

Aus der

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Thema der Dissertation:

**Der Einfluss der Lymphonodektomie auf das Überleben
von Patientinnen mit Endometriumkarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Bassarak

aus

Neustadt an der Weinstraße

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Ioannis Mylonas

Mitberichterstatter: Herr Priv.-Doz. Dr. Stefan Tritschler

Herr Prof. Dr. Björn Lampe

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Herr Dr. Thomas Blankenstein

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 2 | Einleitung | 3 |
| 2.1 | Epidemiologie des Endometriumkarzinoms | 3 |
| 2.2 | Ätiologie und Pathogenese des Endometriumkarzinoms | 4 |
| 2.3 | Histopathologie des Endometriumkarzinoms | 6 |
| 2.3.1 | Präkanzerosen | 6 |
| 2.3.2 | Klassifikation | 7 |
| 2.3.3 | Differenzierung | 9 |
| 2.4 | Ausbreitungsverhalten und Anatomie des Lymphabflusssystem | 10 |
| 2.4.1 | Kontinuierliche Ausbreitung | 10 |
| 2.4.2 | Diskontinuierliche Ausbreitung | 11 |
| 2.5 | Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms | 12 |
| 2.6 | Klinik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms | 14 |
| 2.6.1 | Klinik | 14 |
| 2.6.2 | Diagnostik | 14 |
| 2.7 | Therapie des Endometriumkarzinoms | 15 |
| 2.7.1 | Radiotherapie | 17 |
| 2.7.2 | Hormon- und Chemotherapie | 18 |
| 2.8 | Prognostische Faktoren des Endometriumkarzinoms | 18 |
| 3 | Fragestellung und Zielsetzung | 20 |
| 3.1 | Fragestellung | 20 |
| 3.2 | Zielsetzung | 20 |
| 4 | Patientinnen und Methoden | 21 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1 | Patientinnenkollektiv | 21 |
| 4.1.1 | Datenerfassung | 21 |
| 4.1.2 | FIGO-Stadien | 22 |
| 4.1.3 | Histopathologie | 22 |
| 4.1.4 | Operatives Vorgehen | 23 |
| 4.1.5 | Adjuvante Therapie | 24 |
| 4.1.6 | Nachbeobachtung | 25 |
| 4.1.7 | Gruppeneinteilung | 26 |
| 4.2 | Statistische Auswertung | 27 |
| 5 | Ergebnisse | 29 |
| 5.1 | Klinisch-pathologische Charakterisierung | 29 |
| 5.2 | Univariate Überlebensanalysen | 32 |
| 5.2.1 | Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs | 32 |
| 5.2.2 | Überlebensanalyse nach Anzahl entnommener Lymphknoten | 34 |
| 5.2.3 | Überlebensanalyse nach Lokalisation der entnommenen Lymphknoten | 36 |
| 5.2.4 | Überlebensanalyse nach FIGO-Stadien | 37 |
| 5.2.5 | Überlebensanalyse nach Grading | 39 |
| 5.2.6 | Validität der Ergebnisse | 41 |
| 5.3 | Multivariate Überlebensanalyse | 42 |
| 6 | Diskussion | 44 |
| 6.1 | Therapeutischer Effekt der Lymphonodektomie | 46 |
| 6.2 | Ausmaß der Lymphonodektomie | 48 |
| 6.3 | Sollte die Lymphonodektomie grundsätzlich erfolgen? | 50 |

| | | |
|----------|------------------------------|-----------|
| 6.4 | Fazit | 52 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 53 |
| 8 | Danksagung | 62 |
| 9 | Vorabveröffentlichung | 63 |

1 Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom ist eine sehr häufige Erkrankung, die besonders Frauen im höheren Alter betrifft und bei frühzeitigem Erkennen gut operativ behandelbar ist. Zur Therapie gehört die Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie und Lymphonodektomie, sowie stadienabhängig eine adjuvante Radiatio. Die Durchführung einer Lymphonodektomie bei der Operation wird zwar von der FIGO empfohlen, aber in vielen Fällen nicht durchgeführt, um die Operationsdauer und die Invasivität des Eingriffes so minimal wie möglich zu halten, insbesondere weil die Patientinnen häufig alt und nicht selten multimorbide sind. Des Weiteren ist die Evidenz dieser Therapiemaßnahme umstritten. In dieser retrospektiven Studie wird an einem Patientinnenkollektiv von 686 Frauen, die wegen eines Endometriumkarzinoms in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt der Ludwigs-Maximilians-Universität München behandelt wurden, der Einfluss der Lymphonodektomie auf das Überleben der Patientinnen untersucht.

Es zeigen sich signifikante Überlebensvorteile durch die Lymphonodektomie für das Gesamtkollektiv und für Patientinnen im FIGO-Stadium I und II und Patientinnen mit gut bis mäßig differenziertem Tumor (histologisches Grading 1 und 2). Bezüglich der Anzahl entnommener Lymphknoten und der Lokalisation lassen sich keine signifikanten Ergebnisse demonstrieren. Für Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV bzw. für Patientinnen mit schlecht differenziertem Tumor (histologisches Grading 3) lässt sich ein besseres Gesamtüberleben zeigen, jedoch kein Vorteil für tumorabhängiges und rezidivfreies Überleben. In der multivariaten Überlebensanalyse stellt sich, unter Kontrolle anderer bekannter prognostischer Faktoren, die Lymphonodektomie als unab-

hängiger Prognosefaktor dar, der das Überleben der Patientinnen signifikant beeinflusst.

Die Studie bestätigt damit die prognostische Relevanz der Lymphonodektomie, ist jedoch durch ihre retrospektive Konzeption in ihrer Aussage beschränkt. Da weiterhin viele Fragen noch ungeklärt sind und sich die vorhandene Studienlage weitgehend diskrepant zeigt, müssen neue prospektive Studien initiiert werden, um Konsequenzen für die klinische Praxis aufzuzeigen.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom ist in westlichen Industrienationen die häufigste maligne genitale Erkrankung der Frau, noch vor dem Zervixkarzinom (1). Hierbei fällt eine Verschiebung des Häufigkeits-Verhältnisses Zervixkarzinom zu Endometriumkarzinom von 1:15 seit den zwanziger Jahren zu ungefähr 2:1 in den neunziger Jahren des vorherigen Jahrhunderts auf (2;3).

Die Inzidenzrate in Deutschland beträgt laut Krebsregister Saarland 31,2 auf 100 000 Einwohner pro Jahr. Die altersstandardisierte Inzidenz (bezogen auf die Weltbevölkerung) beträgt 14,1/100 000 (4). In den USA liegt sie bei 24,1/100 000 Einwohner. Das Lebenszeitrisiko für eine Frau an einem Endometriumkarzinom zu erkranken beträgt laut SEER Cancer Statistics (USA) 2,49%. Das Lebenszeitrisiko an dieser Krankheit zu versterben liegt bei 0,52%. Das Endometriumkarzinom ist damit die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau, sowohl in den USA als auch in Deutschland (Anteil an bösartigen Neubildungen 2004: 4,7%) (5;6). In Südeuropa und Südamerika tritt die Erkrankung weniger häufig auf. Am seltensten kommt das Endometriumkarzinom in Asien und Afrika vor. Die Inzidenz in diesen Ländern beträgt gerade einmal ein Zehntel derjenigen in westlichen Industrienationen (7;8).

Die meisten Frauen erkranken postmenopausal. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren. Dies entspricht etwa dem des Ovarialkarzinoms. Zum Vergleich: das mittlere Erkrankungsalter beim Zervixkarzinom beträgt 51 Jahre (5). Der Anteil an Frauen, bei denen prämenopausal ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird liegt bei etwa 10-25% (7;9).

Im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen ist die Prognose des Endometriumkarzinoms relativ gut. Laut Tumorregister München werden 75% der Patientinnen im FIGO-Stadium I diagnostiziert. Daraus resultiert eine vergleichsweise günstige 5-Jahres-Überlebensrate von 73,6% für das analysierte Gesamtkollektiv. In Relation zu einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe beträgt sie 82,9%. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen im Tumorstadium Ia und Ib beträgt sogar über 90% (10).

2.2 Ätiologie und Pathogenese des Endometriumkarzinoms

Es werden zwei große Gruppen des Endometriumkarzinoms unterschieden, die mit anderen morphologischen, molekularpathologischen und prognostischen Merkmalen assoziiert sind (11). **Tabelle 1** demonstriert die unterschiedlichen pathogenetischen Typen des Endometriumkarzinoms nach Bokhman, 1983 (18).

Typ 1-Karzinome sind östrogenabhängig und prognostisch günstig. Es gibt sowohl endogene als auch exogene epidemiologisch gesicherte Risikofaktoren, die die Entstehung eines Karzinoms begünstigen. Zu den endogenen Faktoren gehören: höheres Alter, weiße Hautfarbe, Lebensbereich in westlichen Industrienationen, niedrige Parität, Infertilität, frühe Menarche, späte Menopause, Zyklusstörungen mit anovulatorischen Zyklen, Polyzystische Ovarien, östrogenproduzierende Tumore, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, HNPCC- (hereditary non-poliposis colon cancer) und Lynch-Syndrom Typ 2. Zu den exogenen Faktoren zählen: alleinige Östrogen-Therapie in der Menopause, Tamoxifen-Einnahme und vorhergehende Bestrahlung (3;12-14).

Die ersten beiden dieser Faktoren verursachen eine lang andauernde Östrogenwirkung auf das Endometrium, was zu einer gesteigerten mitotischen Aktivität der Endo-

| Parameter | Typ 1 | Typ2 |
|--------------------------------------|---|---|
| Beginn der Menopause | > 50 Jahren | < 50 Jahren |
| Menopausenstatus bei Diagnose | prä-/perimenopausal | postmenopausal |
| Adipositas | vorhanden | nicht vorhanden |
| Hyperlipidämie | vorhanden | nicht vorhanden |
| Diabetes mellitus | vorhanden | nicht vorhanden |
| "Östrogendominanz" | vorhanden | nicht vorhanden |
| Dauer der Symptome | gewöhnlich lang | gewöhnlich kurz |
| Vorläuferläsion | atypische Hyperplasie | Endometriales Intraepitheliales Karzinom |
| Grad der Tumordifferenzierung | häufig G1 / G2 | häufig G3 |
| histologischer Subtyp | endometrioid | serös-papillär, klarzellig, undifferenziert |
| myometrane Tumorinvasion | meist oberflächlich | meist tief |
| lymphogene Metastasierung | selten | häufig |
| biologisches Verhalten | wenig invasiv | aggressiv |
| Empfindlichkeit gegenüber Gestagenen | hoch | gering |
| genetische Alteration | PTEN-Mutation, Mikrosatelliten-Instabilität, K-ras-Mutation | p53-Mutation |
| Prognose | günstig | schlecht |

Tabelle 1: Unterschiedliche pathogenetische Typen des Endometriumkarzinoms nach Bokhman, 1983 (18)

metriumszellen führt. Vorläuferläsion ist die atypische Endometriumshyperplasie. Diese resultiert in vielen Fällen aus Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und Mutationen des PTEN-Tumor-Suppressorgens und des K-ras-Onkogens (14;15).

Typ 2-Karzinome sind östrogenunabhängig und kommen vor allen Dingen im atrophischen Endometrium der postmenopausalen Frau vor. Sie sind meist schlecht differenziert, sehr aggressiv und prognostisch ungünstig (11;15). Als Risikofaktoren gelten fortgeschrittenes Alter und die vorangehende Bestrahlung des Beckens, was sich durch die höhere Wahrscheinlichkeit von Mutationen durch diese beiden Faktoren

erklären lässt. Die Präkanzerose des Typ 2-Karzinoms ist das Endometriale Intraepitheliale Carcinom (EIC), welches durch muzinöse, klarzellige oder seröspapilläre Metaplasien gekennzeichnet ist (16). Molekulargenetisch finden sich Mutationen im p53-Tumor-Suppressor-Gen (11;16;17). Selten kommen Mischformen vor, die Anteile beider Karzinomtypen aufweisen. Prognostisch relevant ist bei diesen Sonderfällen die Typ-2-Komponente (15).

2.3 Histopathologie des Endometriumkarzinoms

2.3.1 Präkanzerosen

Das Endometriumkarzinom entsteht immer aus Vorstufen und nie aus intaktem Endometriumgewebe.

Histologisch unterscheidet man nach der WHO-Klassifikation von 1994 folgende proliferative Veränderungen des Endometriums (19):

1. die einfache (glandulär-zystische) Hyperplasie
2. die komplexe Hyperplasie
3. die einfache Hyperplasie mit Atypie
4. die komplexe Hyperplasie mit Atypie

Bergeron et al. zeigte 1999 mit einer Studie, dass eine einfache Hyperplasie mit Atypie praktisch so gut wie nie vorkommt, womit nur noch drei Subtypen übrig geblieben sind (20). Das Risiko zur malignen Entartung nimmt folgendermaßen zu: für die einfache Hyperplasie liegt es unter 1%, für die komplexe Hyperplasie beträgt es 5-10% und für die komplexe atypische Hyperplasie steigt es auf 29% (21).

