21: Verteilung des G-Status und Östrogenstatus innerhalb des Lymphknotenstatus

ER:Östrogen, n.u.: nicht untersucht.

	POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP*	NSMP**
Anzahl der Fälle	7	77	41	24	77
pN0	85,71% (6)	69,94% (50)	48,78% (20)	70,83% (17)	67,53% (52)
pN1	-	11,69% (9)	26,83% (11)	4,14% (1)	6,49% (5)
pN2	-	-	-	4,14% (1)	1,3% (1)
pNX	14,29% (1)	23,38% (18)	24,39% (10)	20,83% (5)	24,68% (19)

Tabelle 22: pN-Status und molekulare Gruppen

* Fälle ohne Mutationsnachweis, bei denen die drei Marker POLE, p53 und MMR untersucht wurden.

** Fälle ohne Mutationsnachweis, bei denen MMR und p53 untersucht wurde und POLE entweder bestimmt oder auch nicht bestimmt wurde.

8.4.5 Lymphgefäßstatus

Seit 2024 wird nach den Richtlinien unterschieden, ob ein Gefäßeinbruch fokal oder substanzial ist. Da in unserer Kohorte diese Angaben noch fehlen, da sie aus der Zeit vor der jetzt gültigen Empfehlung stammen, werden sie hier nicht angegeben.

L-Status	insges.	endom.	gem.	serös	klarz.	un/dedi	KS
L0	67,09% (157)	73,12% (136)	38,46% (5)	53,33% (8)	100% (2)	20% (1)	33,33% (4)
L1	22,22% (52)	17,74% (33)	46,15% (6)	46,67% (7)	-	60% (3)	25% (3)
LX	10,68% (25)	9,14% (17)	15,38% (2)	-	-	20% (1)	41,67% (5)
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabelle 23: Verteilung von L-Stadium je nach Karzinomtyp

Insges.: insgesamt, endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom.

L-Status	L0	L1	LX
endom.	86,63%	63,46%	68%
ges.	3,19%	13,45%	8%
serös	5,1%	13,46%	-
klarz	1,27%	-	-
un/dedi	1,28%	5,76%	4%
KS	2,55%	5,77%	20%
	100%	100%	100%

Tabelle 24: Verteilung der Karzinomtypen je nach Lymphgefäßstatus

Endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom.

L-Status	G1	G2	G3/4	GX
	116	52	65	1
L0	78,45% (91)	69,23% (36)	47,7% (30)	-
L1	10,34% (12)	26,92% (14)	40% (26)	-
LX	11,21% (13)	3,85% (2)	13,85% (9)	100% (1)

Tabelle 25: Vergleich des Lymphgefäßstatus mit der Graduierung der Karzinome

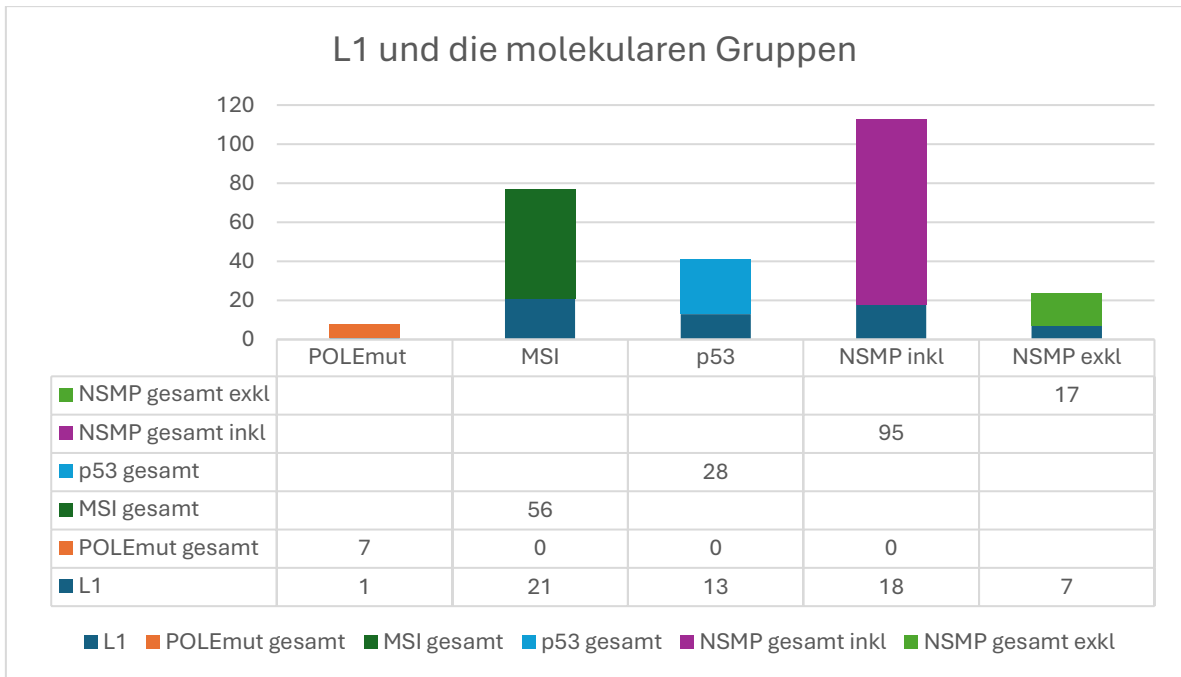


Abbildung 10: Darstellung der molekularen Gruppen und des Anteiles der Karzinome mit L1-Status

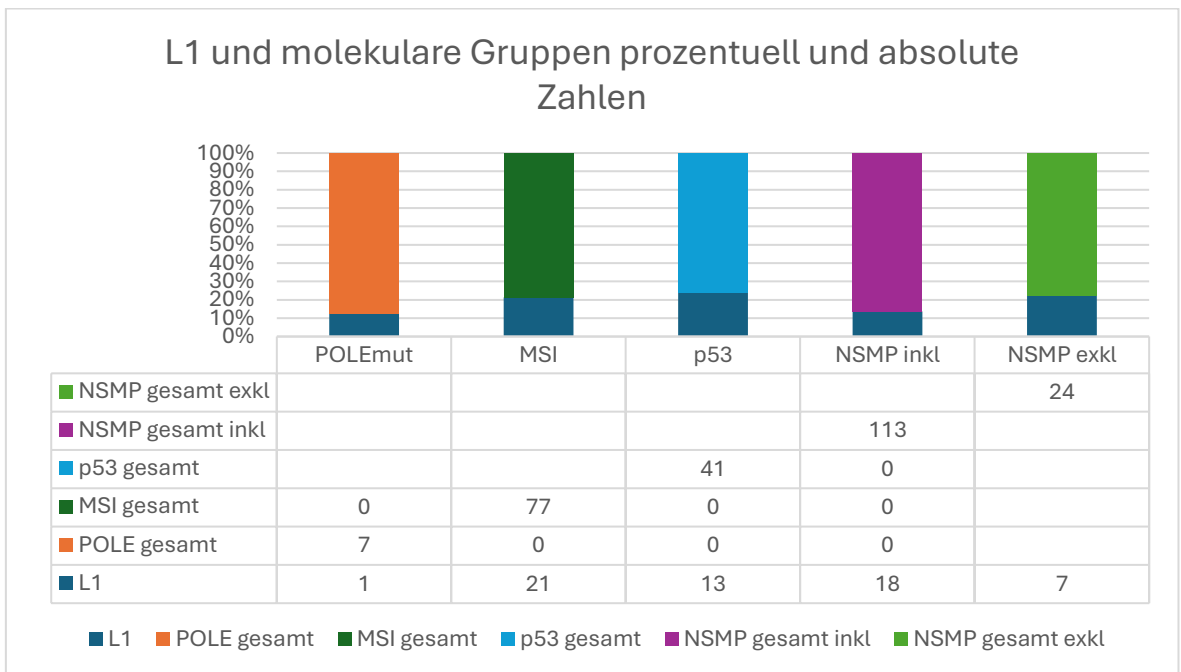


Abbildung 11: Prozentuelle Darstellung der Anteil der Karzinome mit Lymphgefäßeinbrüchen in den molekularen Untergruppen des Endometriumkarzinoms. NSMP inkl: alle Karzinome, bei denen keine Mutation der Untergruppen gefunden wurde, auch wenn nicht alle Marker untersucht wurden. NSMP exkl: nur die Karzinome mit Untersuchung aller Marker (auch POLE) mit negativem Ergebnis.

8.5 Östrogenrezeptoren

Wie bereits ausgeführt, unterscheiden sich Typ-I-Karzinome von Typ-II-Karzinomen durch ihre Östrogenabhängigkeit. Die endometrioiden Adenokarzinome des Endometriums sind fast alle (>90 %) östrogen-getriggert. Dies kann durch eine

immunhistochemische Untersuchung mit einem Antikörper gegen Östrogen indirekt nachgewiesen werden.

Die Hälfte der östrogennegativen Karzinome ist G3-Karzinome, es handelt es sich allerdings bei den östrogennegativen Karzinomen um insgesamt 6 Fälle.

Bei den serösen Karzinomen zeigt etwa ein Drittel eine positive Reaktion. Wie bereits erwähnt (s. o.), können seröse Karzinome in etwa 20–50 % der Fälle, in manchen Publikationen sogar bis zu 60 %, eine positive Reaktion mit Östrogen aufweisen (S. Gatus, X. Matias-Guiu, 2016; N. L. Jones, 2015).

Auch bei den klarzelligigen Karzinomen kommen östrogenpositive Fälle vor. In der Literatur werden hierzu unterschiedliche Ergebnisse berichtet; eine Studie mit einer kleinen Kohorte von 27 Fällen beschreibt eine Positivitätsrate von 3,7 %. Insgesamt sind diese Karzinome selten, sodass die prozentualen Angaben verschiedener Arbeiten nur eingeschränkt aussagekräftig sind. In unserer Kohorte wurden lediglich zwei Fälle diagnostiziert (1 ER-positiv, 1 ER-negativ), was für eine belastbare statistische Analyse zu wenig ist.

Die eingeschränkte Aussagekraft betrifft auch die undifferenzierten und dedifferenzierten Karzinome. Bei den undifferenzierten Karzinomen zeigt die Mehrheit eine positive Reaktion, die jedoch auf den besser oder gut differenzierten endometrioiden Anteil zurückzuführen ist.

In der molekularen Gruppe NSMP wird inzwischen teilweise bereits zwischen ER+- und ER--Karzinomen unterschieden. Die ER+-Karzinome dieser Gruppe weisen eine bessere Prognose auf (C. Lam et al., 2025).

	endom.	serös	gem.	klarz.	un/dediff	KS	Insges.
ER+	74,2%	33,33%	69,22%	50%	66,67%	58,33%	70,09%
ER-	3,23%	60%	30,76%	50%	33,34%	8,33%	9,83%
ER nicht untersucht	22,58%	6,67%	-	-	-	33,33%	20,09%

Tabelle 26: Östrogenrezeptorpositivität/-negativität und Karzinomtypen und die gesamte prozentuelle Verteilung

Endom.: endometrioid, gem.: gemischt, klarz.: klarzellig, un/dediff: un-, dedifferenziert, KS: Karzinosarkom, insges.: insgesamt

endometrioid	ER+	ER-	n. u.
insgesamt	138 (87,7%)	6 (12,3%)	42 (22,58%)
G1	83 (97,65%)	2 (2,35%)	31 (26,72%)
G2	40 (97,56%)	1 (2,44%)	11 (21,15%)
G3	14 (82,35%)	3 (17,65%)	-
GX	1 (0,54%)	-	-

Tabelle 27: Verteilung der ER-Positivität und -Negativität bei endometrioiden Karzinomen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad. Die Prozentangaben der ER-positiven und ER-negativen endometrioiden Karzinome wurde auf Basis jener Fälle berechnet, bei denen eine Untersuchung der Östrogenrezeptoren (ER) durchgeführt wurde, d.h. Fälle ohne ER-Analyse wurden nicht berücksichtigt. Die Prozentangaben für die Gruppe der nicht auf ER untersuchten Fälle (einschließlich der GX-Fälle) beziehen sich auf die Gesamtheit aller endometrioiden Karzinome, das heißt, sie umfassen sowohl die auf ER untersuchten als auch die nicht untersuchten Fälle. ER steht für Östrogen, n.u. bedeutet nicht untersucht.

8.6 PTEN

Eine *PTEN*-Mutation kommt bei ca. 50% der Endometriumkarzinome, überwiegend bei den endometrioiden, vor. Meistens tritt eine *PTEN*-Mutation (wie auch die Mutationen in den Genen *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* und *KRAS*) bei den Karzinomen der molekularen Gruppe NSMP auf. Eine Mutation im *PTEN*-Gen führt zur fehlenden Hemmung der Signalwege. Die Alteration und dadurch die fehlende Proteinsynthese kann immunhistochemisch überprüft werden und es zeigt sich eine negative Reaktion (PTEN-Ausfall, Fehlen der intrazytoplasmatischen und/oder nukleären PTEN-Proteine). Das ist typisch für endometriale Neoplasien, sowohl für intraepitheliale als auch für invasive.

Die Beeinflussung der Prognose durch einen PTEN-Ausfall wird derzeit noch widersprüchlich beurteilt. Eine routinemäßige Analyse (immunhistochemisch und/oder mit Gensequenzierung) des PTEN-Status wird wegen des fraglichen prognostischen Wertes des Ausfalles des Proteins und eventuell auch wegen der Beeinflussung des Ansprechens bei verschiedenen Chemotherapiepräparaten diskutiert (H. Gbelcova et al., 2022).

Derzeit wird an unserem Institut keine routinemäßige Untersuchung für PTEN bei allen Endometriumkarzinomen durchgeführt. Die Immunhistochemie mit PTEN wird meist in Biopsien oder Curettagen bei der Differentialdiagnose Hyperplasie vs.

Neoplasie angewendet. Diese Fragestellung tritt meistens bei endometrioiden Karzinomen, aber nicht bei serösen, klarzelligen oder dedifferenzierten beziehungsweise undifferenzierten Karzinomen auf.

Bei den 19 immunhistochemisch untersuchten endometrioiden Karzinomen zeigen bis auf eines (5,2%) einen Verlust der immunhistochemischen Reaktion.

Bei den NSMP-Karzinomen konnten C. Lam et al. in einer Publikation von 2025 bei etwa 60% einen PTEN-Ausfall feststellen. Diese Veränderung scheint aber prognostisch nicht relevant zu sein (C. Lam et al., 2025). In unserer Kohorte liegt eine zu geringe Anzahl an Karzinomen mit PTEN-Untersuchung vor, um diese These zu überprüfen.