2000 wurde von der „International Endometrial Collaborative Group“ eine neue Klassifikation vorgeschlagen, die sich nicht ausschließlich auf konventionellen pathologischen Befunden und Untersuchungsmethoden stützt (22). Anhand integriert-morphologischen, genetisch-molekularen, zellbiologischen und prognostisch-morphometrischen Studien werden die „*Benigne Hyperplasie*“ und die „*Endometriale Intraepitheliale Neoplasie*“ (EIN) unterschieden (23). Die EIN wird als lokalisierte, monoklonale, neoplastische, noch gutartige Proliferation definiert, aus der sich in unter Persistenz genetischer Einflüsse sowie anderer Faktoren (wie hormonelle Störungen oder falsche Ernährung), eine diffuse Läsion entwickeln kann. Diese Einteilung hat den Vorteil der besseren prognostischen Aussagekraft und verhindert, dass gutartige Veränderungen, die nur in einem Bruchteil der Fälle zum Karzinom entarten, als Hochrisiko-Fälle eingestuft werden (24).

Die Pathogenese von Typ 2-Karzinomen verläuft in ähnlich stufenartiger Weise vom *Endometrialen Intraepithelialen Carcinom* (EIC), das sich durch Metaplasien des atrophischen, oberflächlichen Endometrium auszeichnet, zum invasiven Karzinom (17).

2.3.2 Klassifikation

Die histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms wird nach den überarbeiteten WHO-Richtlinien der ISGYP (International Society of Gynecological Pathologists) vorgenommen (19). Diese sehen eine Aufteilung in zwei Gruppen vor: die endometrioiden Adenokarzinome und die Gruppe der Karzinome, die ihren Ursprung im Müller-Epithel haben. Das erscheint sowohl pathogenetisch, als auch im Hinblick auf die sehr unterschiedlichen Prognosen der Karzinomtypen sinnvoll (21). **Tabelle 2**

zeigt eine Übersicht der WHO-Klassifikation und eine Angabe der Häufigkeit des Auftretens.

Tabelle 2: Übersicht der WHO-Klassifikation und Angabe der Häufigkeit des Auftretens

| Endometrioid | |
|---|---------|
| Adenokarzinom | } |
| Villoglanduläre Variante | |
| Sekretorische Variante | |
| Flimmerepithelzell-Variante | |
| Varianten mit Plattenepitheldifferenzierung | ca. 60% |
| Adenosquamöses Karzinom | ca. 21% |
| Adenoakanthom (Adenocarcinoid) | ca. 7% |
| Vom pluripotenten Müller-Epithel ausgehend | |
| Serös-papilläres Karzinom | ca. 5% |
| Klarzelliges Karzinom | ca. 6% |
| Muzinöses Karzinom | |
| Gemischtes Karzinom | |
| Transitionalzelliges Karzinom | |
| Kleinzelliges Karzinom | |
| Undifferenziertes Karzinom | |

Das endometrioides Adenokarzinom inklusive seiner Varianten kommt am häufigsten vor und besteht histologisch aus Drüsen, die dem gesunden Endometriumsepithel in der Proliferationsphase gleichen. Das Adenoakanthom weist darüber hinaus reife Metaplasien und das adenosquamöse Karzinom Plattenepithel-Metaplasien auf. Übersteigt der Anteil an plattenepithelialen, muzinösen, serösen oder klarzelligen Zelldifferenzierungen 10% der Tumormasse, handelt sich um ein gemischtes Karzinom (25).

Das serös-papilläre Karzinom besteht aus fein verästelten Epithelpapillen mit ausgeprägten nukleären Atypien und häufigen Mitosen. Oft sind Psammomkörperchen nachweisbar. Die Zelldifferenzierung entspricht schon beim frühen Karzinom dem WHO-Grad 3. Das klarzellige Karzinom ähnelt sehr dem gleichnamigen Karzinom der Zervix bzw. des Ovars. Man unterscheidet eine solide Variante und eine zystisch-papilläre Form. Auch beim muzinösen Karzinom des Endometriums fällt die Ähnlichkeit zum muzinösen Karzinom der Zervix auf. Das architektonische Muster gleicht annähernd dem des endometrioiden Adenokarzinoms. Wesentliche Unterschiede bestehen in der Kernform, die hier eher rund kalottenförmig oder vesikulär erscheint, und dem intrazytoplasmatischen Schleim mit zystischer Ausweitung der karzinomatösen Drüsen (21).

Alle anderen in der Tabelle aufgeführten Formen kommen sehr selten vor und werden hier aus diesem Grund nicht weiter besprochen.

2.3.3 Differenzierung

Außer dem histologischen Subtyp ist für den Malignitätsgrad des Tumors die histologische Differenzierung von entscheidender Bedeutung.

Die Einteilung des Differenzierungsgrades erfolgt nach Richtlinien der WHO und wird folgendermaßen angegeben: (26)

- G1 – hochdifferenziertes Karzinom mit 5% oder weniger nichtplatteneithelialer, solider Tumoranteile
- G2 – mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% nichtplatteneithelialer, solider Tumoranteile
- G3 – undifferenziertes Karzinom mit mehr als 50% nichtplatteneithelialer, solider Tumoranteile.

Endometrioides Adenokarzinome sind meist gut differenziert und zeichnen sich durch eine meist sehr gute Prognose aus. Im Gegensatz dazu sind die vom Müller-Epithel ausgehenden Karzinome, insbesondere das serös-papilläre Karzinom, fast immer schlecht differenziert, metastasieren schnell und gelten als prognostisch ungünstig (27-29).

2.4 Ausbreitungsverhalten und Anatomie des Lymphabflusssystems

2.4.1 Kontinuierliche Ausbreitung

Das Endometriumkarzinom entwickelt sich meist aus der Schleimhaut des Fundus uteri und wächst vor allem exophytisch in das Gebärmutterlumen hinein. Durch endophytisches Wachstum infiltriert das Karzinom die Schichten des Myometriums. Ein Durchbruch der Serosa und Metastasierung in die Bauchhöhle kommt erst in weit fortgeschrittenen Stadien vor. Durch intrakanalikuläres Wachstum kann das hochsitzende Endometriumkarzinom die Tuben, Ovarien und Parametrien, bzw. kann das tiefsitzende Karzinom die Zervix und den Scheidengrund befallen. In fortgeschritte-

nen Stadien können benachbarte Organe wie Rektum und/oder Harnblase infiltriert werden.

2.4.2 Diskontinuierliche Ausbreitung

2.4.2.1 *Lymphogene Metastasierung*

Der Aufbau des lymphatischen Netzwerks des Uterus ist komplex. Die Lymphe des Fundus wird entlang der Vasa ovarica in die lumbalen Lymphknoten der paraaortalen Region drainiert. Aus der vorderen Uteruswand fließt die Lymphe durch das Ligamentum teres uteri und den Leistenkanal zu den Nodi inguinales superficiales. Eine weitere Lymphbahn läuft im Ligamentum latum uteri zu den Nodi iliaci interni und zum Teil zu den Nodi sacrales. Bei Befall der Zervix verhält sich die lymphogene Ausbreitung entsprechend der des Zervixkarzinoms. Die abgehenden Lymphbahnen der Zervix stehen mit allen Lymphknoten des kleinen Beckens in Verbindung (30;31).

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer lymphogenen Metastasierung wird maßgeblich beeinflusst von dem Sitz des Primärtumors, dem histologischen Tumortyp, der myometralen Infiltrationstiefe und dem histologischen Differenzierungsgrad (32). Ein Befall der pelvinen Lymphknoten liegt, entsprechend des Stadiums, bei ca. 10% aller erstdiagnostizierten und operierten Endometriumkarzinome vor, ein Befall der paraaortalen Lymphknoten bei ca. 5% (33). Eine Metastasierung in paraaortale Lymphknoten ist allerdings nur wahrscheinlich, wenn auch pelvine Lymphknoten befallen sind. Sind die pelvinen Lymphknoten metastasenfrei, so sind nur in 2% der Fälle paraaortale Lymphknoten positiv (34;35).

2.4.2.2 Hämato gene Metastasierung

Die hämatogene Tumoraussiedlung beginnt erst spät und verläuft über die Vena cava inferior vor allem in Lunge, Skelett, Leber und Gehirn.

2.5 Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Nach einer Studie der GOG über die primäre Ausbreitung des Endometriumkarzinoms ist seit 1988 ein operatives und pathologisches Staging nach FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) verbindlich (32). Neben der Beurteilung des Operationssitus durch den Chirurgen wird der bei der Operation entnommene Uterus, die Adnexe, Peritonealspülwasser und die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten histologisch auf Malignität untersucht, woraus sich die Einteilung in ein Stadium ergibt. Dadurch wird das Ausmaß der Erkrankung genau bestimmt, die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie beurteilt und die Möglichkeit einer Aussage zur Prognose gegeben. Ein „Understaging“, welches früher durch das rein klinische präoperative Staging möglich war, wird vermieden.

Die FIGO-Stadieneinteilung erhielt im Jahr 2009 eine Anpassung. Das frühere Stadium IA und IB wurden zusammengefasst, die intraperitoneale Spülzytologie wurde gestrichen. Neu aufgenommen wurde die Unterscheidung zwischen positiven pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (36). **Tabelle 3** gibt einen Überblick über das alte und neue Staging nach FIGO (36;37).

| FIGO | Altes Staging (36) | Neues Staging seit 2009 (37) |
|------|--|--|
| I | Tumor begrenzt auf Corpus uteri | Tumor begrenzt auf Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall |
| A | begrenzt auf das Endometrium | begrenzt auf das Endometrium oder Myometriuminvasion <50% |
| B | Myometriuminvasion <50% | Myometriuminvasion >50% |
| C | Myometriuminvasion >50% | Entfällt |
| II | Infiltration der Zervix | Zervixstromabefall |
| A | endozervikaler Drüsenbefall | Entfällt |
| B | Invasion in das Stroma der Zervix | Entfällt |
| III | Ausbreitung über den Uterus hinaus | Ausbreitung über den Uterus hinaus |
| A | Befall von Serosa und/oder Adnexen und/oder Tumorzellen in der Peritonealhöhle | Ausbreitung über den Uterus hinaus |
| B | Befall der Vagina | Befall der Vagina und/oder Parametrien |
| C | Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten | Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten C1 positive pelvine Lymphknoten C2 positive paraaortale Lymphknoten mit/ohne positive pelvine Lymphknoten |
| IV | Tumorausdehnung über kleines Becken hinaus oder Einbruch in anderes Organ | Infiltration der (nichtgenitalen) Nachbarorgane und/oder Fernmetastasen |
| A | Infiltration von Blasen- oder Darmschleimhaut | Infiltration von Blasen- und/oder Darmschleimhaut |
| B | Fernmetastasen | Fernmetastasen und/oder Ausbreitung in Bauchhöhle und/oder inguinale Lymphknoten |

Tabelle 3: Altes und neues klinisches Staging nach FIGO (36; 37)

2.6 Klinik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

2.6.1 Klinik

Im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen fallen Patientinnen mit Endometriumkarzinom in der Regel früh auf. Häufig kommt es zu vaginalen Blutungen und da sich die meisten Patientinnen im Klimakterium oder in der Postmenopause befinden, ist dies besonders bemerkenswert. Bei etwa 90% der Patientinnen sind die Blutungen das Erstsymptom der Erkrankung. Zu diesem Zeitpunkt ist der Tumor in den meisten Fällen noch auf das Endometrium und Myometrium begrenzt (3). Prämenopausale Frauen berichten über Zwischenblutungen, Hypermenorrhöe und Metrorrhagien. Die Wahrscheinlichkeit für ein Endometriumkarzinom als Ursache einer vaginalen Blutung beträgt für Frauen in der frühen Postmenopause 5%, für Frauen in der späten Postmenopause etwa 50%. Dies erklärt die Relevanz der Abklärung jeder vaginalen Blutung, die nach der Menopause auftritt. Weitere Symptome sind vaginaler Fluor oder Schmerzen. Da dies meist Folgen einer Pyo- oder Hämatometra sind, deuten diese Symptome auf ein fortgeschrittenes Karzinom hin (38).

2.6.2 Diagnostik

Neben der gynäkologischen Untersuchung zum Nachweis des uterinen Ursprungs der Blutung sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung des Endometriums und seiner Höhe und zur Abklärung einer möglichen Infiltration von Nachbarorganen vorgenommen werden. Die transvaginale Sonographie ist einfach und kostengünstig und macht bei einer Endometriumsdicke von weniger als 4 mm ein Karzinom als Ursache der Blutung unwahrscheinlich (39). Als Standard bei symptomatischen Patientinnen gilt die diagnostische Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio, um gleichzeitig

einen Zervixbefall auszuschließen. Zu den weiteren präoperativen Staginguntersuchungen gehören die Abdominalsonographie, Thoraxröntgen und gegebenenfalls eine Zysto- und/oder Rektoskopie oder ein Becken-CT oder -MRT bei Verdacht auf Infiltration anderer Organe. Ein Ausscheidungsurogramm sollte nur bei auffälligem Nierensonographie durchgeführt werden, da ein Ureterstau beim Endometriumkarzinom als Erstsymptom äußerst selten ist (40;41).