Endometrioides Karzinome	185
PTEN nicht untersucht	166
G1	101
G2	50
G3	15
PTEN negative	18 (94,73%)
G1	14
G2	2
G3	1
PTEN positive	1 (5,27%)
G1	1
Kein G bestimmt	1

Tabelle 28: PTEN-Ausfall bei den endometrioiden Karzinomen und Differenzierungsgrad. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zahl der auf PTEN-untersuchten Fälle.

8.7 Molekulare Gruppen (POLEmut, MMRd, p53abn, NSMP)

Die Endometriumkarzinome werden in vier molekulare Gruppen eingeteilt: POLE-mutiert, ultramutiert (**POLEmut**), 2: Mikrosatellit instabil hypermutiert oder mismatch repair deficient (MSI-H oder **MMRd**), 3: somatisch copy-number alteriert low oder non-specific molecular profiler (CNL oder **NSMP**) und 4: somatisch copy-number high oder p53 abnormal (CNH oder **p53abn**) (TCGA oder D.A. Levine et al. 2013). Die Einteilung bezieht sich entweder auf die genetische Alteration oft durch Surrogate-Marker diagnostiziert (TCGA oder ProMiSe-Studie).

Die Einteilung widerspiegelt prognostische Unterschiede mit der besten Prognose der *POLE*-mutierten und mit der schlechtesten Prognose der p53abn Karzinomen.

Die zwei weiteren Gruppen sind prognostisch zwischen der besten und schlechtesten Gruppe.

8.7.1 POLEmut Karzinome:

Die Bestimmung des *POLE*-Status begann mit dem Jahr 2021 an unserem Institut. Während in den Jahren 2019 und 2020 und davor noch keine Statusbestimmung von *POLE* erfolgt ist, wurden 58 Fälle seit 2021 mit Sequenzanalyse an der Medizinischen Universität Graz untersucht (2021: 15, 2022: 10, 2023: 18 und 2024: 15 Fälle).

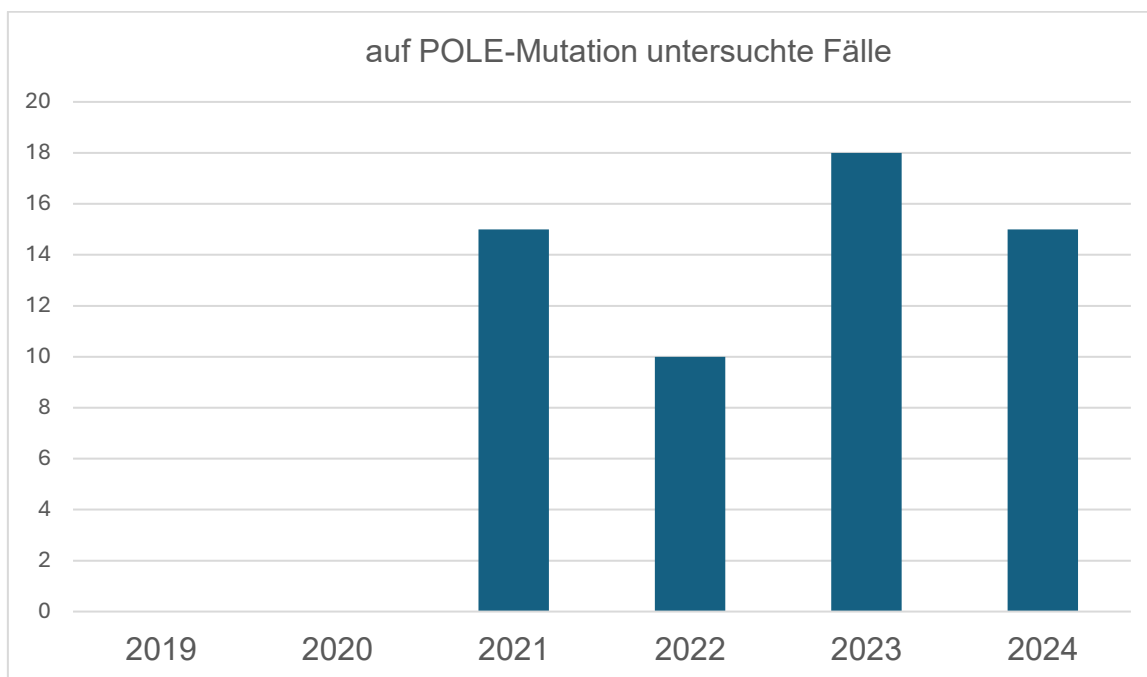


Abbildung 12: Entwicklung der *POLE*-Untersuchungen in den letzten vier Jahren

Von den untersuchten 58 Tumoren zeigten 51 (87,96%) keine *POLE*-Mutation, und 7 (12,04%) sind mutiert. Bei den 7 Fällen kommen folgende Mutationen vor: p.M444K, p.P286R, p.V1446fs, p.Q390H, p.S297P, p.V411L, p.R685W. Die am häufigsten vorkommende Mutation ist p.P286R, die bei vier Tumoren (42,85%) nachgewiesen wurde (2x endometrioid, 1x gemischtes Karzinom mit endometrioiden und serösen Anteil und 1x undifferenziertes Karzinom). Bei zwei Tumoren (3,44% der untersuchten Fälle) konnten 2 beziehungsweise drei Mutationen, die jedoch nicht alle als pathogen gelten, nachgewiesen werden.

Derzeit sind 11 pathogene, sogenannte hot-spot Mutationen in den Exonen 9-14 definiert worden. Von diesen sind p.P286R, p.V411L, p.S297F, p.A456P und p.S459F am häufigsten. In unserer Kohorte ist p.P286R am häufigsten (57,14%, 4

Fälle). Die Mutationen p.V411L und p.S297P sind je bei einem Fall diagnostiziert worden. Die weitere nachgewiesene Mutation p.M444K gilt auch als pathogen. Die Mutationen p.V1446fs, p.R685W und p.Q390H werden als nicht pathogen eingestuft. Sie wurden in unserer Kohorte bei Patientinnen detektiert, die auch eine pathogene Mutation aufweisen.

Die Karzinome mit einer nachgewiesener *POLE*-Mutation sind bis auf ein undifferenziertes Karzinom, das triple-classifier (*POLE*-, *TP53*-mutiert und Mikrosatelliten instabil, MMRd) ist, endometrioides Karzinome. Die *POLE*-mutierten Karzinome weisen lt. Literatur eine bessere Prognose auf, und das gilt auch für nicht endometrioides wie undifferenzierte Karzinome, wie auch für mehrfach mutierte (multiple classifier) mit *POLE*-Mutation genauso. Der von uns diagnostizierte Fall eines multipel klassifizierten (multiple classifier) Tumors mit dreifach Alterationen (*POLE*mut, MMRd, p53abn) sollte eben die gleiche gute Prognose wie Karzinome mit *POLE*-Mutation ohne weitere genetische Alterationen in den Schlüsselgenen zeigen (L.A. De Vitis et al., 2024). Weitere Erkenntnisse werden möglicherweise auch bei *POLE*-mutierten Karzinomen ohne Hot-spot Mutation folgen, da manche unter ihnen hypermutiert sind und eine hohe Tumormutationslast ähnlich zu Karzinomen mit Hot-spot Mutationen zeigen.

	POLEmut	Mutationen	POLE neg.
endometrioid	5/45 davon: -G1: 1x -G2: 2x -G3: 2x	p.M444K, p.P286R (2x), p.S297P, p.V411L, p.V1446fs, p.Q390H, p.R685W	40/45
gemischt	1/8	p.P286R	7/8
serös	0/4		4/4
undifferenziert	1/1	p.R286R	0/1
	12,04%		87,96%

Tabelle 29: Liste der auf *POLE*-Mutationen untersuchten Fälle (58 insgesamt) mit den Ergebnissen und Mutationen

Mit der Studie von A.S. Jumaah et al. aus dem Jahr 2020, mit einer Meta-Analyse mit 6.346 Fällen werden unsere Daten verglichen und in der Tabelle unten dargestellt. Unsere Daten aus den letzten vier Jahren mit 58 auf *POLE*-Mutationen untersuchten Fällen sind selbstverständlich nicht so aussagekräftig. Trotzdem zeigen sich bis auf die Ergebnisse der Verteilung der single und multiple classifier grob ähnliche Ergebnisse. Daten zu den mehrfach classifier gibt es in der Arbeit von A.S. Jumaah nicht.

7 der auf *POLE*-untersuchten 58 Fälle waren *POLE*mut. Davon zeigen 2 nur die *POLE*-Mutation, während 5 Fälle kombinierte Mutationen der Mismatch-Repair Gene und/oder des *TP53*-Gens haben. Zwei der kombiniert mutierten Fälle sind triple-classifier. Lt. Literatur werden Karzinome, die eine *POLE*-Mutation aufweisen unabhängig davon, ob sie Alterationen im *TP53*-Gen zeigen oder mikrosatelliteninstabil sind, als *POLE*mut Karzinome aufgefasst (L.A. DeVitis et al., 2024).

POLEmut	unsere 58 Fälle		Metaanalyse mit 6.346 Fällen
POLEmut	7/58 (12,04%)		8,59%
POLE negativ	51/58 (87,96%)		91,47%
POLEmut Karzinome:			
FIGO I + II	7/7 (100%)		
FIGO III + IV	0/7		
G1/G2	3/7 (42,85%)		46,36%
G3	4/7 (57,15%)		51,53%
pT1/2	7/7 (100%)		89,51%
pT3/4	0/7 (0%)		14,77%
Ausschließlich POLE-mut	2/7 (28,56%)		
Mehrfach „classifier“	5/7 (71,43%)	P53: 4/7 MSI: 3/7	

Tabelle 30: Vergleich der Daten mit der Metaanalyse von A. S. Jumaah et al., 2020

Es zeigt sich, dass die Karzinome in der Leobener Kohorte in einem besseren Stadium sind. Die Patientinnen sind alle am Leben. Die längste Zeit seit der Diagnose beträgt drei Jahre.

8.7.2 Mikrosatellitenstabilität, Mismatch-Repair-Proteine

Die Gruppe der mikrosatelliteninstabilen Endometriumkarzinome liegt lt. Literatur prognostisch zwischen der Gruppe der *POLE*mut Karzinome und der Gruppe der p53abn Karzinome (D. Arciuolo et al., 2022). Der Nachweis von Mikrosatellitenstatus der Karzinome erfolgt an unserem Institut überwiegend mit Immunhistochemie. Es werden die Antikörper gegen die Mismatch-Repair-Proteine (MLH1, MSH2, PMS2 und MSH6) verwendet. Eine molekulargenetische Bestimmung von Mikrosatelliten ist eine Möglichkeit, wird aber wegen der schlechten Praktikabilität und der fehlenden Überlegenheit der Methode gegenüber der Immunhistochemie nicht oder nur selten praktiziert. Auch in den Empfehlungen des College of American Pathologists wird die immunhistochemische Analyse bevorzugt (Guidelines of College of American Pathologists, 2022).

Ausfall der MMR-Proteine, d.h. nicht Anfärbung der Kerne, wird als Mismatch-Repair-Defizienz (MMRd) oder Mikrosatelliteninstabilität (MSI) genannt. Meistens fallen zwei Heterodimere aus (MLH1 und PMS2 oder MSH2 und MSH6), aber es sind auch andere Ausfallsmuster möglich wie der Ausfall von einem Protein oder selten auch von drei Proteinen.

Die Untersuchung wird an unserem Institut seit längerem routinemäßig durchgeführt. Es wurden jedes Jahr zwischen 30 und 48 Fälle untersucht, und die nicht untersuchten Fälle liegen zwischen 0 und 7 mit abnehmender Tendenz. Von den 223 untersuchten Fällen zeigten 77 (34,52%) eine Mikrosatelliteninstabilität.

Die mikrosatelliteninstabilen Karzinome sind in unserer Kohorte überwiegend endometrioid, wie in den internationalen Studien inzwischen beschrieben (L. Paleari et al., 2021). Die MMRd-gemischten Karzinome zeigen auch einen endometrioiden Anteil mit Mikrosatelliteninstabilität. Die MSI-Karzinome haben in unserer Kohorte kein besseres pT- oder FIGO-Stadium als die MSS-Karzinome, aber etwas weniger von ihnen sind schlecht differenziert als der Durchschnitt. Ein längeres Überleben konnte in dieser molekularen Gruppe in unserer Kohorte nicht nachgewiesen werden.

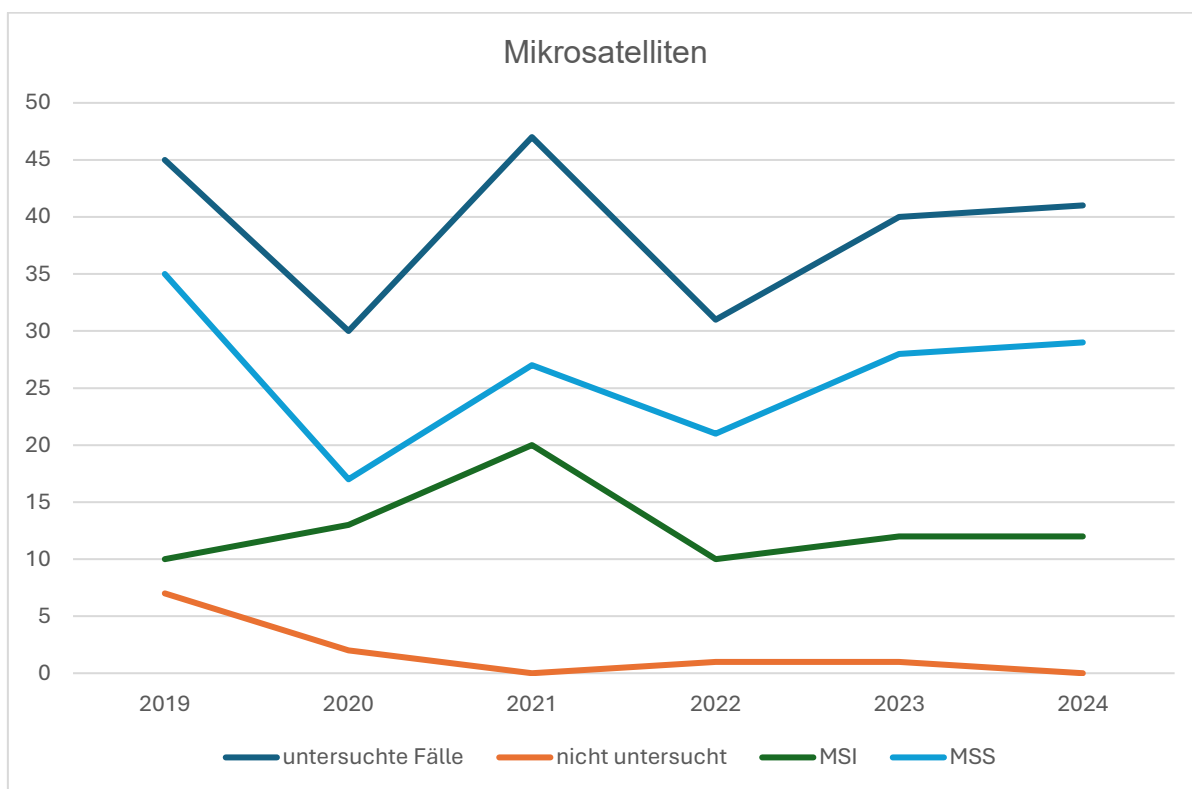


Abbildung 13: Darstellung der untersuchten Fälle und der Ergebnisse der immunhistochemischen Mikrosatellitenanalyse

Mikrosatelliten	Anzahl der Fälle
MSS	146 (65,48%)
MSI (MLH1/PMS2)	50
MSI (PMS2)	9
MSI (MSH2)	6
MSI (MSH6)	5
MSI (MLH1)	4
MSI (MSH2/MSH6)	2
MSI (keine Proteinangabe)	1
MSI insgesamt	77 (34,52%)
Nicht untersucht	11
Gesamtergebnis	234

11

Tabelle 31: Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse der Mismatch-Repair-Proteine

MSI	endom.	gemischt	serös	Karzinomark.	klarz.	un-, dediff.
FIGO I	40	2	0	1	0	1
FIGO II	7	3	0	0	1	1
FIGO III	10	0	0	0	0	0

FIGO IV	9	1	0	0	0	0
Kein FIGO	5	0	0	0	0	0
Summe	71	6	0	1	0	1

Tabelle 32: MMRd-Karzinome im Vergleich mit dem FIGO-Stadium. Endom: endometrioid, Karzinosark: Karzinosarkom, klarz: klarzellig, un-, dediff.: un-, dedifferenziert

	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO n.b.	insgesamt
MSI	57,14% (44)	15,58% (12)	12,98% (10)	7,79% (6)	6,49% (5)	77
MSS	60,27% (88)	12,32% (18)	15,75% (23)	9,58% (14)	2,05% (3)	146

Tabelle 33: Verteilung der Karzinome je nach Mismatch-Repair-Protein-Defizienz und FIGO-Stadium. N.b.: nicht bestimmt

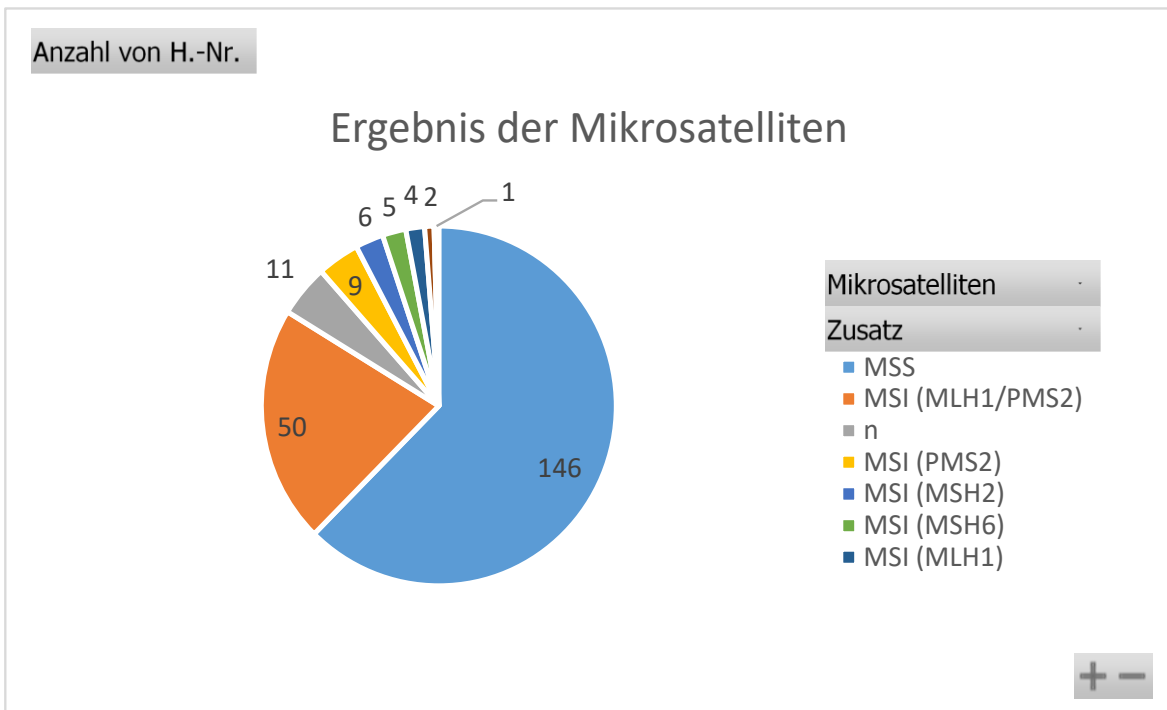


Abbildung 14: Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen auf Mikrosatelliten. MSS: mikrosatellitenstabil, MSI: mikrosatelliteninstabil, n: Untersuchung wurde nicht durchgeführt

Stadium/Protein	MMRd	MLH1/PMS2	MLH1	MSH2	MSH2/MSH6	MSH6	PMS2	MSI/X	MSS
pT1a	49,35% (38)	44% (22)	75% (3)	83,33% (5)	50% (1)	60% (3)	44,44% (4)	-	44,52% (65)
pT1b	27,27% (21)	30% (15)	-	-	50% (1)	20% (1)	44,44% (4)	-	26,71% (39)
pT2	9,09% (7)	10% (5)	-	-	-	20% (1)	11,11% (1)	-	10,95% (16)

pT3	7,79% (6)	8% (4)	25% (1)	16,66% (1)	-	-	-	-	10,27% (15)
pTX	6,49% (5)	8% (4)	-	-	-	-	-	100% (1)	7,53% (11)
	77	50	4	6	2	5	9	1	146

Tabelle 34: MMRd- und MSS-Karzinome und das pT-Stadium

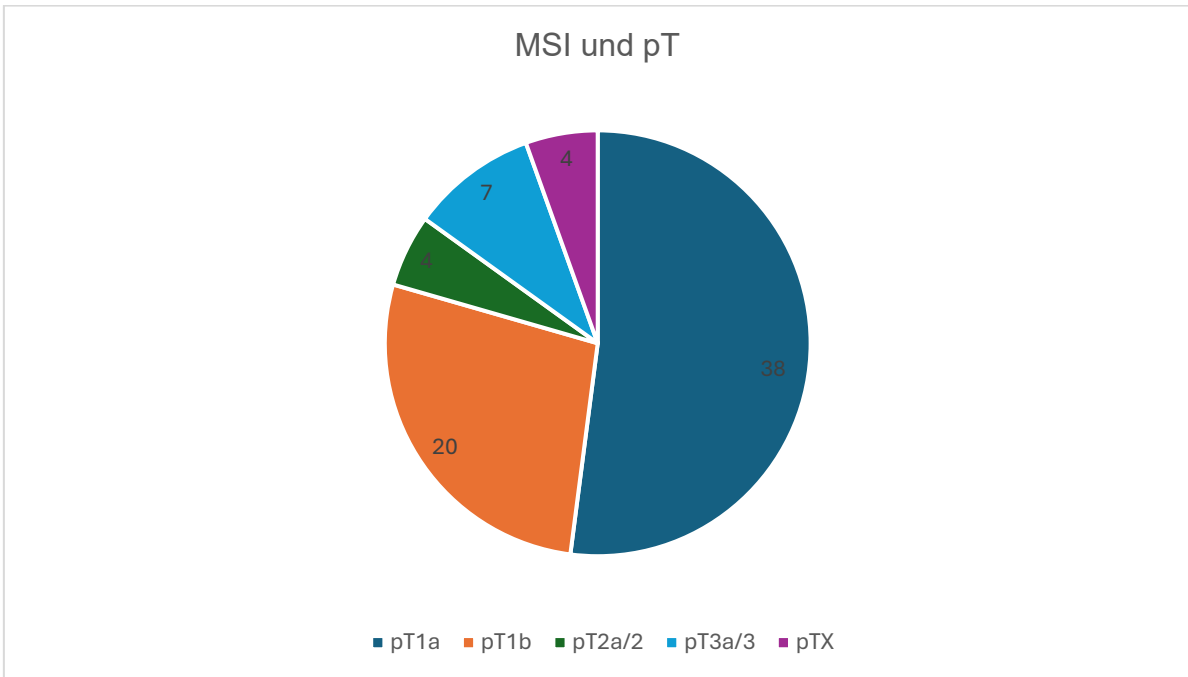


Abbildung 15: Verteilung des pT-Stadiums bei den MMRd-Karzinomen

	G1	G2	G3/4	Insgesamt
MSI	50,64% (39)	27,27% (21)	22,07% (17)	77
MSS	51,72% (75)	19,31% (28)	28,96% (42)	145

Tabelle 35: Graduierung der MSI/MSS-Karzinome

	MMRd (77)	MLH1/PMS2	MLH1	MSH6	PMS2	MSS (146)
Verst.	9/77 11,68%	5/50 10%	1/4 2,5%	1/5 20%	2/9 22,2%	18 12,32%

Tabelle 36: Vergleich der verschiedenen Proteinausfallmuster mit Anteil der Verstorbenen. Verst.: Verstorbene

8.7.3 p53abn

Die Untersuchung des p53-Status erfolgt einerseits mit Hilfe der Immunhistochemie oder (teilweise) mit Sequenzierung, meistens wenn die POLE-Status bestimmt wird.

Während 2019 und 2020 noch keine genetischen Untersuchungen und immunhistochemische Untersuchungen für p53 nur selten durchgeführt wurden, haben beide Methoden ab 2021 zugenommen. Bei manchen Proben wird der Status des *TP53*-Gens mit beiden Methoden bestimmt. In der Abbildung 14 wurden diese Proben zu den molekulargenetisch untersuchten Proben zugerechnet und scheinen bei den immunhistochemisch untersuchten Proben nicht auf.

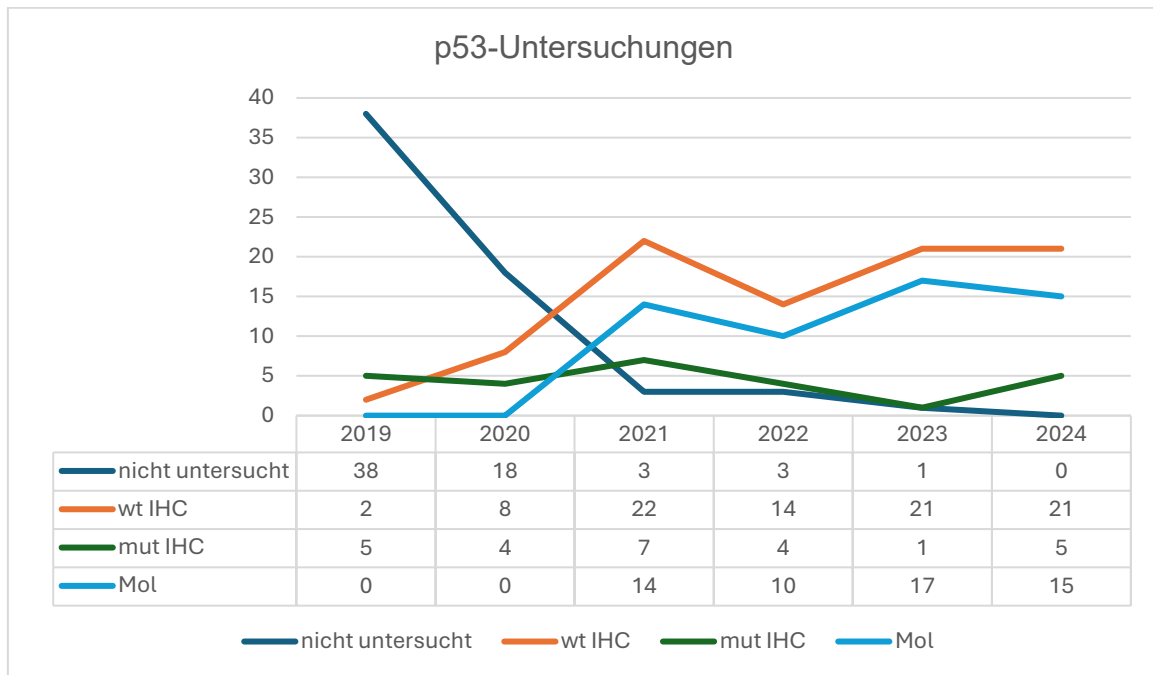


Abbildung 16: Bestimmung von *TP53*-Gen-Mutationen im Laufe der Jahre. wt IHC: nach immunhistochemischem Muster Wildtyp, mut IHC: nach immunhistochemischem Muster mutiert, Mol: durch Sequenzierung nachgewiesene Mutation im *TP53*.