2.7 Therapie des Endometriumkarzinoms

Als bevorzugte Therapie des Endometriumkarzinoms in den FIGO-Stadien I-III gilt die Operation mittels Laparotomie. Im Gegensatz zur primären Strahlentherapie ermöglicht sie am wahrscheinlichsten das Ziel einer kompletten Tumorentfernung sowie ein genaues Staging mit der besseren Erfassung von Prognosefaktoren und lässt die Möglichkeit einer adjuvanten Radiatio oder der Bestrahlung eines Rezidivs offen (42).

Zu den Grundprinzipien der Operation gehören der Zugang über eine mediane Längsschnittlaparotomie, die Inspektion und Palpation der Bauchhöhle, die Entfernung des Uterus und Beurteilung der Invasionstiefe und ggf. des Zervixbefalls (makroskopisch und eventuell per Schnellschnitt), die beidseitige Adnektomie, die Beurteilung und ggf. die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (43).

Eine Durchführung der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphonodektomie wird seit Jahren kontrovers diskutiert (44-49) und soll in dieser Arbeit später ausführlich besprochen werden. Grundsätzlich stellen sich folgende Frage:

1. Welche Prognosefaktoren deuten auf einen Lymphknotenbefall hin?
2. Inwieweit besitzt die Lymphonodektomie einen therapeutischen Effekt?

3. Hat sie Vorteile gegenüber der postoperativen Becken-Bestrahlung (bei nicht entfernten Lymphknoten)?

Für ein komplettes Staging nach FIGO ist die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie unerlässlich (37). In der Praxis wird sie jedoch nicht immer, oder nur als Sampling, durchgeführt (50). Lymphknoten-Sampling bedeutet die Entfernung von einzelnen, makroskopisch auffälligen Lymphknoten. Da 39% der positiven Lymphknoten kleiner als 2 mm sind und damit makroskopisch nicht auffallen, ist dieses Vorgehen als unzuverlässig anzusehen (34).

Unter Zusammenfassung der Literatur und nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wird momentan in folgenden Stadien die Durchführung der Lymphonodektomie als fakultativ angesehen: Endometrioiden Tumoren, pT1a, G1 oder G2. In allen anderen Fällen, in denen die komplette Tumorentfernung möglich erscheint, gilt die Indikation zur Lymphonodektomie. Sie sollte immer systematisch erfolgen, also nicht als Sampling und nicht nur pelvine, sondern auch paraaortale Lymphknoten bis zum Nierenstiel miteinbeziehen. Bei Verzicht auf die Entfernung von Lymphknoten müssen wichtige Gründe wie massive Adipositas oder Multimorbidität vorliegen, so dass die Risiken dieser Operationserweiterung den möglichen Vorteil eines kompletten Staging übersteigen (14).

Das Verfahren der Sentinel-Lymphonodektomie für das Endometriumkarzinom wird seit einigen Jahren erprobt, zeigt jedoch noch keine ausreichende Evidenz und sollte momentan nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden (51-53).

2.7.1 Radiotherapie

Die Operation als primäre Therapie gilt der primären Strahlentherapie als eindeutig überlegen und weist kaum relevante Mortalitäts- oder schwere Morbiditätsrisiken auf, so dass internistische Erkrankungen und hohes Alter allein keine Kontraindikation darstellen. Daher sollte die Indikation zur primären Radiatio streng gestellt werden und nur bei schwer komorbiden Patientinnen durchgeführt werden. Jedoch hat auch die primäre Radiotherapie in frühen Stadien grundsätzlich einen kurativen Ansatz. Sie besteht aus einer Kombination von Brachytherapie (intravaginales Afterloading) als Hauptkomponente und perkutaner Strahlentherapie des kleinen Beckens (ggf. zusätzlich paraaortal) (54).

Die adjuvante Bestrahlung dient der Zerstörung eventuell vorhandener Mikrometastasen zur Verhinderung lokoregionärer Rezidive. Bei Patientinnen im Tumorstadium IA, G1 oder G2 sowie alle G1-Tumoren bis Stadium II wird die Operation als alleinige Therapie als ausreichend angesehen. Die Indikation für eine vaginale Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) besteht für alle höheren Tumorstadien und sollte innerhalb von 6 Wochen nach der Operation durchgeführt werden (55;56). Ab dem Stadium T1B, >G1 wird gemäß den Leitlinien zusätzlich eine perkutane Radiatio (Teletherapie) der Beckenregion empfohlen (14). Risiken der adjuvanten Bestrahlung sind vor allen Dingen Dyspareunie und Lymphödeme der unteren Extremität. Der Nutzen einer stadien- und risikoangepassten adjuvanten Bestrahlung wurde in mehreren prospektiven Studien nachgewiesen (57-59).

2.7.2 Hormon- und Chemotherapie

Der überwiegende Anteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom wird allein durch die Operation (und ggf. Bestrahlung) geheilt. Außerdem zeigten Studien, dass Patientinnen in den Stadien I und II von einer Chemo- oder Hormontherapie nicht profitieren (60;61). Aus diesem Grund hat eine adjuvante systemische Therapie in frühen Stadien keine Bedeutung. Eine Ausnahme bilden Patientinnen mit serös-papillärer Tumorhistologie, da die bei diesen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie zu einer signifikanten Senkung der Rezidivrate führt (62;63) und Patientinnen die sich in einer palliativen Situation befinden. Bei dieser Gruppe, also Patientinnen die sich im Tumorstadium III oder IV bei Erstdiagnose befinden bzw. ausgeprägte Rezidive aufweisen, spielt außerdem die Hormontherapie eine Rolle, die den Vorteil der besseren Verträglichkeit aufweist.

2.8 Prognostische Faktoren des Endometriumkarzinoms

Neben dem Tumorstadium sind der Zelltyp und der Differenzierungsgrad des Tumors sehr wichtige prognostische Faktoren. Endometrioiden und muzinösen Tumoren zeichnen sich durch eine wesentlich bessere Prognose aus als die Tumoren vom serös-papillären Typ (27;28;64;65). Niedrig differenzierte Tumoren (G3) sind prognostisch ungünstiger als die besser differenzierten Grad 1- oder 2-Tumoren (29;65;66).

Weitere uterine Faktoren sind: Myometriumsinfiltration, Gefäßeinbrüche, Zervixbefall und biologische Faktoren wie Steroidhormonrezeptoren, DNA-Gehalt (Ploidie), p53-Überexpression, Her2/neu und Verlust von bcl-2 (32;67-69).

Zu den extrauterinen Faktoren zählen: Alter, Komorbidität, Lymphknotenbefall, Adnexitis, positive Peritonealzytologie und intraabdominelle Tumoraussaat (32;67).

Die Frage, ob die Durchführung der Lymphonodektomie einen Einfluss als unabhängiger Faktor auf die Prognose der Patientinnen hat, wird kontrovers diskutiert und soll hauptsächlichliches Thema dieser Arbeit sein.

Die Identifizierung der prognostischen Faktoren und ihre Bestimmung für jede Patientin durch ein standardisiertes Staging sind äußerst wichtig für eine individuell angepasste und möglichst erfolgreiche Therapie dieser in vielen Fällen gut behandelbaren Krankheit.

3 Fragestellung und Zielsetzung

3.1 Fragestellung

1. Stellt die Durchführung einer Lymphonodektomie einen prognostischen Faktor dar?
2. Welche Auswirkung hat eine Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben der Patientinnen, auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit oder dem Risiko an der Erkrankung zu versterben?
3. Inwiefern beeinflusst das Ausmaß der Lymphonodektomie die Prognose? Hat eine Entfernung von paraaortalen Lymphknoten zusätzlich zur pelvinen Lymphonodektomie einen wesentlichen Effekt?
4. Ist die Auswirkung der Lymphonodektomie stadienabhängig oder gebunden an die Tumordifferenzierung?

3.2 Zielsetzung

1. Evaluation der Lymphonodektomie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom in allen Tumorstadien, unabhängig vom Alter, histologischen Grading und anderen Risikofaktoren.
2. Einfluss der Anzahl und der Lokalisation entnommener Lymphknoten auf das Überleben.
3. Beurteilung der prognostischen Signifikanz der Lymphonodektomie hinsichtlich anderer bekannter prognostischer Faktoren.

4 Patientinnen und Methoden

4.1 Patientinnenkollektiv

Für diese retrospektive Untersuchung wurde eine Datenbank erstellt, die demographische, pathologische, klinische und Nachsorgeuntersuchungs-Daten von 686 Patientinnen enthält, die wegen eines Endometriumkarzinoms im Zeitraum von Januar 1995 bis Januar 2005 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Klinikum Innenstadt der Ludwigs-Maximilians-Universität München operiert oder strahlentherapeutisch behandelt wurden. Das evaluierte Patientenkollektiv ist gut charakterisiert und wurde partiell schon hinsichtlich anderer Prognosefaktoren untersucht (70;71).

4.1.1 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden aus dem Krankenblatt, den automatischen Patientenakten des Tumorregisters des Krankenhauses und dem Münchner Tumorregister entnommen und anonymisiert eingegeben. Das Münchner Tumorregister dokumentiert und verwaltet die Daten von Patienten mit bösartigen Erkrankungen fast aller Kliniken im Einzugsbereich München. Diese umfassen demographische Angaben, Diagnose, Komorbiditäten (wie Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus), Behandlungsinformationen und Nachsorgeuntersuchungs-Daten.

4.1.2 FIGO-Stadien

Anhand des histopathologischen Befundes und des erfolgten Tumorstagings (klinische Untersuchung, Röntgen-Thorax, Oberbauch-Sonographie) wurde das Tumorstadium der Patientinnen postoperativ nach der FIGO-Klassifikation von 1988 (37) bestimmt.

4.1.3 Histopathologie

Für die histologischen Befunde wurde auf Originalberichte der Pathologie der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt der LMU München sowie des Pathologischen Instituts der LMU München zugegriffen.

Bei der histologischen Einteilung wurden die unterschiedlichen Prognosen der Erkrankung berücksichtigt und zwei große Subgruppen definiert: zum einen die Gruppe der prognostisch günstigeren endometrioiden Karzinome und zum anderen die Gruppe der Karzinome, die vom pluripotenten Müller'schen Epithel ausgehen und mit einer primär ungünstigeren Prognose assoziiert sind (11).

Die Gruppe der endometrioiden Karzinome gliedert sich in:

- Adenokarzinome (glandulär, glandulär-papillär, solide)
- Sekretorische Adenokarzinome
- Adenokarzinome mit Flimmerepithel und
- Adenokarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung (Adenoakanthom, adenosquamöses Karzinom)

Zu den Karzinomen, die vom pluripotenten Müllerschen Epithel ausgehen, gehören:

- serös-papilläre Karzinome
- klarzellige Karzinome
- muzinöse Karzinome
- plattenepitheliale Karzinome
- gemischte Karzinome
- undifferenzierte Karzinome

Diese Einteilung basiert auf der WHO-Klassifikation der Tumoren des Corpus uteri aus dem Jahr 1994 (26).

Bei 29 Patientinnen ergab die Histologie den Befund eines mesenchymalen oder gemischt-mesenchymalen Tumors (Maligner Müller'scher Misch tumor und verschiedene Sarkome). Bei einer Patientin wurde lediglich ein Endometriumpolyp festgestellt. Diese 30 Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Weiterhin wurden dem histologischen Befund das Vorhandensein einer Lymph- und/oder Hämangiosis und das Tumorgrading entnommen. Die Grading-Einteilung basiert auf den WHO-Richtlinien (26) und gliedert sich folgendermaßen: G1 – gut differenziert, G2 – mäßig differenziert, G3 – schlecht differenziert.

Die genaue Anzahl der entnommenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, sowie die Beurteilung ihrer Malignität, wurde ebenfalls anhand des histologischen Befundes evaluiert.

4.1.4 Operatives Vorgehen

Die Patientinnen unterzogen sich einer Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie (Entfernung der Tuben und Ovarien). Bei 27 der Patientinnen wurde dieser Eingriff

vaginal-laparoskopisch vorgenommen, bei allen anderen abdominal mittels Laparotomie durchgeführt. 47 Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen, weil sie die Operation verweigerten, aufgrund ihrer Multimorbidität eine primäre Radiatio indiziert war oder die Erkrankung so weit fortgeschritten war, dass lediglich eine systemische und/oder radiotherapeutische Therapie indiziert war.

Die Entscheidung zu einer zusätzlichen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie lag beim Operateur. Für diesen erweiternden Eingriff sprachen folgende Faktoren: tiefe Infiltration des Myometriums und/oder niedrigere Differenzierung des Tumors und/oder eine aggressive histologische Form laut dem histopathologischen Befund einer präoperativ durchgeführten Abrasio. Faktoren gegen ein komplettes operatives Staging waren hohes Alter, Multimorbidität und Adipositas.

4.1.5 Adjuvante Therapie

Die Datenbank erfasst auch die Umsetzung adjuvanter Therapien.

Eine postoperative Radiatio wurde in der Regel bei allen Patientinnen mit höherem Risikoprofil durchgeführt. Die Indikation für eine vaginale Kontakttherapie (Brachytherapie) bestand bei Patientinnen ab FIGO-Stadium Ia, G3 oder Ib, G2, die für eine kombinierte Strahlentherapie (Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie) bei Patientinnen ab dem Stadium Ic.

Eine systemische Hormon- oder Chemotherapie wurde nur bei Patientinnen ab dem FIGO-Stadium III und IV nach meist nur tumorreduktiver, palliativer Operation durchgeführt. Eine Ausnahme bilden die serös-papillären Adenokarzinome. Patientinnen, deren Tumor diesen histologischen Befund ergab, erhielten im Anschluss an die

Operation eine adjuvante Chemotherapie. Eine genauere Aufschlüsselung nach Art der Substanzen und Anzahl der Zyklen erfolgte nicht.

4.1.6 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungszeit der Patientinnen war von unterschiedlicher Dauer und galt vom Operationsdatum bis zum Tag der letzten Nachuntersuchung bzw. bis zum Todestag. Die minimale Nachbeobachtungszeit lag bei zwei Tagen, die maximale bei 160 Monaten. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 54 Monate.

Automatische Patientenakten dokumentieren die Nachuntersuchungen der behandelten Patientinnen und wurden auf ein mögliches Rezidiv durchgesehen. Ein dokumentiertes Rezidiv zeigt histologische (durch Biopsie) oder radiographische Evidenz. Daten von Patientinnen, die während der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv aufwiesen oder im Falle des Ablebens nicht am Endometriumkarzinom verstorben sind, wurden als zensiert eingestuft. Das tumorabhängige Überleben ist definiert als Überlebenszeit ohne Tumorrezidiv. Zensiert sind alle Fälle, in denen die Patientinnen während der Nachbeobachtungszeit noch am Leben sind oder an einem nicht-tumorabhängigen Tod verstorben sind. Patientinnen bei denen die Todesursache ungeklärt ist, die aber innerhalb von zwei Jahr vor dem Tod Metastasen entwickelt hatten, gelten als unzensiert. Die Angaben zu Nachuntersuchungen und Überlebensstatus wurden von den Daten des Tumorzentrums München ergänzt.

4.1.7 Gruppeneinteilung

Die Patientinnen wurden für die statistischen Tests in verschiedene Gruppen eingeteilt:

1. Patientinnen, die ohne Lymphonodektomie operiert wurden.
2. Patientinnen bei denen eine pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde als
 - a) Sampling: bei diesen Patientinnen wurden weniger als 21 Lymphknoten entfernt.
 - b) Systematische Lymphonodektomie: bei diesen Patientinnen wurden 21 oder mehr Lymphknoten entfernt.

Die Gruppeneinteilung hinsichtlich des Ausmaßes der Lymphonodektomie wird nur für die Überlebensanalyse nach Anzahl entnommener Lymphknoten (5.2.2) verwendet. Die Grenze von 21 Lymphknoten entspricht dem Median (21,0) der Anzahl von entfernten Lymphknoten, nach Ausschluss der Patientinnen bei denen keine Lymphknoten entfernt wurden. Die Wahl des Medians zur Aufteilung der Gruppen erfolgte analog zu mehreren vorangegangenen Studien (45;46;72). Das Intervall betrug 1-87 entnommene Lymphknoten. Für diese Analyse wurde die Gesamtanzahl entfernter Lymphknoten verwendet, unabhängig ihrer Lokalisation (pelvin bzw. paraaortal).

3. Für die univariate Überlebensanalyse nach Lokalisation der Lymphknoten (5.2.3) wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt:
 - a) Patientinnen bei denen keine oder nur eine pelvine Lymphonodektomie vorgenommen wurde: „keine paraaortale Lymphonodektomie“

- b) Patientinnen bei denen zusätzlich paraaortale Lymphknoten entnommen wurden: „paraaortale Lymphonodektomie“

4.2 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS 17.0 für Windows (SPSS Version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Als primärer Endpunkt der Studie gilt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung und dem Ausmaß der Lymphonodektomie. Außerdem wurden progressionsfreies und tumorabhängiges Überleben bestimmt.

Für die univariate Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode (73;74) verwendet. Die Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test (75) verglichen. Als Gesamtüberleben wird das Überleben ab Operationsdatum bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, bezeichnet. Patientinnen, die zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt am Leben sind, gelten als zensiert. Das progressionsfreie Überleben wird definiert durch das Überleben bis zur ersten Progression (Rezidiv oder Metastase, die histologisch oder kausal einem Endometriumkarzinom zugeordnet werden kann). Patientinnen, die bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt kein Progressionsereignis aufweisen, werden als zensiert dargestellt. Für das tumorabhängige Überleben gilt nur der tumorabhängige Tod als Event. Alle übrigen Todesursachen oder das Überleben zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung sind zensiert. Patientinnen bei denen die Todesursache ungeklärt ist, die aber innerhalb von zwei Jahr vor ihrem Tod Metastasen entwickelt haben, gelten als tumorabhängig verstorben.

Die multivariate Cox-Regressions-Analyse (76;77) wurde verwendet für die Evaluation der Lymphonodektomie als prognostischer Faktor unter Kontrolle bekannter klini-

scher und pathologischer Prognosefaktoren (32;67). Die Daten wurden in einer vorwärts gerichteten Art eingegeben. Getestete Variablen sind: Alter bei Operation (<65 Jahre), WHO-Grad des Tumors (Grad 1 und 2 versus Grad 3), FIGO-Stadium (FIGO I und II versus III und IV), histologischer Tumortyp (endometrioid versus andere histologische Typen), Lymphknotenstatus, Lymphangiosis, Hämangiosis, Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie. Für die verschiedenen Parameter sind die Hazard Ratios (RR), das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert aufgeführt.

Bei allen durchgeführten Tests wurde die statistische Signifikanz der Unterschiede bei $p \geq 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Klinisch-pathologische Charakterisierung

Wichtige klinisch-pathologische Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs werden in der **Tabelle 4** dargestellt und hinsichtlich der Durchführung einer Lymphonodektomie verglichen.

Bei 261 (42,9%) der 609 Patientinnen des Gesamtkollektivs wurde auf eine Lymphonodektomie verzichtet, bei 348 (57,1%) wurde dieser Eingriff durchgeführt. Ein Befall der Lymphknoten konnte bei 43 der Patientinnen nachgewiesen werden (7,1% des Gesamtkollektivs). In der Gruppe der lymphonodektomierten Patientinnen betrug der Median der Anzahl von entnommenen Lymphknoten 21.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 64,8 Jahren. Die jüngste Patientin war 32 und die älteste Patientin 91 Jahre alt. 303 Patientinnen unter 65 Jahren wurden operiert, davon 207 mit Lymphonodektomie. Im Vergleich dazu wurden bei den 306 über 65-jährigen Patientinnen nur in 141 der Fälle Lymphknoten entfernt.

437 (71,8%) der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im FIGO-Stadium I. Bei 247 dieser Patientinnen war eine Lymphonodektomie vorgenommen worden. Von den 82 (13,5%) der Patientinnen im FIGO-Stadium II wurden 38 lymphonodektomiert. Im Stadium III befanden sich 77 (12,6%) der Patientinnen, 56 dieser Patientinnen erhielten eine Lymphonodektomie. Dieser hohe Prozentsatz erklärt sich dadurch, dass alle Patientinnen mit positiven Lymphknoten postoperativ diesem Stadium (FIGO IIIC) zugeordnet werden, unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Primärtumors. Bei 13 der Patientinnen aus dem untersuchten Kollektiv breitete

| | | Gesamt (n=609) | Keine Lympho- nodektomie (n=261) | Lymphonodektomie (n=348) |
|---------------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Alter | < 65 Jahre | 303 (49,8%) | 96 (36,8%) | 207 (59,5%) |
| | > 65 Jahre | 306 (50,2%) | 165 (63,2%) | 141 (40,5%) |
| FIGO-Stadium | I | 437 (71,8%) | 190 (72,8%) | 247 (71,0%) |
| | II | 82 (13,5%) | 44 (16,9%) | 38 (10,9%) |
| | III | 77 (12,6%) | 21 (8,0%) | 56 (16,1%) |
| | IV | 13 (2,1%) | 6 (2,3%) | 7 (2,0%) |
| WHO-Grad | 1 | 238 (39,1%) | 121 (46,4%) | 117 (33,6%) |
| | 2 | 241 (39,6%) | 87 (33,3%) | 154 (44,3%) |
| | 3 | 130 (21,3%) | 53 (20,3%) | 77 (22,1%) |
| Histologische Klassifikation | endometrioid | 553 (90,8%) | 232 (88,9%) | 321 (92,2%) |
| | muzinös | 16 (2,6%) | 7 (2,7%) | 9 (2,6%) |
| | serös-papillär | 24 (3,9%) | 11 (4,2%) | 13 (3,7%) |
| | klarzellig | 10 (1,6%) | 7 (2,7%) | 3 (0,9%) |
| | Mischtyp | 5 (0,8%) | 4 (1,5%) | 1 (0,3%) |
| | platteneithelial | 1 (0,2%) | 0 | 1 (0,3%) |
| Lymphknotenstatus | negativ | 566 (92,9%) | 261 (100%) | 305 (87,6%) |
| | positiv | 43 (7,1%) | 0 | 43 (12,4%) |
| Lymphangiosis | negativ | 518 (85,1%) | 221 (84,7%) | 297 (85,3%) |
| | positiv | 91 (14,9%) | 40 (15,3%) | 51 (14,7%) |
| Hämangiosis | negativ | 596 (97,9%) | 254 (97,3%) | 342 (98,3%) |
| | positiv | 13 (2,1%) | 7 (2,7%) | 6 (1,7%) |
| Adipositas | negativ | 460 (75,5%) | 195 (74,7%) | 265 (76,1%) |
| | positiv | 149 (24,5%) | 66 (25,3%) | 83 (23,9%) |
| Diabetes | negativ | 542 (89%) | 222 (85,1%) | 320 (92,0%) |
| | positiv | 67 (11%) | 39 (14,9%) | 28 (8,0%) |
| Bluthochdruck | negativ | 366 (60,1%) | 142 (54,4%) | 224 (64,4%) |
| | positiv | 243 (39,9%) | 119 (45,6%) | 124 (35,6%) |
| Radiotherapie | negativ | 240 (39,4%) | 88 (33,7%) | 152 (43,7%) |
| | positiv | 369 (60,6%) | 173 (66,3%) | 196 (56,3%) |

Tabelle 4: Klinisch-pathologische Charakterisierung des untersuchten Patientinnenkollektivs

sich der Tumor bereits im kleinen Becken aus, oder es lagen Fernmetastasen vor (FIGO IV). Bei 7 dieser Patientinnen wurden Lymphknoten bei der Operation entfernt.

Bezüglich des histologischen Grading (nach WHO) zeigte sich folgende Aufteilung: von den 238 (39,1%) der Patientinnen mit gut differenziertem Tumor (Grad 1) wurden

nur bei 117 Lymphknoten entnommen. Allerdings waren 154 der 241 (39,6%) Frauen mit mäßig differenziertem Tumor (Grad 2) und 77 der 130 (21,3%) Patientinnen mit schlecht differenziertem Tumor (Grad 3) einer Lymphonodektomie unterzogen worden.

In der histopathologischen Untersuchung zeigte sich beim überwiegenden Teil der Patientinnen (553 (90,8%)) ein endometrioides Adenokarzinom, in den übrigen Fällen fanden sich muzinöse, serös-papilläre, klarzellige, plattenepitheliale Karzinome oder solche vom Mischtyp.

Bei 91 (14,9%) Patientinnen wurde eine Lymphangiosis nachgewiesen, bei 13 (2,1%) eine Hämangiosis.

Adipositas lag bei 149 (24,5%) vor, von diesen wurden 83 lymphonodektomiert. 67 (11%) der operierten Patientinnen hatten einen Diabetes mellitus Typ 2, bei diesen war die Lymphonodektomiefrequenz niedriger als bei den Patientinnen die nicht an einem Diabetes erkrankt waren. Von den 243 (39,9%) der Frauen mit arteriellem Hypertonus wurden ebenfalls weniger Lymphonodektomien durchgeführt als bei Frauen, die diese Erkrankung nicht aufweisen.

Mit einer adjuvanten Radiotherapie wurden 369 (60,6%) Patientinnen behandelt.