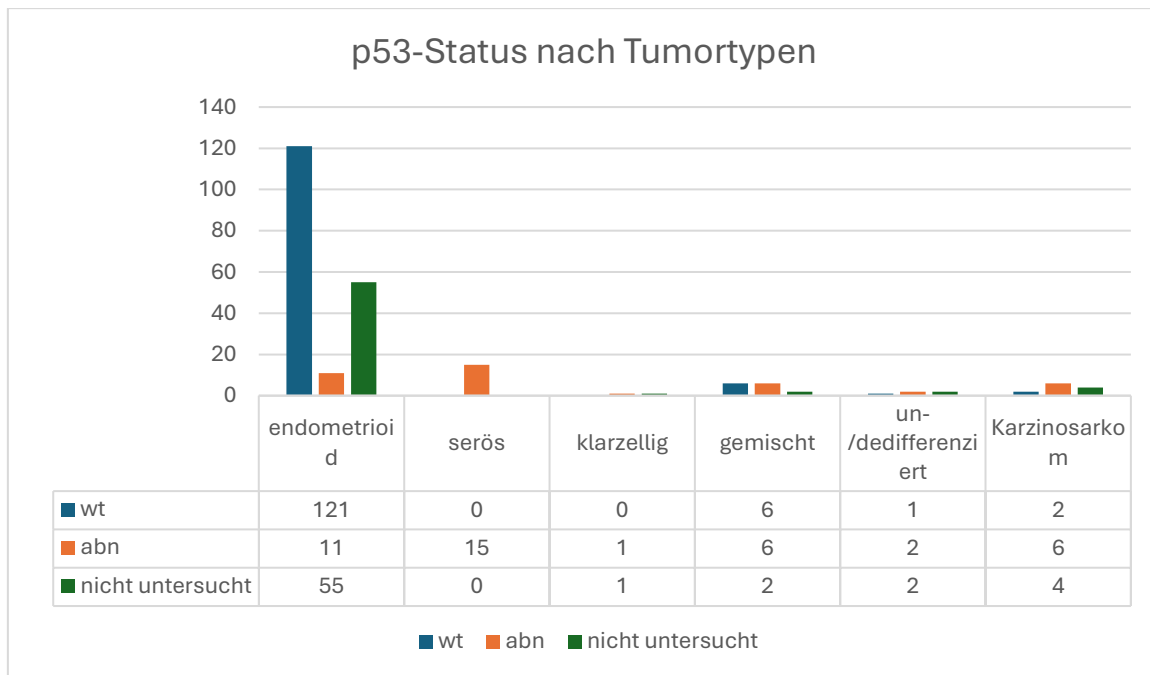


Abbildung 17: p53 und Tumortyp

Nachgewiesene *TP53*-Mutationen: p.N235_M237.del, p.P223H, p.R175H, p.R181H, p.R248Q, p.R248Q, p.R273C (in 4 Karzinomen), p.A161T, p.R342X, p.R213X (beide letztgenannte in einem Karzinom), p.R248W, p.Y327X, p.P185L (beide letztgenannte in einem Karzinom). Häufige, in der Literatur beschriebene Mutationen sind: p.R175H, p.R248Q, p.R273H, p.R280G, p.C275*, p.Q192*, p.E224fs.

Von den 41 Patientinnen mit einem p53abn-Karzinom sind inzwischen 11 verstorben (26,82%).

Wie erwartet lassen sich die meisten serösen Karzinome der p53abn-Gruppe zuordnen. Sie weisen überwiegend eine geringe Differenzierung auf und sind unter den pT3/4-Karzinomen und den Karzinomen mit höherem FIGO-Stadium zahlenmäßig besonders häufig vertreten.

	G1	G2	G3/4	pT1/2	pT3/4	FIGO I	FIGO II-IV
p53abn	2,29% (2/87)	9,09% (3/33)	70,58% (36/51)	20% (29/145)	64,28% (9/14)	15% (15/100)	37,93% (22/58)

Tabelle 37: Graduierung und pT-Stadien der p53abn-Karzinome

8.8 Metastasen, Rezidive und assoziierte Erkrankungen

	Endom.	gemischt	serös	Karzinos.	klarzellig	Un-, dediff.
Ovar/Tube	5	2	1			
Peritonealmeta	4	1	1	1		1
Pleurameta	1					1
Lunge	4			1		1
Leber	2			2		
Knochen	1	1		1		
Bauchdecke	1		1			
Darm/Sigma	2		1			1
Vaginalrezidiv	7		1	3		1

Tabelle 38: Metastasen und Rezidive (Tabelle zeigt, wie oft die gelisteten Organe betroffen sind, ein Tumor kann in mehreren Organen Metastasen setzen). Endom.: endometrioid, Karzinos.: Karzinosarkom, un-, dediff.: un-, dedifferenziert.

	Endom	gemischt	serös	Karzinos.	klarzellig	Un-, dediff.
Mamma Ca.	11			2		
Ser. Borderline Tu. Ovar	2					
Lungen Ca	1	1				
BCC	8					
Pankreas Ca.	1					
NET G1 Pankreas	1					
Colon/Rektum Ca.	3				1	
PECA-Analkanal				1		
PECA-Nase	1					
PECA-Haut		1				
Rhinopharyng. Ca	1					
SD Ca	1					
AML	1					
MM	2					
Melanoma in situ	2					
Primäre Myelofibrose	1					
HSIL	1					
Phäochromozytom			1			

Tabelle 39: Zusätzliche maligne Erkrankungen, die vor, während oder nach Auftreten des Endometriumkarzinoms bis 2025 diagnostiziert wurden. Teilweise wurden mehrere Karzinome bei einer Person diagnostiziert. Manche Patientinnen auch mit mehrfachem metachronen oder synchronen Auftreten eines Karzinoms in einem Organ, wie z.B. in der Mamma. Endom.: endometrioid, Karzinos.: Karzinosarkom, un-, dediff.: un-, dedifferenziert, Ca.: Karzinom, Tu.: Tumor, ser.: serös, BCC: Basalzellkarzinom, NET: neuroendokriner Tumor, PECA: Plattenepithelkarzinom, rhinopharyng.: rhinopharyngeal, SD: Schilddrüse, AML: akute myeloische Leukämie, MM: malignes Melanom.

Insgesamt wurde bei 32 Patientinnen eine zusätzliche maligne Erkrankung diagnostiziert. Davon haben 2 Patientinnen mehrere weitere maligne Erkrankungen außerhalb des Uterus und der Adnexe gehabt.

Eine Patientin hatte ein Basalzellkarzinom und ein Pankreaskarzinom, eine metachron drei Mammakarzinome und ein malignes Melanom, zwei ein Mammakarzinom und ein Basalzellkarzinom, zwei ein Colonkarzinom und Basalzellkarzinom, eine ein Plattenepithelkarzinom der Lunge und ein urotheliales Harnblasenkarzinom, eine ein kleinzelliges Lungenkarzinom und ein Plattenepithelkarzinom der Haut. Die weiteren Untersuchungen bezüglich genetischer Prädilektion wurden nach Patientenwunsch durchgeführt. Eine Analyse dieser Daten fällt nicht in den Untersuchungsrahmen dieser Studie.

Bei den Patientinnen mit zusätzlichen Mammakarzinomen besteht ein Verdacht auf eine BRCA-Gen Keimbahnmutation, während die Patientinnen mit Colonkarzinom und zusätzlichem Pankreaskarzinom eventuell ein Lynchsyndrom haben. Beim Lynch-Syndrom besteht eine Assoziation mit Hauttumoren (S. Aziz et al. 2023) wie auch mit einem Basalzellkarzinom (10% der Hauttumoren), aber kein ursächlicher Zusammenhang.

endometrioid	MammaCa	MammaCa multipel	BCC	ColonCa	PankreasCa	MM	AML	Prim. Myelofibr.	MM in situ	LungenCa	HarnblCa	PEC A-Nase	PEC A-Haut	Rhinoph. Ca	SD -Ca
MammaCa	5	1	1			1									
BCC	1		3	2	1										
ColonCa			2	2											
PankreasCa			1												
MM	1														
AML							1								
Prim. Myelofibr.								1							
MM in situ									2						
LungenCa											1				
HarnblCa										1					

PECA-Nase												1			
Rhinoph. Ca														1	
SD-Ca															1
insgesamt	7	1	7	4	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Gemischte Karzinome									LungenCa (kleinz. Ca.)						
Haut-Ca (PECA)									1						
Seröse Karzinome									MammaCa						
MammaCa									1						
Klarzellige Karzinome									ColonCa						
ColonCa									1						
Karzinosarkom						PECA Analkanal			MammaCa multipel						
PECA Analkanal						1									
MammaCa multipel									1						

Tabelle 40: Zusätzlich diagnostizierte Karzinome bei den angeführten histologischen Typen. Wenn mehrere Organe betroffen sind, werden sie zusätzlich in einer Zeile angeführt.

	Endom.	Gem.
Ser. Zystadenom Ovar	8	
Brenner-Tu/Ovar	1	
Leydig-Zell Tu. / Ovar	2	
Ovarfibrom	1	
Fibroadenom/ Mamma	3	
Phyllodes Tu Mamma	1	
Foll. SD-Adenom	2	
NebenSD-Adenom	1	
Hypophysenadenom	1	
NZN	3	
Neurofibrom		1
Lipom	1	
Urothelpapillom Harnblase	1	

Tabelle 41: Bis 2025 diagnostizierte zusätzliche gutartige Tumore. Endom.: endometrioid, gem: gemischt, ser.: serös, K. Sark.: Karzinosarkom, klarz.: klarzellig, un-, dediff.: un-dedifferenziert, Tu: Tumor, foll.: folliculär, SD: Schilddrüse, NebenSD: Nebenschilddrüse, NZN: Naevuszellnaevus.

	endom.	gemischt	serös	Karzin Sark.	klarzellig	un-, dediff.
Colitis ulcerosa	1					
Sarkoidose	2					
Struma nodosa	1	1				
Rheumatoide Arthritis	1					
MS	1					

Tabelle 42: Bis 2025 zusätzlich diagnostizierte nicht neoplastische Erkrankungen. MS: multiple Sklerose, Abkürzungen in der oberen Leiste s.o.

8.9 Molekulare Gruppen in den einzelnen Jahren

In den Jahren vor 2021 wurde keine genetische Analyse des *POLE*-Gens durchgeführt. Daher kann bei den in diesen Jahren diagnostizierten Karzinomen eine Zuordnung zu einer molekularen Gruppe nur unvollständig erfolgen. Auch in den folgenden Jahren wurde nicht bei allen Karzinomen eine *POLE*-Mutationsanalyse vorgenommen. Daraus ergibt sich, dass für die Gruppen MMRd und p53abn eine annähernd genaue Angabe der zugehörigen Tumoranzahl gemacht werden kann, während die Zahl der Tumoren in den Gruppen *POLEmut* und *NSMP* nur tendenziell angegeben werden kann.

Die *POLE*-Mutationsanalyse wird nach den im Jahr 2025 erneuerten und publizierten ESGO-ESTRO-ESP-Leitlinien (European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Pathology), einem Update der im Jahr 2021 veröffentlichten Leitlinien, für Karzinome empfohlen, die sich in einem fortgeschritteneren Stadium der FIGO-Klassifikation befinden (N. Concin et al., 2025). Diese Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass bei Karzinomen in einem frühen Stadium und mit guter Differenzierung die Therapie ohnehin zurückhaltend erfolgt, während bei Karzinomen in ungünstiger Ausgangssituation eine aggressivere Therapie angewendet werden sollte – es sei denn, das Karzinom weist eine *POLE*-Mutation auf. Auch in der Pathologie Leoben wird diese Vorgehensweise angewendet.

2019:

In diesem Jahr waren die Analysen der Karzinome unvollständig. Es gab in diesem Jahr 45 Karzinome, davon wurden 38 auf die Mismatch-Repair-Proteine untersucht.

Bei diesen waren 10 MMRd und 28 MSS. 7 der 45 Karzinome wurden auf p53 untersucht, 5 waren p53abn und 2 p53wt. Es gab keine zweifach „classifiziert“, aber es erfolgte nur bei 4 Karzinomen eine gleichzeitige Bestimmung der Marker. Von diesen 4 waren drei p53abn/MSS und eines p53wt/MSS. Eine Untersuchung auf POLE wurde nicht durchgeführt.

2019	endom.	gemischt	serös	Karzinomark.	klarz.	un/dedi.	insges.
MSI	9	-	-	-	-	1	10
MSS	23	1	1	1	1	1	28
							38
MS n.u.	4	-	1	2	-	-	7
insges.	36	1	2	3	1	2	45
P53abn	1	-	2	1	-	1	5
P53wt	1	1	-	-	-	-	2
							7
p53n.u.	34	-	-	2	1	1	39
insges.	36	1	2	3	1	2	45

Tabelle 43: Untersuchungen im Jahr 2019. MSI und p53 sind getrennt angeführt. Endom.: endometrioid, Karzinomark.: Karzinomarkom, klarz.: klarzellig, un/dedi.: un-, dedifferenziert, insges.: insgesamt.

2020:

Im Jahr 2020 wurden 30 Endometriumkarzinome diagnostiziert. Davon waren 13 Mikrosatelliteninstabil, 15 MSS und bei zwei wurde der Mikrosatellitenstatus nicht erhoben. Vier waren p53abn, 8 p53wt und bei 18 wurde keine p53-Untersuchung durchgeführt. Die POLE-Untersuchung wurde in diesem Jahr bei keinem Karzinom durchgeführt. Ein endometrioides Karzinom und das in diesem Jahr diagnostizierte klarzellige Karzinom zeigten gleichzeitig eine MMRd und p53abn Veränderung.

2020	endom.	gemischt	serös	Karzinomark.	klarz.	un/de di.	
MSI	12	0	0	0	1	0	13
MSS	11	2	0	1	0	1	15
MS n.u.	1	0	0	1	0	0	2
Insges.	24	2	0	2	1	1	30
P53abn	2	0	0	1	1	0	4

P53wt	8	0	0	0	0	0	8
P53 n.u.	14	2	0	1	0	1	18
Insges.	24	2	0	2	1	1	30
MSI/p53abn	1				1		

Tabelle 44: Ergebnisse aus dem Jahr 2020 mit molekulargenetischen Untergruppen.

Endom: endometrioid, Karzinom: Karzinom, klarz: klarzellig, un/dedi: un-, dedifferenziert, MSI: mikrosatelliteninstabil, MSS: mikrosatellitenstabil, MS n.u.: Mikrosatellitenstatus nicht untersucht, abn: abnormal, wt: wildtype, p53 n.u.: p53 nicht untersucht.

2021:

Im Jahr 2021 wurden 47 Endometriumkarzinome diagnostiziert. Von diesen waren 38 endometrioid, 2 gemischt, 4 serös, 2 Karzinosarkome und eines dedifferenziert. Keines der Karzinome war klarzellig. Bei 15 Karzinomen (12 endometrioide, 1 gemischtes und 2 seröse) wurde eine POLE-Bestimmung durchgeführt. Sie waren alle negativ, zeigten keine pathogene Mutation. Unter diesen 15 waren 6 MMRd und 5 p53abn. Ein gemischtes Karzinom (endometrioider, seröser und klarzelliger Anteil) von diesen zeigt eine mehrfache Mutation mit MMRd und p53abn bei gleichzeitiger Bestimmung und negativem Ergebnis des POLE-Status. Beim zweiten gemischten Karzinom (endometrioid und serös) mit mehrfach Mutationen (MMRd und p53abn) wurde der POLE-Status nicht bestimmt.

2021	POLEmut	MMRd	P53abn	NSMP	mehrfach	NSMP*
				ER+/ER-		ER+/ER-
endom.	0	18	4	5/1	0	15/0 Bei 3 ER n.u.
gemischt	0	0	0	0	2 (MSI/p53)	0
serös	0	0	4	0	0	0
Karzinom.	0	0	2	0	0	0
Un/dedi.	0	0	1	0	0	0

Tabelle 45: Karzinome im Jahr 2021. Es gab keine klarzelligeren Karzinome. NSMP: nur Karzinome berücksichtigt, bei denen der POLE-Status bestimmt wurde. NSMP*: Karzinome, bei denen der POLE-Status nicht bestimmt wurde oder negativ war und die MSI- und p53-Bestimmung negativ war. Endom: endometrioid, Karzinom: Karzinom, klarz: klarzellig, un/dedi: un-, dedifferenziert, MSI: mikrosatelliteninstabil, MSS: mikrosatellitenstabil, MS n.u.: Mikrosatellitenstatus nicht untersucht, abn: abnormal, wt: wildtype, p53 n.u.: p53 nicht untersucht, ER: Östrogen.

2022:

Im Jahr 2022 wurden 31 Endometriumkarzinome diagnostiziert. Von diesen waren 22 endometrioid, 1 gemischt, 3 serös, 3 Karzinosarkome und 1 undifferenziert. Klarzellige Karzinome wurden nicht diagnostiziert. Bei 10 Karzinomen wurde eine POLE-Bestimmung durchgeführt. Unter diesen 10 sind 3 POLE-mutiert (2 endometrioid und ein undifferenziertes Karzinom). Das undifferenzierte Karzinom ist ein „triple classifier“ mit pathogenen Mutationen im *TP53*-Gen und ist mikrosatelliteninstabil.

2022	POLEmut	MMRd	P53abn	NSMP	Mehrfach	NSMP*
				ER+/ER-		ER+/ER-
endom	2	4	2	3/0	2 (triple classifier, MSI/p53)	4/0
gemischt	0	0	1	0	0	0
serös	0	0	3	0	0	0
Karzinosark.	0	0	2	0	0	1/0
un/dedi	0	0	0	0	1 (triple classifier)	1/0

Tabelle 46: Karzinome aus dem Jahr 2022 mit den molekularen Gruppen. Endom: endometrioid, Karzinosark: Karzinosarkom, un/dedi.: un-, dedifferenziert. NSMP: nur Karzinome berücksichtigt, bei denen der POLE-Status bestimmt wurde. NSMP*: Karzinome, bei denen der POLE-Status nicht bestimmt wurde oder negativ war und die MSI- und p53-Bestimmung negativ war.

2023:

In diesem Jahr wurden 40 Endometriumkarzinome diagnostiziert. Bei 18 Karzinome wurde eine Untersuchung auf POLE-Alterationen durchgeführt. Zwei Karzinome sind POLEmut-Karzinome. Sie sind beide mehrfach mutiert (POLEmut/p53abn und POLEmut/MMRd).

2023	POLEmut	MMRd	P53abn	NSMP	mehrfach	NSMP*
				ER+/ER-		ER+/ER-
endom.	0	10	0	8/0 1xER n.u.	1x POLE/MSI	8/0 6x ER n.u.
gemischt	0	1	1	0	1x POLE/p53	0
serös	0	0	2	0	0	0
Karzinosark.	0	0	0	0	0	1*

Tabelle 47: Molekulare Gruppen im Jahr 2023. Abkürzungen, wie oben bereits angegeben. NSMP: nur Karzinome berücksichtigt, bei denen der POLE-Status bestimmt wurde. NSMP*: Karzinome, bei

denen der POLE-Status nicht bestimmt wurde oder negativ war und die MSI- und p53-Bestimmung negativ war. Karzinom *: Bei dem in diesem Jahr diagnostizierten Karzinom wurden keine Untersuchungen bezüglich des molekularen Profils durchgeführt.

2024:

Im letzten analysierten Jahr wurden 41 Endometriumpkarzinome diagnostiziert. Von diesen waren 32 endometrioid, 4 gemischt, 4 serös und eines war ein Karzinom. Zwei von 15 auf POLE-untersuchten Karzinomen waren mutiert. Diese waren endometrioidale Karzinome.

2024	POLEmut	MMRd	P53abn	NSMP	mehrfach	NSMP*
				ER+/ER-		ER+/ER-
endom	2	8	1	7/1	1x MSI/p53	8/0 5x n.u.
gemischt	0	3	0	0	0	0/1
serös	0	0	4	0	0	0
Kerzinomark.	0	1	0	0	0	0

Tabelle 48: Molekulare Gruppen aus 2024. NSMP: nur Karzinome berücksichtigt, bei denen der POLE-Status bestimmt wurde. NSMP*: Karzinome, bei denen der POLE-Status nicht bestimmt wurde oder negativ war und die MSI- und p53-Bestimmung negativ war.

Karzinome, bei denen in den Jahren 2021 bis 2024 alle Marker für die molekulare Gruppe bestimmt wurden, zeigen in der Tabelle zusammengefasst folgendes Ergebnis:

2021-24	POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP	mehrfach	insgesamt
				ER+/ER-		
endom	2	12	3	21/2 1xERn.u.	1xPOLE/MSI 1xTriple cl. 1xPOLE/p53	44
gemischt	0	4	2	0	1xPOLE/p53 1xMSI/p53	8
serös	0	0	4	0	0	4
un-, dediff.	0	0	0	0	1xTriple cl.	1
insgesamt	2	16	9	24	6	57

Tabelle 49: Karzinome, bei denen in den Jahren 2021-24 alle drei Marker entweder genetisch (POLE, p53) oder immunhistochemisch (p53, MSI) untersucht wurden. Endom: endometrioid, n.u.: nicht untersucht, triple cl.: triple classifier,

POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP	mehrfach
3,5%	28%	15,8%	42,1%	10,5%

Tabelle 50: Zusammenfassendes Ergebnis der molekularen Gruppen in den Jahren 2021-24

Karzinome mit Nachweis von Hypermethylierung im Promotor von MLH1

endometrioid	14
gemischt	1

Tabelle 51: Immunhistochemisch detektierter MLH1-Ausfall mit Nachweis von Hypermethylierung des Promotors des MLH1-Gens in den Jahren 2019-24.

Die AGO-Austria zeigt folgende Verteilung der molekularen Gruppen: **POLEmut**: etwa 10%, **MMRd**: 25-30%, **p53abn**: 10-20%, **NSMP**: 40-50%. **Mehrfach „classifiziert“** werden mit etwa 2-5% angegeben. In der Arbeit von DeVitis et al. aus 2024 wird jedoch für die mehrfach „classifiziert“ ein vermuteter höherer Wert von etwa 11% angegeben.

Der etwas geringere Anteil an POLE-mutierten Karzinomen bei der Leobener Kohorte kommt möglicherweise dadurch zustande, dass die POLE-mutierten Karzinome mit weiteren Mutationen zu den mehrfach mutierten gerechnet wurden. Es wird empfohlen die mehrfach mutierten Fälle mit einer POLE-Mutation zu den *POLE*-mutierten zuzurechnen, da diese sich klinisch wie POLE-mutierte verhalten. Die mehrfach mutierten Karzinome mit *TP53*-Gen-Alteration und MMR-Defizienz verhalten sich wie MMRd-Karzinome und werden zu diesen zugerechnet.

Ein Karzinom, bei dem POLE untersucht wurde, wurde auf p53 nicht untersucht, somit gibt es 57 vollständig untersuchte Karzinome. Bei diesen 57 Karzinomen ergibt sich folgende Verteilung der FIGO-Stadien:

	POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP	mehrfach	insgesamt
FIGO I	2	4	4	11	1x POLE/MSI 2x POLE/p53 1x MSI/p53 2x Triple cl.	27
FIGO II	0	6	3	7	0	16
FIGO III	0	2		5	0	7
FIGO IV	0	3	1	1	0	5
n. best.	0	1	1	0		2
insgesamt	2	16	9	24	6	58

Tabelle 52: FIGO-Stadium der Tumore im Vergleich mit den molekularen Gruppen. Triple cl.: triple classifier, n. best.: nicht bestimmt.

9 Diskussion

Beim Vergleich der erhobenen Daten mit jenen der Statistik Austria sowie mit internationalen wissenschaftlichen Publikationen zeigen sich überwiegend Übereinstimmungen, jedoch auch einige Abweichungen. Diese Abweichungen lassen sich einerseits durch die im Vergleich zu großen Metaanalysen geringere Zahl der in Leoben untersuchten Patientinnen erklären, andererseits aber auch durch regionale Unterschiede. Bei der Analyse und beim Vergleich ist zudem zu berücksichtigen, dass die POLE-Mutationsanalyse in Leoben erst seit 2021 durchgeführt wird und auch seither nicht bei allen Tumoren erfolgt.

9.1 Daten über Alter, Inzidenz und Überleben im Vergleich

Das durchschnittliche Alter der Erkrankten beträgt in der Leobener Population 67,02 Jahre, während die Deutsche Krebshilfe ein Durchschnittsalter von 68 Jahren angibt.

Die Überlebensrate der in Leoben diagnostizierten Karzinome liegt nach 5 Jahren bei 86,75 %, nach 3 Jahren bei 92,85 % und nach einem Jahr bei 100 %. Nach den Angaben von Statistik Austria betragen die entsprechenden Werte 77,8 % nach 5 Jahren, 83,3 % nach 3 Jahren und 90,3 % nach einem Jahr. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass nicht alle Sterbefälle im Datenarchiv des Krankenhauses erfasst sind.

In der Leobener Population befanden sich 73,5 % der Fälle in einem frühen T-Stadium (pT1a und pT1b) und ca. 50% im pT1a-Stadium. Laut Statistik Austria liegt dieser Wert in Österreich bei 70,1 %. Ein FIGO-I-Stadium wiesen 134 Patientinnen (60 %) in der Leobener Kohorte auf. Bei 85 Patientinnen wurde ein höheres FIGO-Stadium als FIGO I festgestellt und bei 31 Patientinnen lagen zusätzlich Lymphknotenmetastasen vor. Insgesamt befanden sich somit etwa 36 % der Patientinnen in einem höheren FIGO-Stadium. Nach der Auswertung von Statistik Austria sind bei der Diagnose 70 % der Tumoren lokalisiert, 10,9 % regional und 4,8 % disseminiert. Da Lymphknotenmetastasen eine regionale Ausbreitung des Karzinoms darstellen, zeigen die Ergebnisse in Leoben ein ähnliches Bild wie der österreichische Durchschnitt.

9.2 Vergleich mit verschiedenen Studien

Verschiedene Studien haben sich mit der Verteilung der molekularen Gruppen sowie anderer relevanter Parameter befasst. Im Folgenden werden die Daten der Leobener Kohorte mit diesen Ergebnissen verglichen.

	Leoben	Arciuolo	TCGA	Kommoss	Leon-Castillo
POLEmut	3%	7,3%	7%	9,3%	5-15%
MMRd	32,91%	28%	28%	28,1%	20-30%
P53abn	17,55%	25%	26%	12,2%	10-25%
NSMP	42,1%	40%	39%	50,4%	30-60%
NSMP*	46,54%				

Tabelle 53: Vergleich der in Leoben erhobenen Daten mit internationalen Studien hinsichtlich der Verteilung der molekularen Gruppen beim Endometriumkarzinom. NSMP: nur Karzinome berücksichtigt, bei denen der POLE-Status bestimmt wurde. NSMP*: Karzinome, bei denen der POLE-Status nicht bestimmt wurde oder negativ war und die MSI- und p53-negativ waren.

Studie von Arciuolo et al.:

Ein im Jahr 2022 erschienener Artikel, der die aufgrund der TCGA-Studie eingeführten molekularen Gruppen unter die Lupe nimmt (D. Arciuolo et al., 2022) benennt die Verteilung der verschiedenen Gruppen folgendermaßen:

7,3% POLEmut, 28% MSI, 25% p53abn und 40% NSMP.

In der Leobener Kohorte:

3% **POLEmut**, 32,91% **MSI**, 17,55% **p53abn** und 42,1% oder 46,54% **NSMP** (siehe Tabelle oben). Die mehrfach mutierten entsprechen 10,5%.

Molecular Prognostic Group	Age	BMI	Stage >I	High Grade	Non-Endometrioid Histotype	LVSI	Deep Myometrial Invasion	Lymph Node Involvement
POLE-mutated	58.5 ± 2.7	27.2 ± 0.9	6.3%	39.6%	13.9%	32.7%	27.3%	0%
MMR-deficient	66.5 ± 0.6	30.6 ± 1.2	27.4%	47.4%	14.2%	41.3%	44.5%	9.9%

Molecular Prognostic Group	Age	BMI	Stage >I	High Grade	Non-Endometrioid Histotype	LVSI	Deep Myometrial Invasion	Lymph Node Involvement
p53-abnormal	71.1 ± 0.5	29.1 ± 0.5	49.2%	90%	73%	13.8%	48.9%	23.7%
NSMP	64.2 ± 1.9	32.3 ± 1.4	19.5%	15.6%	3.3%	48.8%	27.4%	4.3%

Tabelle 54: Tabelle aus der Arbeit von D. Arciuolo et al. 2022

Mol. Gruppe	Alter	FIGO >I	High-grade (G3)	Nicht endometrioid	L1	pT1b	pN1
POLEmut	65,42	0%	57,14%	28,57%	14,28%	71,42%	0%
MMRd	68,85	36,36%	22,07%	12,98%	27,27%	27,27%	11,68%
P53abn	69,56	53,65%	87,8%	73,17%	31,7%	24,39%	26,82%
NSMP*	62,7	54,44%	12,5%	0%	29,16%	37,5%	8,3%
NSMP**	63,74	29,87%	9,09%	5,19%	14,28%	22,07%	7,79%
NSMP***	62,76	29,16%	8,33%	4,16%	15,27%	23,61%	8,33%

Tabelle 55: Ergebnisse von Leoben. NSMP*: nur die Fälle mit POLE-Prüfung, NSMP**: auch Fälle ohne POLE-Prüfung mit p53wt und MSS. NSMP***: Fälle ab 2021 mit den p53wt und MSS-Fällen mit und ohne POLE-Bestimmung.