5.2 Univariate Überlebensanalysen

5.2.1 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs

Bei 110 (18%) der Patientinnen trat während der Nachbeobachtungszeit ein Tumorrezidiv oder Metastasen auf. 159 (26,1%) Frauen starben während dieser Zeit, davon 82 (13,4%) am Endometriumkarzinom. Die mittlere Überlebenszeit der unzensierten Fälle betrug 46 Monate, die mittlere Nachbeobachtungszeit der zensierten Fälle 57,2 Monate.

Das progressionsfreie Überleben zeigt einen signifikanten Vorteil für die Patientinnen die lymphonodektomiert wurden (**Abbildung 1A**). Von diesen Patientinnen bekamen

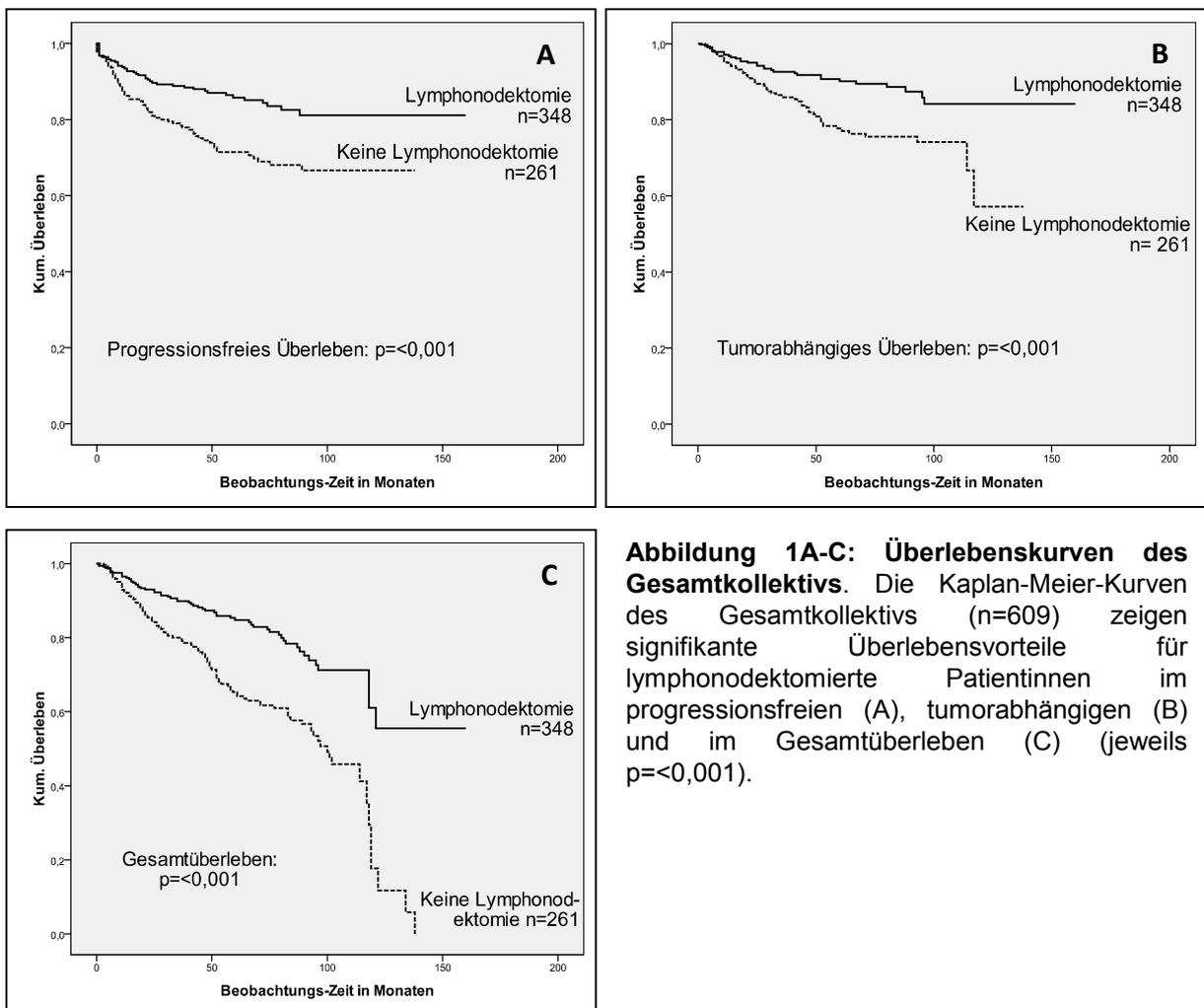


Abbildung 1A-C: Überlebenskurven des Gesamtkollektivs. Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtkollektivs ($n=609$) zeigen signifikante Überlebensvorteile für lymphonodektomierte Patientinnen im progressionsfreien (A), tumorabhängigen (B) und im Gesamtüberleben (C) (jeweils $p < 0,001$).

nur 12,6% ein Rezidiv im Vergleich zu 25,3% der Patientinnen bei denen keine Lymphknoten entfernt wurden.

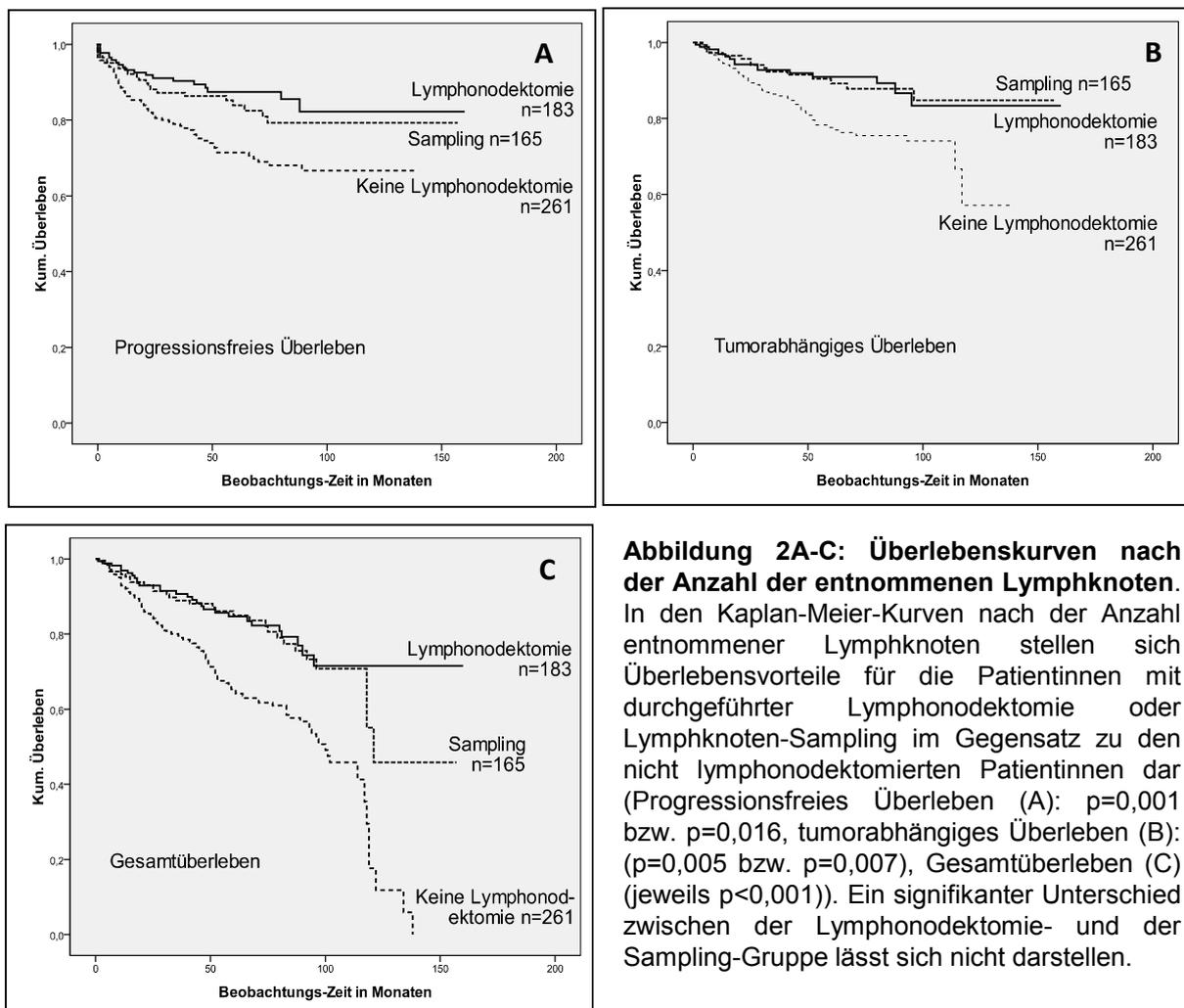
Von den Frauen die aufgrund des Endometriumkarzinoms verstorben sind, waren nur 37,8% lymphonodektomiert, bei den anderen 62,8% war auf eine Lymphonodektomie verzichtet worden. Die Kaplan-Meier-Kurve des tumorabhängigen Überlebens zeigt einen signifikanten Vorteil im tumorabhängigen Überleben der Patientinnengruppe mit durchgeführter Lymphonodektomie (**Abbildung 1B**).

Auch im Gesamtüberleben stellen sich die Ergebnisse für die lymphonodektomierten Patientinnen statistisch signifikant besser dar (**Abbildung 1C**). Die 5-Jahresüberlebensrate der lymphonodektomierten Frauen betrug 84,8%, im Vergleich zu 65,3% bei den Patientinnen, die keine Lymphonodektomie erhalten hatten.

5.2.2 Überlebensanalyse nach Anzahl entnommener Lymphknoten

Der Median der Anzahl entnommener Lymphknoten beträgt im untersuchten Kollektiv 21. Bei 165 Patientinnen wurden 1-20 Lymphknoten (*Gruppe: Sampling*) entnommen, bei 183 Patientinnen war eine Lymphonodektomie mit 21 oder mehr Lymphknoten (*Gruppe: Lymphonodektomie*) durchgeführt worden.

Im progressionsfreien Überleben zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Gruppen „Lymphonodektomie“ und „Sampling“ gegenüber der Gruppe „Keine Lymphonodektomie“ ($p=0,001$ bzw. $p=0,016$) (**Abbildung 2A**). Zwischen den Gruppen „Lymphonodektomie“ und „Sampling“ stellt sich kein signifikanter Unterschied dar ($p=0,345$).



Die Rezidivraten betragen: 10,3% in der Gruppe „Lymphonodektomie“, 14,5% in der Gruppe „Sampling“ und 25,3% in der Gruppe „keine Lymphonodektomie“.

Am Tumor verstarben 8,7% der Frauen die systematisch lymphonodektomiert wurden, 9,1% mit Lymphknoten-Sampling und 19,5% der Patientinnen bei denen auf eine Lymphonodektomie verzichtet wurde. Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Tumorabhängigen Überlebens besteht zwischen den Gruppen „Lymphonodektomie“ und „Sampling“ gegenüber der Gruppe „keine Lymphonodektomie“ ($p=0,005$ bzw. $p=0,007$) (**Abbildung 2B**). Zwischen den Gruppen „Lymphonodektomie“ und „Sampling“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Sampling oder Lymphonodektomie ist signifikant besser als das der Patientinnen bei denen keine Lymphknoten entfernt wurden (jeweils $p<0,001$) (**Abbildung 2C**). Auch hier stellt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Lymphonodektomie“ und „Sampling“ dar ($p=0,65$). Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 83,5% für die Gruppe „Lymphonodektomie“, 84,9% für die Gruppe „Sampling“ und 64,2% für die Gruppe „keine Lymphonodektomie“.

5.2.3 Überlebensanalyse nach Lokalisation der entnommenen Lymphknoten

Eine paraaortale Lymphonodektomie war bei 29 (4,8%) der 609 Patientinnen vorgenommen worden. Es zeigt sich weder im progressionsfreien noch im tumorabhängigen oder im Gesamtüberleben ein signifikanter prognostischer Unterschied ($p=0,942$ bzw. $0,521$ bzw. $0,703$) (**Abbildungen 3A-C**).

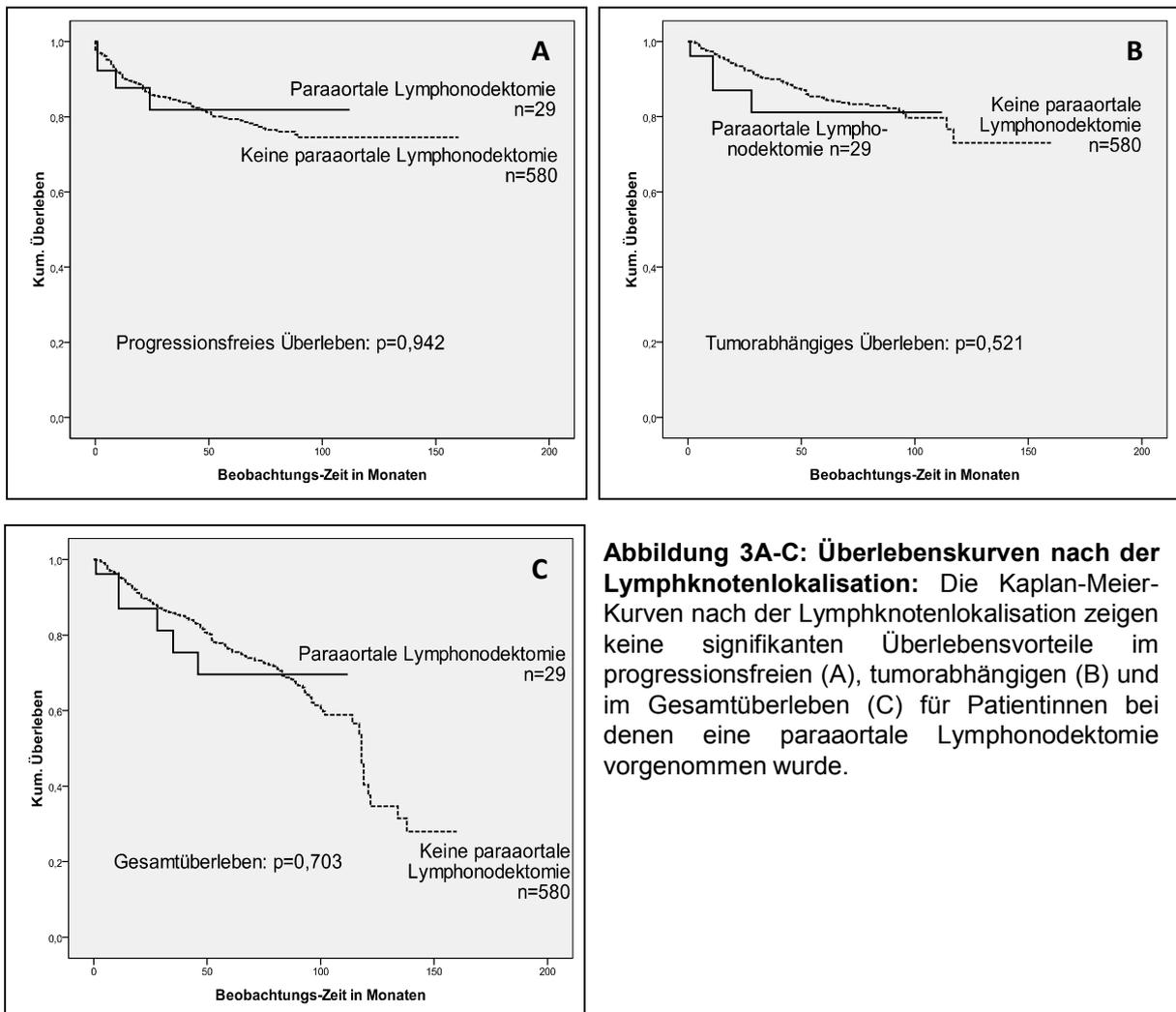


Abbildung 3A-C: Überlebenskurven nach der Lymphknotenlokalisierung: Die Kaplan-Meier-Kurven nach der Lymphknotenlokalisierung zeigen keine signifikanten Überlebensvorteile im progressionsfreien (A), tumorabhängigen (B) und im Gesamtüberleben (C) für Patientinnen bei denen eine paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen wurde.

5.2.4 Überlebensanalyse nach FIGO-Stadien

5.2.4.1 FIGO-Stadien I und II

Bei den 519 Patientinnen, die den FIGO-Stadien I und II zugeordnet waren, lässt sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien, im tumorabhängigen und im Gesamtüberleben zugunsten der Lymphonodektomie darstellen (jeweils $p < 0,001$) (**Abbildungen 4A-C**). Der erweiterte Eingriff war bei 285 Patientinnen vorgenommen worden.

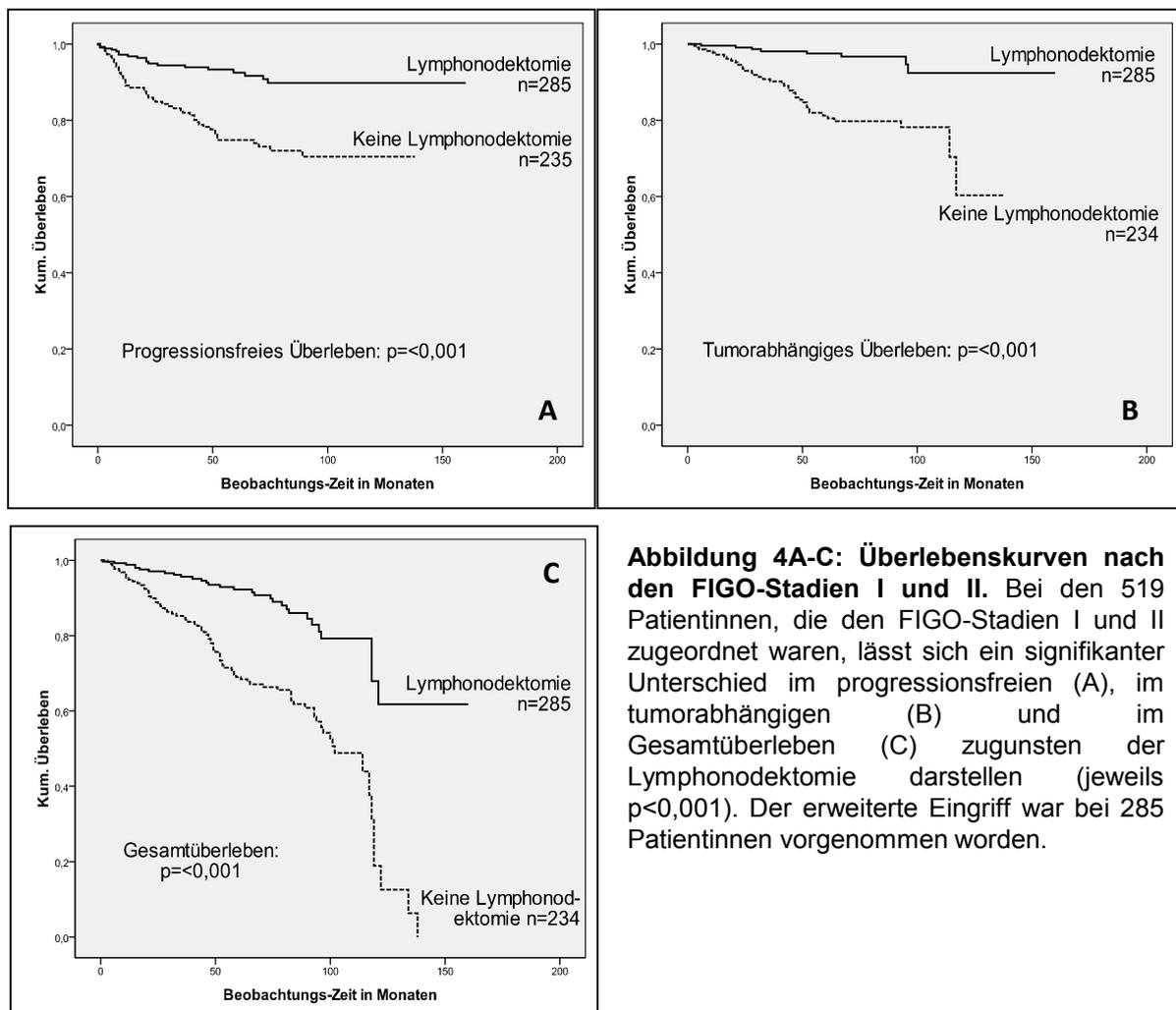


Abbildung 4A-C: Überlebenskurven nach den FIGO-Stadien I und II. Bei den 519 Patientinnen, die den FIGO-Stadien I und II zugeordnet waren, lässt sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien (A), im tumorabhängigen (B) und im Gesamtüberleben (C) zugunsten der Lymphonodektomie darstellen (jeweils $p < 0,001$). Der erweiterte Eingriff war bei 285 Patientinnen vorgenommen worden.

5.2.4.2 FIGO-Stadien III und IV

Von den 90 Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV sind 70,0% lymphonodektomiert worden. Diese Patientinnengruppe zeigt eine nicht signifikante vorteilhafte Tendenz im progressionsfreien und tumorabhängigen Überleben gegenüber Patientinnen ohne erfolgter Lymphonodektomie ($p=0,093$ bzw. $p=0,177$) (**Abbildungen 5A und B**). Nur im Gesamtüberleben der Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV wird Signifikanzniveau erreicht ($p=0,033$). (**Abbildung 5C**).

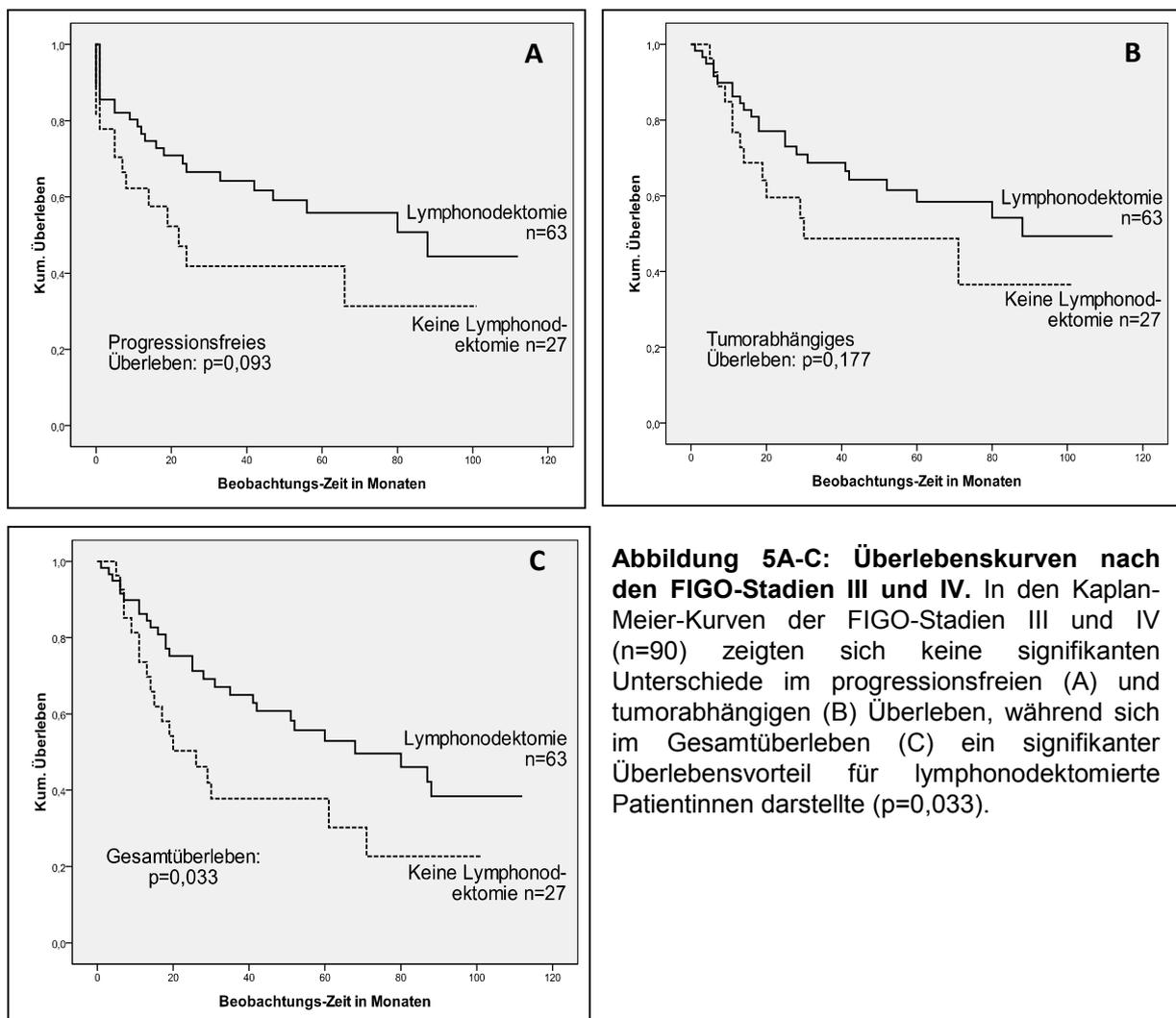


Abbildung 5A-C: Überlebenskurven nach den FIGO-Stadien III und IV. In den Kaplan-Meier-Kurven der FIGO-Stadien III und IV ($n=90$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien (A) und tumorabhängigen (B) Überleben, während sich im Gesamtüberleben (C) ein signifikanter Überlebensvorteil für lymphonodektomierte Patientinnen darstellte ($p=0,033$).