Die TCGA-Studie aus dem Jahr 2013:

In dieser Studie, in der die molekularen Gruppen des Endometriumkarzinoms definiert wurden, konnte man folgende Verteilung der molekularen Gruppen der Karzinome bei 370 Tumoren feststellen:

Ca. 7% **POLE-mutierte**, ca. 28% **MSI**, ca. 26% **CNH** und ca. 39% **CNL**.

FIGO I: 69%, FIGO II: 7%, FIGO III: 20%, FIGO IV: 5%

In der Leobener Kohorte:

3% **POLEmut**, 32,91% **MMRd**, 17,55% **p53abn/CNH**, 46,54% **NSMP/CNL**.

FIGO I: 61,28%, FIGO II: 9,34%, FIGO III: 15,54%, FIGO IV: 9,77%.

Studie von Kommoss et al. aus dem Jahr 2018

Die Studie von Kommoss et al. validierte die ProMiSe-Kriterien 3 Jahre nach Publikation der Kriterien mit Untersuchung und Auswertung von 452 Endometriumkarzinomfällen.

	Kommoss	Leoben
Alter	65	67,02
endometrioid	87,8%	79,49%
serös	7,5%	6,41%
Rest (gem. klarz.)	4,7%	14,1%
G1	62,4%	50,42%
G2	16,6%	21,36%
G3	21%	22,77%
FIGO IA	61,1%	42,22%
FIGO IB	19,7%	17,33%
FIGO IC	k. A.	1,78%
FIGO II	5,8%	9,34%
FIGO III	12,2%	15,54%
FIGO IV	1,3%	9,77%
LVSI +	13,4%	22,22%
POLEmut	9,3%	3%
MMRd	28,1%	32,91%
P53abn	12,2%	17,55%
NSMP (p53wt)	50,4%	46,54%
Mehrfach klassifiziert	1,8%	10,5%

Tabelle 56: Vergleich mit der Studie von Kommoss et al. aus 2018. In der Studie wurde noch kein FIGO IC-Stadium angeführt und die Gruppe NSMP wurde p53wt Gruppe genannt. In der Leobener Gruppe wurden im Wesentlichen die p53wt Karzinome dazugerechnet.

Die Untersuchung der Leobener Kohorte zeigt wiederum einen höheren Anteil an p53abn Karzinomen, wie auch an Karzinomen in einem schlechteren Stadium. Unter den 57 Karzinomen aus Leoben, bei denen alle Marker für die molekulare Gruppeneinteilung (POLE, MSI, p53) untersucht wurden, waren 10,5% mehrfach mutiert. Der Unterschied ist wahrscheinlich durch die kleinere Kohorte aus Leoben zu erklären.

POLE-mutierte Karzinome treten häufiger bei schlecht differenzierten Tumoren auf (Leoben: 57,14 %). Im Gegensatz zur ursprünglichen TCGA-Studie finden sich

darunter jedoch nicht ausschließlich endometrioiden Karzinome. In Leoben waren 28,57 % der POLE-mutierten Tumoren nicht endometrioid. Ein erheblicher Anteil dieser Fälle betrifft undifferenzierte oder dedifferenzierte Karzinome (Leoben: 1 von 7 Fällen, entsprechend 14,28 %).

POLE-mutierte Karzinosarkome oder klarzellige Karzinome wurden in der Leobener Kohorte der letzten sechs Jahre nicht beobachtet, obwohl solche Fälle in der Literatur beschrieben sind. Dies dürfte vor allem auf die bislang kurze Untersuchungs- bzw. Detektionszeit zurückzuführen sein. Darüber hinaus zeigte ein weiteres gemischtes Karzinom (endometrioid und serös) in der Leobener Kohorte eine POLE-Mutation. Wegen der wahrscheinlich guten Prognose wird vorgeschlagen, dass POLEmut Karzinome in ein besseres FIGO-Stadium eingeteilt werden (höchstens FIGO II).

MMRd-Karzinome sind meist endometrioiden high-grade Karzinome. In unserer Kohorte sind aber nur 25% der MMRd-Karzinome high-grade Karzinome, während international der Anteil fast 50% beträgt.

De-, und undifferenzierte Karzinome können MSI sein (Leoben: 1,29%). Diese haben wahrscheinlich im Gegensatz zu den anderen MSI-Karzinomen eine schlechte Prognose, während die MSI-Karzinome sonst eher eine intermediäre Prognose aufweisen, unabhängig von Grading und Histotyp (Leoben: serös: 0%, Karzinosarkom: 1,29%, gemischt: 7,79% (alle mit endometrioiden Anteil), klarzellige: 50% von den 2 klarzelligen Karzinomen). Limitierend ist aber die Invasionstiefe und die Lymphgefäßeinbrüche. Radiotherapie und eventuell Immuntherapie sind Therapien der Wahl.

P53abn-Karzinome sind die Copy number high Karzinome (CNH), unter denen ca. 85% p53aberrant sind. Diese sind die typischen Typ II, morphologisch nicht endometrioiden, serösen Karzinome (seröse Gruppe). Low-grade p53abn Karzinome kommen vor (Leoben: 12,19%, in der Studie von Arciuolo 4,7%) meist bei Patientinnen im höheren Alter lt. der Studie (in Leoben eher bedingt wahr: Mittelwert: 62,4 Jahre, älteste Patientin: 73 Jahre). Wenn zusätzlich zur aberranten p53-Reaktion eine POLE-Mutation nachweisbar ist, gilt das Karzinom als serös-ähnliches, endometrioides (ambiguous) Karzinom und wird der POLE-Gruppe zugeteilt. Viele Karzinosarkome gehören in die Gruppe der p53abn-Karzinome

(Leoben: 14,63% der p53abn Karzinome sind Karzinosarkome). Adjuvante Chemotherapie ist die Therapie der Wahl. Bei PARP-mutierten Karzinomen (hohe PARP1-Expression) ist eine PARP-Inhibition möglich.

NSMP-Karzinome sind Copy number low (CNL) Karzinome. Prognostisch sind sie den MMRd-Karzinomen ähnlich. Meistens sind sie low-grade endometrioid Tumore. In Leoben sind unter den 24 Karzinomen, die p53wt und mikrosatellitenstabil sind und auf POLE geprüft wurden alle endometrioid und fast 90% (87,5%) G1/2. Laut der Studie sind die NSMP-Karzinome zu 84,4% low-grade endometrioid Karzinome.

Das ist eine prognostisch heterogene Gruppe. Wichtig zu sein scheint das vorliegende Stadium des Karzinoms insbesondere, ob Lymphgefäßeinbrüche da sind. Eine Einteilung in low- (CTNNB1wt, LVSI -, L1CAM -), intermediate- (LVSI -, L1CAM – aber CTNNB1mut) und high-risk (LVSI +, L1CAM +) Gruppe wird diskutiert. Eine Einteilung in Östrogenrezeptor-positive und -negative Gruppen wird ebenso diskutiert und bereits in vielen Studien berücksichtigt.

Übersichtarbeit von Alicia Leon-Castillo, 2023

Es handelt sich um ein „Up-Date“ der molekularen Gruppen bei dieser Studie. Eine grobe Zusammenfassung der genetischen Veränderungen ist in der Tabelle zusammengefasst. Bei den angegebenen Werten der Studie zeigt sich folgender Vergleich mit der Leobener Kohorte.

Molekulare Gruppen	POLE	MMRd	NSMP	P53abn	Mehrfach
	5-15% (Leoben 3%)	20-30% (Leoben 32,91%)	30-60% (Leoben 46,54%)	10-25% (Leoben 17,55%)	3-7% (Leoben 10,5%)
Zusätzliche Veränderungen	20% zusätzlich p53abn	10% zusätzlich p53abn	p53wt, PTEN, PIK3CA, CTNNB1	20-25% Her2neu- Ampl.	
	Meist high-grade endometrioid	Meist high-grade endometrioid	Meist low-grade endometrioid	Meist high-grade alle histol. Typen	

Tabelle 57: Tabelle mit den Daten der Übersichtarbeit von A. Leon-Castillo, 2023.

PORTEC-3-Studie mit high-risk Endometriumkarzinomen, 2020

Die Studie untersuchte die Vor- und Nachteile der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie bei high-risk Endometriumkarzinomen. Die Untersuchungen wurden bei allen molekularen Gruppen durchgeführt und es wurden somit 410 Karzinome in die Studie eingeschlossen. Die statistischen Aussagen bezüglich dieser Fälle ist für unsere Studie interessant.

- **15 bis 20%** der Endometriumkarzinome sind lt. Studie high-risk. Das sind lt. Studie Karzinome mit high-grade Histomorphologie, fortgeschrittenem Stadium und/oder nicht-endometrioider Histologie. Nach diesen Merkmalen würden **7,7%** der Karzinome der Leobener Kohorte in diese Gruppe fallen.

- Die molekularen Gruppen verteilen sich nach der Studie folgendermaßen: POLEmut: 12,4%, MSI: 33,4%, p53abn: 22,7% und NSMP: 31,5%.

- In der Leobener Kohorte nach den Vorgaben der Studie ausgesuchten Fälle (high-risk-Karzinome) entsprechen 0% POLEmut, 27,7% MSI, 83,3% p53abn und 0% NSMP.

Die geringe Anzahl der Leobener Fälle (18 Fälle im Gegensatz zu den 410 Fällen der Studie) macht den Vergleich nicht aussagekräftig.

Mehrfachmutierte Karzinome im Vergleich mit der Studie von A. Leon-Castillo et al., 2020

Bei dieser Studie wurden 167 Karzinome von 3518 Karzinomen als mehrfach klassifizierte Karzinome diagnostiziert und diese entsprechen 3% der Fälle.

- 64 MMRd/p53abn (38,32%)

- 31 POLEmut/p53abn (18,56%)

- 30 POLEmut/MMRd (17,96%)

- 12 MMRd/POLEmut–p53abn (7,18%)

In der Leobener Kohorte konnte man folgende mehrfach klassifizierte Karzinome erkennen:

Unter den 57 Karzinomen, bei denen alle Marker überprüft wurde, waren 6 (10,5%) mehrfach klassifiziert. Davon waren

- 1x MMRd/p53abn (16,66%)
- 2x POLEmut/p53abn (33,33%)
- 1x POLEmut/MMRd (16,66%)
- 2x Triple klassifiziert (33,33%).

Vergleich mit der Metaanalyse der Endometriumkarzinome der Arbeitsgruppe von X. Yin, 2025

Im Folgenden werden die Daten der Metaanalyse aus dem Jahr 2025 mit 4.776 Fällen (X. Yin et al., 2025) mit jenen der Leobener Kohorte verglichen. Wie bereits erwähnt, wurde im Gegensatz zu einem streng wissenschaftlichen Ansatz im Pathologieinstitut Leoben nicht bei allen Fällen routinemäßig eine Mutationsanalyse des POLE-Gens durchgeführt. Daher wurden die Prozentsätze sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der auf POLE nicht untersuchten Fälle berechnet. Diese Werte sind in den Tabellen mit einem * gekennzeichnet.

In der Metaanalyse wurden die einzelnen untersuchten Gruppen (z. B. ER⁺ und ER⁻) jeweils als 100 % betrachtet – nicht die gesamte Studienpopulation. Innerhalb dieser Gruppen wurde anschließend der Anteil der molekularen Subtypen bestimmt.

Die Angaben der Leobener Kohorte sind als Richtwerte zu verstehen, die die Tendenzen widerspiegeln. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich unter den Fällen ohne durchgeführte POLE-Mutationsanalyse (insbesondere in den Jahren 2019–2022) ebenfalls POLE-mutierte Karzinome befinden, gemäß Literaturangaben etwa 10 %.

Fälle mit mehrfacher Klassifizierung („multiple classifier“) wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht gesondert ausgewertet. In der Metaanalyse liegen hierzu keine Angaben vor. Daher wurden diese Fälle in der Leobener Kohorte mehrfach in verschiedenen molekularen Gruppen berücksichtigt, was dazu führen kann, dass die Summe der Anteile über 100 % liegt.

Für die Auswertung der Leobener Kohorte wurden nur jene Fälle einbezogen, bei denen alle relevanten Marker (MMR, p53, ER, pT-, pN-Status usw.) vorlagen.

Lediglich, wie oben erwähnt, wurde auch eine Analyse unter Einschluss von Fällen ohne bekannten POLE-Status durchgeführt. Aus diesem Grund variiert die Zahl der Patientinnen je nach Vergleich; diese wird jeweils angegeben.

- Östrogenrezeptoren und molekulare Gruppen:

In der Metaanalyse von X. Yin et al. wurde eine Untersuchungspopulation von zwei Studien mit 2.817 Patientinnen ausgewertet. Es waren 2.297 (**81,54%**) östrogenpositiv und 520 (**18,46%**) östrogennegativ. In der Tabelle wurden die ER-positiven und -negativen Karzinome der Leobener Kohorte berücksichtigt, die nicht auf ER-untersuchten Fälle nicht. Zusätzlich wurden die Anteile ohne die Jahre 2019-20 berechnet, in denen noch keine POLE-Bestimmung durchgeführt wurde.

In der Leobener Kohorte bleiben für den Vergleich ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen 131 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 53 Fälle.

ER und mol. Gruppen	Leoben ER+	Leoben ER-	Yin ER+	Yin ER-
Anteil	87,7%	12,3%	81,54%	18,46%
POLEmut	4,45%	5,26%	7,84%	3,58%
POLEmut*	11,35%	1,89%		
MMRd	36,8%	15,79%	33,52%	18,27%
MMRd*	38,63%	3,77%		
p53abn	18,73%	68,42%	6,44%	67,69%
p53abn*	18,17%	55,56%		
NSMP	50%	15,79%	50,2%	10,19%
NSMP*	47,73%	22,22%		

*Tabelle 58: Anteile ER-positiver und -negativer Karzinome in den molekularen Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus dem Jahr 2025. ER: Östrogenrezeptor. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde.*

- Grading und molekulare Gruppen:

In einer Gruppe von 4.062 Patientinnen aus 14 Studien zeigt die Metaanalyse **82,79%** G1/G2 Karzinome und **17,2%** G3 Karzinome.

In der Leobener Kohorte bleiben ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen 167 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 57 Fälle.