5.2.5 Überlebensanalyse nach Grading

5.2.5.1 WHO-Grading 1 und 2

Bei Patientinnen mit einem gut (WHO 1) oder mittelmäßig (WHO 2) differenziertem Tumor (n=476) demonstriert die Durchführung einer Lymphonodektomie (n=271) einen signifikanten prognostischen Vorteil, sowohl im progressionsfreien (p=0,001), tumorabhängigen (p=0,002) und im Gesamtüberleben (p=<0,001) (**Abbildungen 6A-C**).

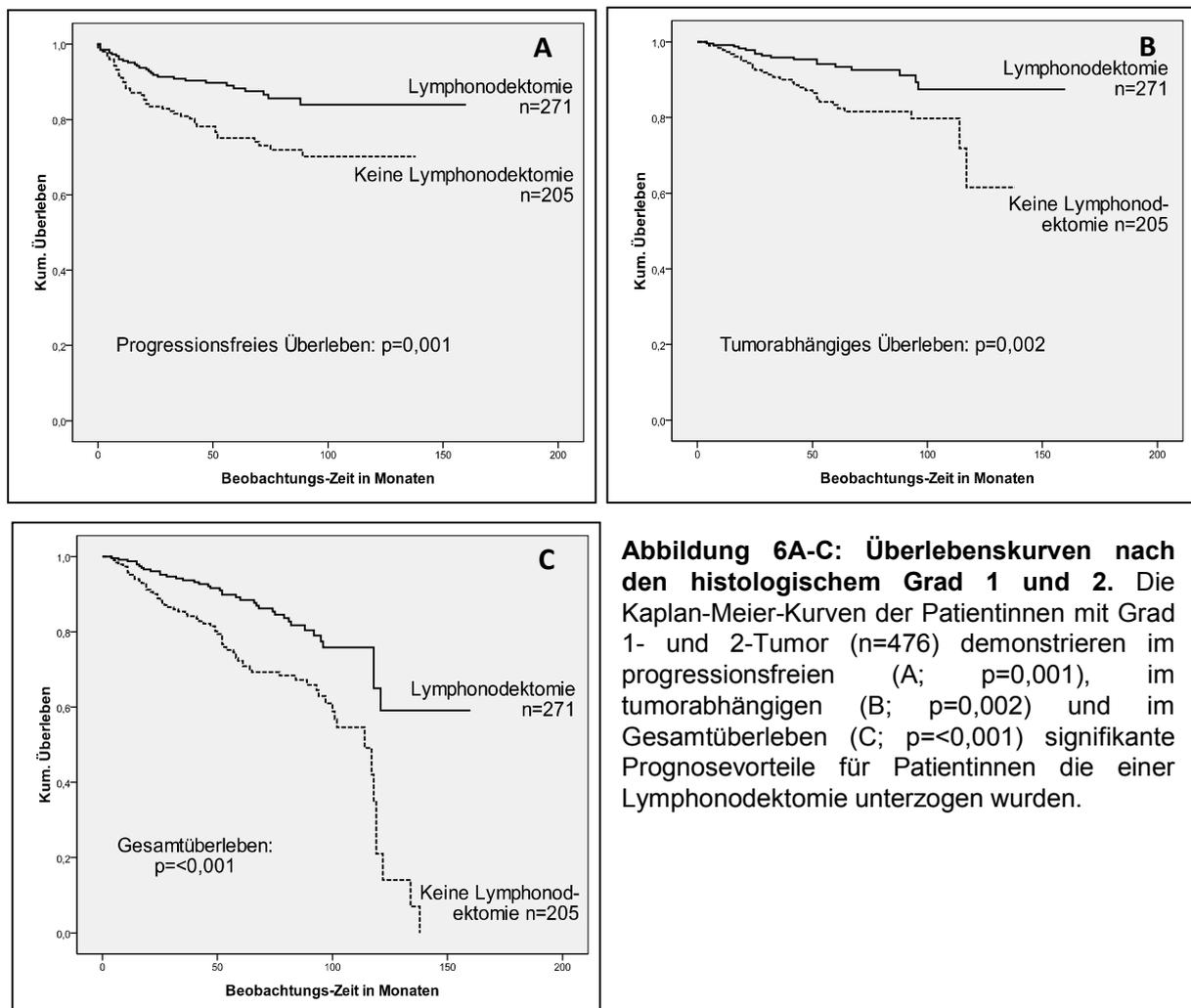


Abbildung 6A-C: Überlebenskurven nach dem histologischen Grad 1 und 2. Die Kaplan-Meier-Kurven der Patientinnen mit Grad 1- und 2-Tumor (n=476) demonstrieren im progressionsfreien (A; p=0,001), im tumorabhängigen (B; p=0,002) und im Gesamtüberleben (C; p=<0,001) signifikante Prognosevorteile für Patientinnen die einer Lymphonodektomie unterzogen wurden.

5.2.5.2 WHO-Grading 3

Bei 122 Patientinnen lag ein schlecht differenzierter Tumor (WHO 3) vor, davon waren 70 Frauen einer Lymphonodektomie unterzogen worden. Progressionsfreies und tumorabhängiges Überleben zeigen eine vorteilhafte prognostische Tendenz der Lymphonodektomie-Gruppe, die allerdings keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,082$ bzw. $p=0,087$) (**Abbildungen 7A und B**). Im Gesamtüberleben ergibt sich ein signifikanter prognostischer Vorteil für Patientinnen mit entnommenen Lymphknoten ($p=0,007$) (**Abbildung 7C**).

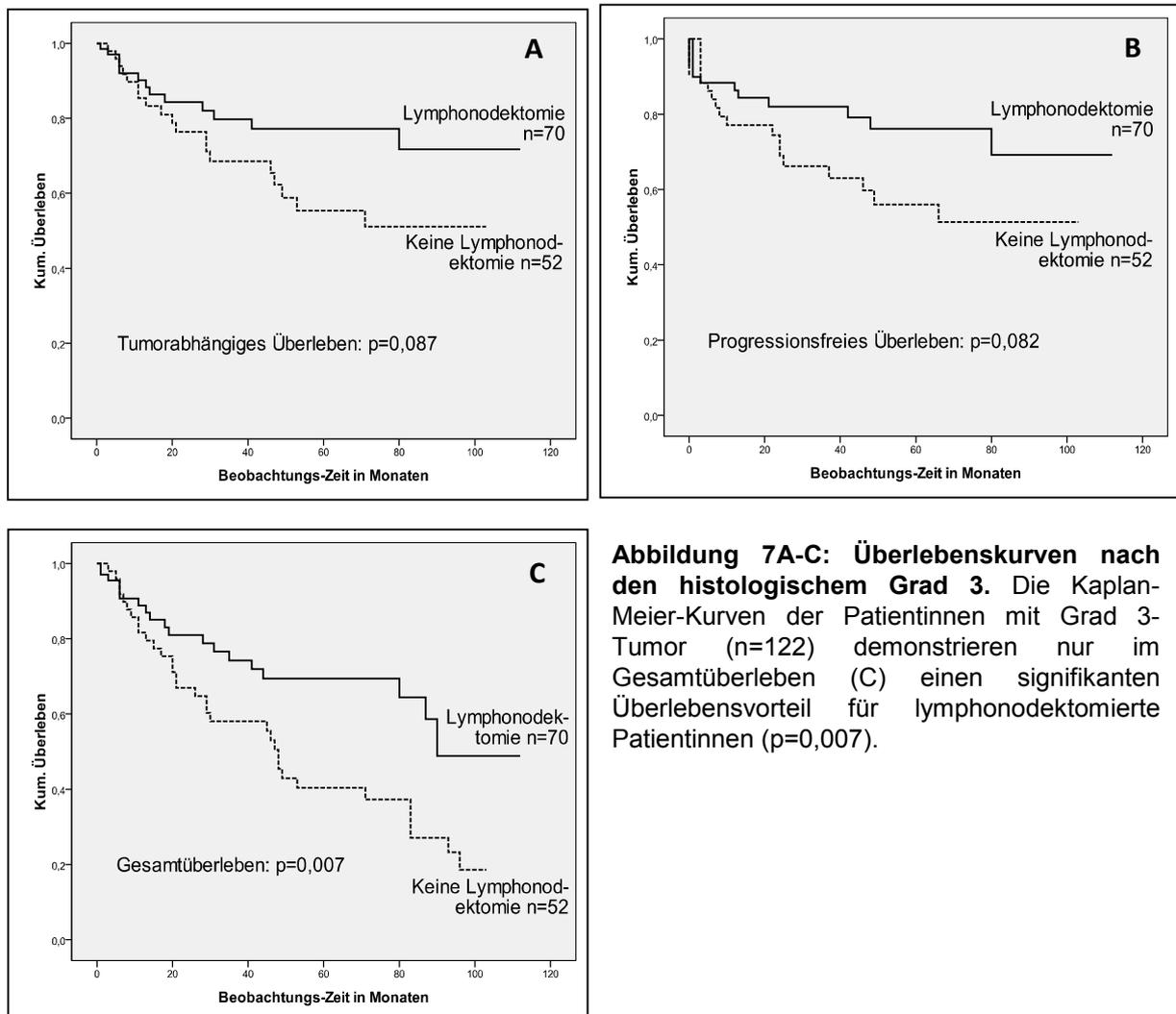


Abbildung 7A-C: Überlebenskurven nach dem histologischen Grad 3. Die Kaplan-Meier-Kurven der Patientinnen mit Grad 3-Tumor ($n=122$) demonstrieren nur im Gesamtüberleben (C) einen signifikanten Überlebensvorteil für lymphonodektomierte Patientinnen ($p=0,007$).

5.2.6 Validität der Ergebnisse

Um die Validität der Ergebnisse zu stärken, wurden univariate Überlebensanalysen mit bekannten prognostischen Faktoren durchgeführt (32;67;78). Es zeigte sich innerhalb der klinischen Stadien (FIGO I und II versus FIGO III und IV) und dem histologischen Grading (Grad 1 und 2 versus 3) ein signifikant besseres Ergebnis für die niedrigeren Stadien bzw. besser differenzierten Tumoren mit einem p-Wert $<0,001$ für das progressionsfreie, das tumorabhängige und das Gesamtüberleben. Auch bezüglich des Lymphknotenstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen ohne positive Lymphknoten in progressionsfreiem, tumorabhängigem und im Gesamtüberleben (jeweils $p=<0,001$).

5.3 Multivariate Überlebensanalyse

Mithilfe der multivariaten Cox-Regressions-Analyse soll die Durchführung der Lymphonodektomie als unabhängiger Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom evaluiert werden. Zum Vergleich wurden folgende Variablen eingeschlossen: Alter, WHO-Grad des Tumors (Grad 1 und 2 versus Grad 3), FIGO-Stadium (FIGO I und II versus III und IV), histologischer Tumortyp (endometrioid versus andere histologische Typen), Lymphknotenstatus, Lymphangiosis und Hämangiosis als bekannte prognostische Marker (32;67;78); außerdem Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und die Durchführung einer Radiotherapie.

Tabelle 5: Die Relative Risiken ermittelt mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressions-Analyse erreichen Signifikanzniveau im progressionsfreien Überleben für FIGO-Stadium, Durchführung einer Lymphonodektomie und Durchführung einer Radiotherapie (jeweils $p < 0,001$), im tumorabhängigen Überleben für WHO-Grading ($p = 0,01$), FIGO-Stadium ($p < 0,001$), Durchführung einer Lymphonodektomie ($p < 0,001$) und Durchführung einer Radiotherapie ($p = 0,012$) und im Gesamtüberleben für Alter, WHO-Grading, FIGO-Stadium, Durchführung einer Lymphonodektomie (jeweils $p < 0,001$) und Durchführung einer Radiotherapie ($p = 0,041$).

| | progressionsfreies Überleben | | | tumorabhängiges Überleben | | | Gesamtüberleben | | |
|--------------------------------|------------------------------|---------------|--------|---------------------------|----------------|--------|-----------------|---------------|--------|
| | RR | CI (5-95%) | p | RR | CI (5-95%) | p | RR | CI (5-95%) | p |
| Alter (> 65 Jahre) | | | | | | | 2,194 | 1,520 - 3,167 | <0,001 |
| WHO Grad | | | | 1,96 | 1,172 - 3,279 | 0,01 | 2,07 | 1,409 - 3,041 | <0,001 |
| FIGO Stadium (I/II vs. III/IV) | 5,606 | 3,756 - 8,367 | <0,001 | 6,236 | 3,723 - 10,445 | <0,001 | 3,314 | 2,213 - 4,963 | <0,001 |
| Durchgeführte Lymphonodektomie | 0,362 | 0,245 - 0,535 | <0,001 | 0,341 | 0,214 - 0,543 | <0,001 | 0,443 | 0,313 - 0,628 | <0,001 |
| Durchgeführte Radiotherapie | 0,42 | 0,287 - 0,614 | <0,001 | 0,568 | 0,365 - 0,884 | 0,012 | 0,716 | 0,520 - 0,986 | 0,041 |

Durch das schrittweise Eliminieren ließen sich folgende Faktoren als unabhängige prognostische Marker evaluieren: Das FIGO-Stadium, die Durchführung der Lymphonodektomie und die Radiotherapie zeigten im progressionsfreien Überleben statistische Signifikanz (jeweils $p < 0,001$). Das tumorabhängige Überleben wurde durch Grading ($p = 0,010$), FIGO-Stadium ($p < 0,001$), Lymphonodektomie ($p < 0,001$) und Radiotherapie ($p = 0,012$) signifikant beeinflusst. Im Gesamtüberleben stellten sich Alter ($p < 0,001$), Grading ($p < 0,001$), FIGO-Stadium ($p < 0,001$), Lymphonodektomie ($p < 0,001$) und Radiotherapie ($p = 0,041$) als unabhängige prognostische Faktoren dar.