G und molekulare Gruppen	Leoben G1/G2	Leoben G3	Yin G1/G2	Yin G3
	72,1%	27,9%	82,79%	17,2%
POLEmut	1,8%	2,4%	5,62%	10,87%
POLEmut*	5,25%	7%		
MMRd	36,13%	30,25%	31,7%	42,92%
MMRd*	30,56%	42,82%		
p53abn	4,2%	68,71%	4,7%	21,17%
p53abn*	5,56%	57,12%		
NSMP	48,84%	6,98%	57,98%	25,04%
NSMP*	58,34%	5,44%		

*Tabelle 59: Graduierung und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde.*

Es zeigt sich ein geringerer Anteil an G1/2-Karzinome in der Leobener Kohorte. Der Unterschied zur Metaanalyse könnte am regionalen Unterschied im Einzugsgebiet unseres Institutes und an der im Vergleich geringen Anzahl der untersuchten Patientinnen liegen. Die Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des Gradings spielt hier möglicherweise auch eine Rolle. Ein deutlich höherer Anteil der p53abn-Gruppe ist bei den G3-Karzinomen zu sehen. Dieser Anteil wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen niedrigeren Werten und Werten von über 50%, wozu unsere Ergebnisse passen (J. Casanova et al. 2024).

- FIGO-Stadium und molekulare Gruppen:

Ausgewertet wurden in der Metaanalyse Studien mit 3.220 Patientinnen bezüglich des FIGO-Stadiums und der molekularen Gruppen. **74,14%** waren FIGO I und **25,8%** waren FIGO II-IV in der Metaanalyse.

In der Leobener Kohorte sind ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patienten bleiben 159 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 55 (Rest ohne FIGO-Status).

FIGO und molekulare Gruppen	Leoben FIGO I	Leoben FIGO II-IV	Yin FIGO I	Yin FIGO II-IV
	61,33%	38,67%	74,14%	25,8%
POLEmut	6,93%	0%	7,2%	2,77%
POLEmut*	25,91%	0%		
MMRd	34,65%	27,55%	34,53%	35,02%
MMRd*	29,62%	39,27%		
p53abn	14,85%	37,89%	10,38%	25,39%
p53abn*	33,3%	14,28%		
NSMP	51,48%	39,64%	47,89%	36,82%
NSMP*	40,74%	42,85%		

*Tabelle 60: FIGO und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde.*

Es ist ein Unterschied im Anteil der FIGO-Gruppen zu sehen, was ev. auf die Technik der Aufarbeitung zurückzuführen ist (Lymphgefäßeinbrüche, Lymphknotenbefall usw.). Es zeigt sich wiederum ein etwas höherer Anteil an p53abn Karzinomen sowohl in der Gruppe der Karzinome im niedrigeren FIGO-Stadium als auch im höheren FIGO-Stadium.

- Myometriuminvasion < 50% oder ≥ 50% und molekulare Gruppen:

Zur Analyse dieses Kriteriums wird die TNM-Klassifikation der WHO verwendet. Die Invasion weniger als die Hälfte des Myometriums entspricht Stadium pT1a lt. TNM-Klassifikation, während unter pT1b wird eine Invasion des Myometriums bis zur

Hälfte oder über die Hälfte der Myometriumdicke hinaus verstanden. Die höheren Stufen inkludieren z.B. den Durchbruch der Serosa, aber auch Ausbreiten des Karzinoms durch die Metastasierung, ohne dass das Karzinom lokal über die Hälfte des Myometriums die Uteruswand infiltriert. Deswegen werden nur die pT1a und pT1b Karzinome miteinander verglichen und auf die Karzinome im höheren Stadium bedingt durch Metastasierung verzichtet. In der Leobener Kohorte wurden somit ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen 123 Patientinnen bei dem Vergleich eingeschlossen, beim Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen bleiben 36 Patientinnen (pT1a und pT1b-Fälle).

In der Metaanalyse wurden aus 8 Studien 2.360 Patientinnen verglichen. **39,83%** zeigten eine Invasion des Myometriums über die Hälfte und **60,16%** weniger als die Hälfte des Myometriums.

Myometriuminvasion und molekulare Gruppen	Leoben <50%	Leoben ≥50%	Yin <50%	Yin ≥50%
	62,2%	37,79%	60,16%	39,83%
POLEmut	2,38%	12,81%	6,06%	4,15%
POLEmut*	16,66%	20,84%		
MMRd	39,28%	30,77%	35,49%	38,87%
MMRd*	33,33%	37,5%		
p53abn	15,47%	23,06%	11,69%	18,83%
p53abn*	44,65%	20,85%		
NSMP	50%	43,59%	46,76%	46,76%
NSMP*	33,33%	37,5%		

*Tabelle 61: Invasionstiefe des Myometriums und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde.*

Die Leobener Kohorte zeigt unterschiedliche Zahlen bei den POLEmut Karzinomen. Der Grund dafür kann die geringe Anzahl der untersuchten Karzinome im Vergleich mit der Metaanalyse sein.

- Lymphgefäßeinbrüche und molekulare Gruppen:

Ausgewertet wurden in der Metaanalyse 11 Studien mit 3.899 Patientinnen. Bei 867 (22,23%) wurde ein Lymphgefäßeinbruch diagnostiziert, während bei 3.032 (77,76%) keiner nachgewiesen werden konnte. In der Leobener Kohorte handelt es sich ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen um 150 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 55 (beim Rest fehlt der L-Status).

L1 und molekulare Gruppen	Leoben L0	Leoben L1	Yin L0	Yin L1
	75,12%	24,88%	77,76%	22,23%
POLEmut	5,17%	2,94%	5,84%	5,54%
	15,78%	5,88%		
MMRd	34,49%	31,45%	30,01%	42,1%
MMRd*	28,94%	47,06%		
p53abn	18,94%	38,23%	10,52%	22,38%
p53abn*	28,93%	11,76%		
NSMP	49,9%	32,35%	53,63%	30%
NSMP*	44,74%	41,18%		

*Tabelle 62: Lymphgefäßeinbrüche und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde. In der Leobener Kohorte sind ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patientinnen 150 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 55 (beim Rest fehlt der L-Status).*

Es ist hier wiederum ein etwas höherer Anteil an p53abn-Karzinomen bei den L0 und L1-Karzinomen, während bei den MMRd und NSMP-Karzinomen ein geringerer Anteil zu sehen ist.

- Lymphknotenmetastasen und molekulare Gruppen:

Die Metaanalyse wertete weiters die Assoziation des Lymphknotenstatus (positiv und negativ) mit den molekularen Gruppen anhand von 6 Studien mit insgesamt 943 Patientinnen aus. In der Leobener Kohorte sind ohne Wegfiltern der auf POLE nicht untersuchten Patienten bleiben 131 Patientinnen. Beim Wegfiltern dieser sind es 47 (Rest ohne LK-Status).

pN-Stadium und molekulare Gruppen	Leoben pN0	Leoben pN1/2	Yin pN0	Yin pN1/2
	82,49%	17,51%	88,97%	11,02%
POLEmut	5,46%	0%	10,24%	0%
POLEmut*	15%	0%		
MMRd	37,29%	23,81%	28,69%	28,57%
MMRd*	32,5%	57,14%		
p53abn	17,28%	52,38%	19,52%	43,81%
p53abn*	27,5%	14,29%		
NSMP	47,27%	28,57%	41,43%	26,67%
NSMP*	42,5%	28,58%		

*Tabelle 63: Lymphknotenbefall und molekulare Gruppen im Vergleich mit der Studie von X. Yin et al. aus 2025. Ohne Stern: die Fälle prozentuell berechnet gemeinsam mit den auf POLE-Mutation untersuchten und auf POLE-Mutation nicht untersuchten Fällen, *: prozentuell berechnet nur mit den Fällen, bei denen eine Untersuchung auf POLE-Mutation durchgeführt wurde.*

Im Vergleich zur Metaanalyse zeigen die Leobener Ergebnisse einen höheren Anteil an p53abn Karzinomen in der pN1/2-Gruppe und höheren Anteil der MMRd-Karzinome in der pN0-Gruppe.

10 Fazit

Die Bestimmung der molekularen Gruppen des Endometriumkarzinoms ist inzwischen unverzichtbarer Teil der täglichen Routinebefundung. Sie spielt eine wichtige Rolle sowohl für die Risikoeinschätzung als auch für die Therapie. Damit geht eine Zunahme an Untersuchungen einher, wofür entsprechende Ressourcen erforderlich sind – eine Entwicklung, die nicht nur bei der Diagnostik von Endometriumkarzinomen zu beobachten ist.

Die Daten aus Leoben weisen Limitationen auf, da nicht bei allen Proben eine POLE-Bestimmung durchgeführt wurde. Zusätzlich wurden p53 und die Mismatch-Repair-Proteine besonders in den ersten Jahren des untersuchten Zeitraums auch nicht bei allen Tumoren bestimmt. Aus diesem Grund können nur Tendenzen

aufgezeigt werden. Hätte man alle Proben ohne vollständige Markerbestimmung ausgeschlossen, wären lediglich 57 Karzinome übriggeblieben – eine doch geringe Zahl für die Analysen.

Es zeigt sich trotzdem, dass die Daten der Leobener Kohorte insgesamt ähnliche Werte wie die internationale Literatur zeigen. Im Vergleich z.B. mit einer Metaanalyse mit fast 5.000 Fällen liegt bei den meisten Markern ein ähnliches Ergebnis vor. Abweichungen sind vermutlich auf die genannten Limitationen der Studie aber auch auf die Unterschiede der untersuchten Populationen zurückzuführen sein.

Zusätzliche Erkrankungen der Patientinnen waren erwartungsgemäß häufig Mammakarzinome, seltener Kolonkarzinome. Diese Daten deuten auf hereditäre Erkrankungen (z. B. BRCA1/2-Keimbahnmutation oder Lynch-Syndrom) der Betroffenen. Die entsprechenden genetischen Analysen wurden hierfür nicht berücksichtigt, da es sich um sensible Daten handelt und dies nicht Ziel der Studie war. Erwähnt werden sollte eventuell doch die hohe Zahl an Basalzellkarzinomen. Eine weiterführende Abklärung könnte mögliche genetische Zusammenhänge aufdecken. In der Literatur werden Hautkarzinome in Assoziation mit dem Lynch-Syndrom, aber nicht als Folgeerkrankung der genetischen Alteration dieser Krankheit beschrieben (Aziz et al., 2023).

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die internationalen Studienergebnisse bezüglich der Verteilung verschiedener Parameter innerhalb vom Endometriumkarzinom und auch bezüglich der Prognose des Endometriumkarzinoms. Damit kann die Wichtigkeit der molekulargenetischen Analyse von Endometriumkarzinomen wiederum betont werden.

Es ist zu erwarten, dass die Palette der molekulargenetischen Untersuchungen künftig erweitert wird und weitere prognostisch sowie therapeutisch relevante genetische Varianten Eingang in die Routinediagnostik finden. Besonders die Gruppe der NSMP-Karzinome könnte durch neu identifizierte Marker und genetische Veränderungen künftig in Untergruppen oder sogar in neue molekulare Gruppen unterteilt werden (beispielsweise in ER-positive und -negative sowie CTNNB1- oder ARID1A-mutierte Karzinome). Diese und weitere Marker könnten die diagnostische Präzision weiter erhöhen und neue Routineuntersuchungen in der

Pathologie etablieren. Die zunehmend komplexe und differenzierte Diagnostik wird die Arbeit in der Pathologie nachhaltig verändern.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass die vorliegende Untersuchung auch ein Beleg für die hohe Qualität der Arbeit des Instituts für Pathologie des LKH Hochsteiermark ist. Die Übereinstimmung der Leobener Ergebnisse mit internationalen Studien weist auf eine präzise und über Jahre hinweg konsistente Befundung hin.

11 Literatur:

Abeln ECA, Smit VTHBM, Wessels JW, de Leeuw WJF, Cornelisse CJ, Fleuren GJ. Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed Müllerian tumours. *The Journal of Pathology*. 1999 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199712\)183:4<424::AID-PATH949>3.0.CO;2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199712)183:4<424::AID-PATH949>3.0.CO;2);

Allithy AN, Ammar IMM, Mohammed MH. Diagnostic and Prognostic Values of PTEN Expression in Functional and Pathological Endometrial Biopsies. *Vol 7 No 1 (2022)* DOI 10.31557/apjcb.2022.7.1.21-27

Anca-Stanciu M-B, Manu A, Olinca MV, Coroleucă C, Comandașu D-E, Coroleuca CA, Maier C, Bratila E. Comprehensive Review of Endometrial Cancer: New Molecular and FIGO Classification and Recent Treatment Changes. *J Clin Med*. 2025 Feb 19;14(4):1385. doi: 10.3390/jcm14041385.

Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, Varricchio S, Casadio P, Inzani F, Seracchioli R, Mollo A, Mascolo M, Zannoni G F. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 2;23(19):11684. doi: 10.3390/ijms231911684

Aziz S, O'Sullivan H, Heelan K, Alam A, McVeigh TP. Characterization of sebaceous and non-sebaceous cutaneous manifestations in patients with lynch syndrome: a systematic review. *Fam Cancer*. 2023 Apr;22(2):167-175. doi: 10.1007/s10689-022-00319-8. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36418753; PMCID: PMC10020322.

Barbari SR, Shcherbakova PV. Replicative DNA polymerase defects in human cancers: Consequences, mechanisms, and implications for therapy. *DNA Repair* Volume 56, August 2017, Pages 16-25. DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.06.003

Berek J S, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>

Berg HF, Vermij L, Horeweg N, León-Castillo A, Korpershoek E, ter Haar NT, et al. Molecular profiling of endometrial carcinomas and hyperplasias: a single-institution experience. *Histopathology*. 2020;77(6):888-99. doi:10.1111/his.14220.

Blake EA, Lin H, Shupe TD, Kondrashova O, Farkkila A, Prokopec SD, et al. Clinical utility of genomic profiling in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):347-54. doi:10.1016/j.ygyno.2020.07.016.

Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1983; Volume 15, Issue 1p10-17

Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8. doi:10.1097/PAS.0000000000001020.

Bruchim I., Sarfstein R., Werner H., The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches 2014 May 19;5:76. doi: 10.3389/fendo.2014.00076

Butenandt, A. Über „Progynon“ ein krystallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturwissenschaften* 17, 879 (1929). <https://doi.org/10.1007/BF01506919>

Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113.

Casanova J, Babiciu A, Duarte GS, da Costa AG, Serra SS, Costa T et al. Abnormal p53 High-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2025;17:38. doi.org/10.3390/cancers17010038.

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230.

DeLair DF, Burke KA, Selenica P, Lim RS, Scott SN, Middha S, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017;243(2):230-41. doi:10.1002/path.4947.

De Leo A., Ravegnini G., Musiani F., Maloberti T. et al. Relevance of ARID1A Mutations in Endometrial Carcinomas Diagnostics (Basel). 2022 Feb 25;12(3):592. doi: 10.3390/diagnostics12030592

De Vitis LA, Schivardi G, Caruso G, Fumagalli C, et al. Clinicopathological characteristics of multiple-classifier endometrial cancers: a cohort study and systematic review. International Journal of Gynecological Cancer Volume 34, Issue 2p229-238February 2024. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004864

Dobrzycka B, Terlikowska KM, Kowalczyk O, Niklinski J, Kinalski M, Terlikowski SJ. Prognosis of Stage I Endometrial Cancer According to the FIGO 2023 Classification Taking into Account Molecular Changes. Cancers (Basel). 2024 Jan 17;16(2):390. doi: 10.3390/cancers16020390

Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. Cancers (Basel). 2020 Aug 25;12(9):2407. doi: 10.3390/cancers12092407

Espinosa I, D'Angelo E, Prat J. Endometrial carcinoma: 10 years of TCGA (the cancer genome atlas): A critical reappraisal with comments on FIGO 2023 staging. Gynecologic Oncology. Volume 186, July 2024, Pages 94-103 <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.04.008>

Espinosa I, De Leo A, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Mixed and ambiguous endometrial carcinomas: a clinicopathologic and molecular study. Histopathology. 2020;76(6):852-63. doi:10.1111/his.14083.

Espinosa I, Lee C-H, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Undifferentiated and Dedifferentiated Endometrial Carcinomas With POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. Am J Surg Pathol. 2017 Aug;41(8):1121-1128. doi: 10.1097/PAS.0000000000000873.

Fornander T, Cedermark B, Mattsson A, Skoog L, Theve T, Askergrén J, Rutqvist L, Glas U, Silfverswärd C, Somell A, Wilking N, Hjalmar M-L. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. The Lancet Volume 333, Issue 8630, 21 January 1989, Pages 117-120. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91141-0

Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek L, Grenda A, Nicoś M, Kalinka E, Milanowski J. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci.* 2024 May 28;25(11):5893. doi: 10.3390/ijms25115893

Gatius S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Modern Pathology*, Volume 29, Supplement 1, 2016, Pages S45-S58. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.141>

Gbelcova H, Gergely L, Sisovsky V, Straka L, Böhmer D, Pastorakova D et al. PTEN Mutations as Predictive Marker for the High-Grade Endometrial Cancer Development in Slovak Women. *Physiol Res.* 2022 Nov 25;71(6 Suppl 1):S125–S135. doi: 10.33549/physiolres.935030

Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* Volume 8, Issue 2p159-168 July 1986. DOI: 10.1016/0378-5122(86)90022-8

Gusberg SB. Precursors of Corpus Carcinoma Estrogens and Adenomatous Hyperplasia. 1947. *Original Communications* Volume 54, Issue 6p905-927 1947 DOI: 10.1016/S0002-9378(16)39706-X External Link

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011 Volume 144, Issue 5p646-674 March 04. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013

Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions *Cancer Discov* 2022;12:31–46 <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Hoang LN, McConechy MK, Meng B, McIntyre JB, Ewanowich C, Gilks CB, Huntsman DG, Köbel M, Lee C-H. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. *Histopathology.* 2015 Apr;66(5):664-74. doi: 10.1111/his.12581.

Huvila J., Pors J., Thompson E.F., Gilks C.B. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. 2020, *The Journal of Pathology* <https://doi.org/10.1002/path.5608>

Jamieson A, Glaire MA, Tone A, Church DN. Molecular profiling and precision medicine in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(5):471-7. doi:10.1097/CCO.0000000000000659.

Jamieson A., Vermij L., Kramer C.J.H., Jobsen J.J., Jürgemlien-Schulz I., Lutgens L., Mens J.W., Haverkort M.A.D., Slot A., Nout R.A., Oosting J., Carlson J., Howitt B.E., Ip P.P.C., Lax S.F., McCluggage W.G., Singh N., McAlpine J., Creutzberg C.L., Horeweg N., Gilks C.B., Bosse T. Clinical Behavior and Molecular Landscape of Stage I p53-Abnormal Low-Grade Endometrioid Endometrial Carcinomas, *Clin Cancer Res.* 2023 Dec 1;29(23):4949-4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1397.

Jick H, Walker A M, Rothman J K: The epidemic of endometrial cancer: a commentary. *American Journal of Public Health* 70, 264_267, <https://doi.org/10.2105/AJPH.70.3.264>

Jones N L, Xiu J, Reddy S, Tergas A I, Wright J D, Houa J Y. Identification of potential therapeutic targets by molecular profiling of 628 cases of uterine serous carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 138, Issue 3 p. 620-626 September 2015. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.06.034

Jumaah AS, Salim MM, Al-Haddad HS, McAllister KA, Yasseen AA. The frequency of POLE-mutation in endometrial carcinoma and prognostic implications: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2020;54(6):471-479. DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2020.07.23>

Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas K P, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Wars).* 2014 Nov 11;10(1):70–76. doi: 10.1515/med-2015-0005

Kilowski K A, Dietrich M F, Xiu J, Baca Y, Hinton A, Ahmad S, Herzog T J, Thaker P, Holloway R W. KRAS mutations in endometrial cancers: Possible prognostic and treatment implications. *Gynecologic Oncology.* Volume 191, December 2024, Pages 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.10.026>

Kögl J, Pan T L, Marth C, Zeimet A G. The game-changing impact of POLE mutations in oncology-a review from a gynecologic oncology perspective. *Review Front Oncol.* 2024.14:1369189. doi: 10.3389/fonc.2024.1369189. eCollection.

Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180-8. doi:10.1093/annonc/mdy058.

Kornienko S V, Frantsiyants E M, Bandovkina V A, Moiseenko T I, Adamyan M L, Chernikova N V, Poryvaev Y A. Squamous metaplasia in endometrial cancer changing local hormonal tumor profile. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 40, Number 16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e1762

Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen IB, Werner HMJ, Birkeland E, Raeder MB, Øyan AM, Stefansson IM, Kalland KH, Akslen LA, Salvesen HB. Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ER α -positive endometrial cancer patients with poor outcome. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(10):1682–1688. doi: 10.1038/bjc.2012.91

Kurnit KC, Kim G, Fellman BM, Urbauer D, Mills GB, Zhang W, Broaddus RR. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017 Mar 10;30(7):1032–1041. doi: 10.1038/modpathol.2017.15

Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer*. 2019 Jul 1;125(13):2154-2163. doi: 10.1002/cncr.32058.

Lam C, Zhou Q, Aghajanian C, Abu-Rustum NR, Mueller JJ, Ellenson LH, Green AK, Weigelt B, Jungbluth AA, Momeni-Boroujeni A. Prognostic significance of estrogen receptor expression and estrogen signaling in endometrial carcinomas of no specific molecular profile: A comprehensive molecular and pathologic analysis. *Gynecol Oncol*. 2025 Jul;198:59-65. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.05.015. Epub 2025 May 24. PMID: 40414144

Ledinek Z, Sobočan M, Knez J. The Role of CTNNB1 in Endometrial Cancer. *Dis Markers*. 2022 Apr 28;2022:1442441. doi: 10.1155/2022/1442441

Léon-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *Review* Volume 33, Issue 3p333-342 March 2023 DOI: 10.1136/ijgc-2022-003772

León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2020;250(3):323-35. doi:10.1002/path.5372.

León-Castillo A, Horeweg N, Peters EE, Rutten TA, Ter Haar NT, Smit VT, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer. *J Pathol.* 2020;250(3):398-408. doi:10.1002/path.5385.

León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshekin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on adjuvant treatment outcome. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-97. doi:10.1200/JCO.20.00549.

León-Castillo A, Singh N, Clarke B, Gilks CB, Hirschowitz L, Ogilvie T, et al. POLE proofreading domain mutation defines a subset of high-grade endometrioid carcinoma with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(2):283-91. doi:10.1097/PAS.0000000000001386.

Leon-Castillo A, van den Heerik ASVM, Rutgers JK, Edmondson RJ, Rous B, Smit V, et al. Molecular classification of the PORTEC-4a trial endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(3):441-7. doi:10.1136/ijgc-2021-003154.

Leskela S, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa J M, Cristobal E, Biscuola M, Palacios-Berraquero M L, Ong S, Matias-Guiu Guia X, Palacios J. Molecular Basis of Tumor Heterogeneity in Endometrial Carcinosarcoma. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 9;11(7):964. doi: 10.3390/cancers11070964

Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature.* 2013 May 1;497(7447):67–73. doi: 10.1038/nature12113

Mannella P., Diaz Brinton R., Estrogen receptor protein interaction with phosphatidylinositol 3-kinase leads to activation of phosphorylated Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the same population of cortical neurons: a unified mechanism of estrogen action. *J Neurosci.* 2006 Sep 13;26(37):9439-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-06.2006.

Masood M., Singh N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020) *Diagnostic Histopathology* Volume 27, Issue 12, December 2021, Pages 493-499 <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.09.003>

McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):321–325. doi: 10.1136/jcp.55.5.321

Najioui Y, Karich N, Haloui A, Miry A, Bennani A. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case report. *Pan Afr Med J.* 2023 Mar 10;44:122. doi: 10.11604/pamj.2023.44.122.37712

Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016 Dec 10;34(35):4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27903150; PMCID: PMC5455320.

Palles C, Cazier J B, Howarth K M, Domingo E, Jones A M, Broderick P, Kemp Z, Spain S L, Guarino E, Salguero I, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat. Genet.* 2013;45:136–144. doi: 10.1038/ng.2503

Rossi ED, Bizzarro T, Monterossi G, Inzani F, Fanfani F, Scambia G, Zannoni GF. Clinicopathological analysis of mixed endometrial carcinomas: clinical relevance of different neoplastic components. *Comparative Study Hum Pathol.* 2017 Apr;62:99-107. doi: 10.1016/j.humpath.2016.12.015. Epub 2016 Dec 30.

Saegusa M, Hashimura M, Kuwata T, Okayasu I. Requirement of the Akt/ β -Catenin Pathway for Uterine Carcinosarcoma Genesis, Modulating E-Cadherin Expression Through the Transactivation of Slug. *Am J Pathol.* 2009 Jun;174(6):2107–2115. doi: 10.2353/ajpath.2009.081018

Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Association of Low-Grade Endometrioid Carcinoma of the Uterus and Ovary With Undifferentiated Carcinoma: A New Type of Dedifferentiated Carcinoma? *International Journal of Gynecological Pathology* 25(1):p 52-58, January 2006. | DOI:10.1097/01.pgp.0000183048.22588.18

Talhok A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123(5):802-13. doi:10.1002/cncr.30496.

Vermij L, León-Castillo A, Singh N, Bosse T, McAlpine J, Gilks CB, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol.* 2022;35(10):1475-83. doi:10.1038/s41379-022-01102-x.

Wada H, Enomoto T, Fujita M, et al. Molecular evidence that most carcinosarcomas of the uterus are combination tumors with a single clonal origin. *Cancer Res.* 1997;57(3):537–540.

Weiss N.S., Szekely D.R., Austin D.F. Increasing Incidence of Endometrial Cancer in the United States, *N Engl J Med* 1976;294:1259-1262 DOI: 10.1056/NEJM197606032942303

Yang Y, Wu SF, Bao W. Molecular subtypes of endometrial cancer: implications for adjuvant treatment strategies. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162(2):381-7. doi:10.1002/ijgo.14969.

Yao X, Feng M, Wang W. The Clinical and Pathological Characteristics of POLE-Mutated Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Cancer Manag Res.* 2024 Mar 4;16:117–125. doi: 10.2147/CMAR.S445055

Yin X, Luo B and Li Y. Meta-analysis of the clinicopathologic features of endometrial cancer molecular staging. 2024. *Front. Oncol.* 14:1510102. doi: 10.3389/fonc.2024.1510102

Yoshida R, Miyashita K, Inoue M, Inoue J, Shimizu H, Nakamura M, et al. Concurrent genetic alterations in DNA polymerase proofreading and mismatch repair in human colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):320-5. doi:10.1038/ejhg.2010.216.

Yu K, Huang Z-Y, Xu X-L, Li J, Fu X-W and Deng S-L (2022) Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front. Endocrinol.* 13:827724. doi: 10.3389/fendo.2022.827724

Zhang L, Kwan SY, Wong KK, Soliman PT, Lu KH, Mok SC. Pathogenesis and clinical management of uterine serous carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):686. doi:10.3390/cancers12030686.

Zhang WH, Saji S, Makinen S, Cheng GJ, Jensen EV, Warner M, et al. Estrogen receptor beta, a modulator of ER alpha in the uterus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(11):5936-41. doi:10.1073/pnas.97.11.5936.

Zhang Z, Gao P, Bao Z, Zeng L, Yao J, Chai D, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: evaluation of prognostic parameters in 27 cases. Front Oncol. 2021;11:732782. doi:10.3389/fonc.2021.732782.

Zheng W. Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. Cancers (Basel). 2023 Aug 15;15(16):4101. doi: 10.3390/cancers15164101

https://www.statistik.at/suche?tx_solr%5Bq%5D=geb%C3%A4rmutterk%C3%B6rper
erstellt: 15.01.2025, abgerufen am 09.08.2025

Krebserkrankungen in Österreich 2024 – Krebs epidemiologie: Gebärmutterkörper (C54) Statistik Austria

Current CAP Guidelines. Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/mismatch-repair-and-microsatellite-instability-testing-for-immune-checkpoint-inhibitor-therapy?utm_source=chatgpt.com

abgerufen am 10.09.2025

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

ChatGPT, GPT-5, OpenAI; <https://chatgpt.com/>

08.09.2025, 09.09.2025, 23.09.2025, 11.10.2025, 19.10.2025, 29.10.2025

<https://chatgpt.com/c/6901c302-a348-8331-b7d8-d3fd30a710c4>

<https://chatgpt.com/c/68f4feba-7160-8333-bf7b-c926f14255c1>

<https://chatgpt.com/c/68ea5f67-a71c-832d-abf9-3963e3cb17b1>

<https://chatgpt.com/c/68d29215-2df0-832e-a010-67b7076927c3>

<https://chatgpt.com/c/68c06233-855c-832c-8b3a-1e40d109765b>

<https://chatgpt.com/c/68bedb43-9bdc-8328-997d-189538457fca>