Die hier gefundenen Signifikanzen entsprechen den wichtigsten bekannten Prognosefaktoren (32;67;78), was die Qualität des Kollektivs widerspiegelt.

6 Diskussion

Der Nutzen einer routinemäßigen Lymphonodektomie bei der Operation des Endometriumkarzinoms wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Obwohl dies seit 1988 von der FIGO empfohlen wird und für ein komplettes Staging unabdinglich ist, wird der Eingriff nicht immer durchgeführt (37;50). Auf eine Lymphonodektomie wird häufig verzichtet, um die Operationsdauer und die Invasivität des Eingriffes so minimal wie möglich zu halten, insbesondere weil die Patientinnen häufig alt und nicht selten multimorbide sind. Diese uneinheitliche Vorgehensweise zeigt sich auch in der Lymphonodektomie-Frequenz von 57,1% in dieser retrospektiven Auswertung von 609 operierten Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Die Zahlen in anderen Studien schwanken zwischen 28% und 82%, sind jedoch in den letzten Jahren angestiegen (44;44;46;79;80). Das veranschaulicht den dringenden Bedarf nach einer besseren Studienlage über die prognostische Relevanz der Lymphonodektomie bei der häufigsten gynäkologischen Erkrankung im Genitalbereich. Diese Studie beschäftigt sich mit der Lymphonodektomie als prognostischen Marker und soll die Evidenz für eine therapeutische Konsequenz stärken.

Das ausgesuchte Kollektiv von 609 Patientinnen ist im Vergleich zu vielen anderen Studien, die sich mit der Lymphonodektomie als Prognosefaktor beschäftigen, relativ groß, (45;49;72;81;82;) was Reliabilität und Objektivität stärkt. Einschränkungen ergeben sich durch ihren retrospektiven Charakter, jedoch liegen bisher nur wenige prospektive Untersuchungen zu dieser Thematik vor, auf die später ausführlich eingegangen wird. Insgesamt zeigt sich in unserem Kollektiv eine Verteilung der Fallzahlen zugunsten früher FIGO-Stadien und es liegen weniger Lymphknotenmetasta-

sen vor als in Kollektiven anderer Studien (47;83;84), jedoch lassen sich im hier untersuchten Kollektiv die wichtigsten bekannten Prognosefaktoren (32;67;78) wie Grading, FIGO-Stadium und durchgeführte Radiotherapie als signifikant unabhängig darstellen, was die Qualität des Kollektivs demonstriert.

In der Analyse des Gesamtkollektivs unabhängig von FIGO-Stadium, Grading und anderen prognostischen Faktoren zeigt sich in dieser Studie, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, ein klarer Überlebensvorteil für Patientinnen, die einer Lymphonodektomie unterzogen waren, ungeachtet der Anzahl entnommener Lymphknoten. Diese Schlussfolgerungen lassen sich auch aus mehreren retrospektiven Studien ableiten, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben (44-46;81;82). Allerdings wurden in diese Studien nur Patientinnen in frühen Stadien (FIGO I bzw. I und II) eingeschlossen. Hohes FIGO-Stadium und hohes histologisches Grading sind als negativ prädiktive Prognosefaktoren gesichert, was auch in der hier durchgeführten Studie demonstriert wird (32;67). Unsere Studie bestätigt die prognostische Relevanz der Lymphonodektomie für die FIGO-Stadien I und II, zeigt jedoch auch einen signifikanten Überlebensvorteil für lymphonodektomierte Patientinnen der FIGO-Stadien III und IV im Gesamtüberleben. Im progressionsfreien und im tumorabhängigen Überleben lässt sich nur eine vorteilhafte Tendenz der Lymphonodektomie-Gruppe erkennen. Dies bestärkt die Annahme, dass die Resektion von befallenen Lymphknoten prognostische Vorteile aufweist (85;86), lässt aber auch die kritische Frage zu, ob das bessere Gesamtüberleben der lymphonodektomierten Patientinnen in höheren Tumorstadien nicht darin begründet sein kann, dass Patientinnen mit Komorbiditäten – und damit einem anzunehmenden kürzeren Gesamtüberleben – von einer Lymphonodektomie ausgeschlossen werden.

In mehreren Studien erweist sich die Lymphonodektomie nur bei schlecht differenzierten Karzinomen (Grad 3) als Überlebensvorteil (72;87;). Die Ergebnisse in der für diese Arbeit durchgeführten Studie demonstrieren ebenfalls ein besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumortypen. Dagegen wird aber bei gut oder mäßig differenzierten Tumoren nicht nur ein signifikant höheres Gesamtüberleben, sondern auch ein signifikant höheres progressionsfreies sowie tumorabhängiges Überleben erreicht.

6.1 Therapeutischer Effekt der Lymphonodektomie

Eine wichtige Frage ist, ob die Lymphonodektomie an sich einen therapeutischen Effekt hat oder ob sie nur ein korrektes Staging ermöglicht, womit die Indikation für eine adäquate adjuvante Therapie gestellt werden kann. Positive Lymphknoten sind als prognostischer Parameter evaluiert und verschlechtern die Überlebenschance der Patientinnen (67;88). Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Frauen mit Endometriumkarzinom ist zwar relativ gering (ca. 5-10% (32;45) – in dieser Studie 7,1%) – dennoch wird sowohl in den erwähnten wie auch in der hier durchgeführten Studie ein Überlebensvorteil mit hoher Signifikanz für Patientinnen mit entfernten Lymphknoten demonstriert. Dies lässt vermuten, dass durch eine Lymphonodektomie Mikrometastasen entfernt werden, die in der pathologischen Untersuchung des entnommenen Lymphknotenmaterials gar nicht entdeckt wurden, was einen therapeutischen Effekt der Lymphonodektomie erklären würde. Diese Hypothese wird gestützt von zwei Untersuchungen, in denen die pathologischen Befunde der entnommenen Lymphknoten bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mit Hilfe immunhistochemischer Methoden reevaluiert wurden. In beiden Studien wurden okkulte

Metastasen in dem vorher als benigne eingestuftem Lymphknotengewebe entdeckt (89;90).

Neben einigen kleinen retrospektiven Analysen mit einer relativ geringen Anzahl von Patientinnen (49;91) demonstriert jedoch eine 2009 publizierte randomisierte prospektive Studie Ergebnisse, die die Evidenz der Lymphonodektomie als prognostischen Faktor bei Patientinnen im FIGO-Stadium I schwächen (47). Bei der Hälfte der 1408 Patientinnen war zusätzlich zur Hysterektomie und bilateralen Salpingektomie eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden. Die mediane Anzahl an entnommenen Lymphknoten betrug 12. Diese Patientinnengruppe zeigte jedoch keine besseren Ergebnisse im progressionsfreien und Gesamtüberleben. Eine ähnlich aufgebaute italienische Studie war bereits 2008 zu dem gleichen Ergebnis gekommen (84).

In der ASTEC-Studie befanden sich nur 6% bzw. 8% (im Lymphonodektomie-Arm) der Patientinnen im Stadium III oder IV. In der hier durchgeführten Studie waren 15% der Patientinnen in fortgeschrittenen FIGO-Stadien. Da sich in dieser Studie zumindest für das Gesamtüberleben ein Prognosevorteil für Patientinnen in den FIGO-Stadien III und IV zeigt, lässt dies die Annahme zu, dass insbesondere auch Patientinnen in höherem FIGO-Stadium von einer Lymphonodektomie profitieren, diese Gruppe zeigte sich jedoch in der ASTEC-Studie unterrepräsentiert. Außerdem lag der Median entnommener Lymphknoten bei 12, in der hier durchgeführten Studie waren es 21. Insbesondere dieser Unterschied könnte die Diskrepanz der Ergebnisse erklären (47).

In der Studie von Panici und Mitarbeitern wurden 514 Patientinnen mit ähnlichem Studienaufbau prospektiv untersucht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Vorteil für die lymphonodektomierten Patientinnen. Hier war der Median mit 30 entnomme-

nen Lymphknoten wesentlich höher als in der ASTEC-Studie. Die Studie schloss jedoch nur Patientinnen mit präoperativem FIGO-Stadium 1 ein (44). Da in unserer Studie Patientinnen aller FIGO-Stadien untersucht wurden, ist ein Vergleich unzulässig.

6.2 Ausmaß der Lymphonodektomie

Zum Ausmaß der Lymphonodektomie gibt es laut der FIGO keine genauen Empfehlungen und es gibt keinen Konsens darüber, ab wie vielen Lymphknoten man von einem adäquaten Staging ausgehen kann. Bei anderen soliden Tumoren, wie dem Blasen- und dem Kolonkarzinom wurde nachgewiesen, dass sich das Überleben der Patientinnen mit steigender Anzahl an entfernten Lymphknoten bei der Operation verbessert hat (92;93).

Auch beim Endometriumkarzinom wurde in einigen Studien der Einfluss der Anzahl von entnommenen Lymphknoten auf das Überleben untersucht. Die SEER-Studie zeigte signifikante prognostische Vorteile durch die Lymphonodektomie für das Gesamtkollektiv mit Hazard Ratios von 0,89 bei einem Lymphknotensampling (1-11 entfernte Lymphknoten) und von 0,74 bei einer systematischen Lymphonodektomie (>11 entfernte Lymphknoten) (46). Abu-Rustum et al. identifizierten die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten oder mehr als signifikanten Einflusswert auf das Gesamtüberleben (94). Sowohl Cragun et al. als auch Lutman et al. demonstrieren ein besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben nur für Patientinnen mit Grad 3-Tumoren, bzw. Hochrisiko-Histologie, wenn mehr als 11 Lymphknoten entfernt wurden (45;86). Die Grenze von 11 Lymphknoten entspricht meist dem Median der Anzahl von entnommenen Lymphknoten; es besteht aber keinerlei Evidenz, dass man

ab dieser Anzahl von einem adäquaten Staging ausgehen kann. In der aktuellen AWMF-Leitlinie wird deswegen eine Entfernung von mindestens 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten als Definition einer systematischen Lymphonodektomie gefordert (95). In der hier durchgeführten Studie liegt der Median mit 21 Lymphknoten wesentlich höher. Da unsere Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen einem – unsererseits definierten (s. Kap. 4.1.8) – „Sampling“ (1-20 entfernte Lymphknoten) und einer – erneut unsererseits definierten – „Lymphonodektomie“ (≥ 21 entfernte Lymphknoten) – darstellen, ließe sich schlussfolgern, dass ein prognostischer Vorteil bereits ab einer geringen Anzahl entfernter Lymphknoten zu erwarten ist.

Obwohl für ein adäquates Staging neben einer pelvinen Lymphonodektomie auch die Entnahme von paraaortalen Lymphknoten notwendig ist, wird dies nur selten durchgeführt (37). Cragun et al. konnte in einer retrospektiven Studie von 509 Patientinnen im FIGO-Stadium I und IIA, von denen 373 zusätzlich zur pelvinen eine paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten, keinen Einfluss der paraaortalen Lymphonodektomie auf das Überleben feststellen. Dagegen demonstrierte Chang et al. einen prognostischen Nutzen für Patientinnen mit „high-risk“-Histologie durch ein paraaortales Sampling (96). Auch bei Karzinomen mit Lymphknotenbefall (FIGO IIIc) wurde ein Überlebensvorteil durch eine systematische paraaortale Lymphonodektomie demonstriert (97). Die gleiche Arbeitsgruppe kam 2008 zu dem Ergebnis, dass 22% der Patientinnen im FIGO-Stadium IC (alte FIGO-Stadieneinteilung, jetzt: FIGO IB), einem G3-Tumor oder einem Tumordurchmesser > 2 cm Lymphknotenmetastasen hatten. Davon waren in 51% sowohl pelvine als auch paraaortale Lymphknoten befallen, lediglich 33% hatten einen isolierten Befall der pelvinen Lymphknoten (98).

In unserer Studie waren in 4,8% der Fälle neben der pelvinen Lymphonodektomie auch paraaortale Lymphknoten entfernt worden. Es ließ sich keine Assoziation zwischen paraaortaler Lymphonodektomie und dem Überleben feststellen. Da die Inzidenz von paraaortalen Metastasen relativ gering ist und eine paraaortale Lymphonodektomie oft nur dann durchgeführt wird, wenn schon ein pelviner Lymphknotenbefall nachgewiesen ist oder makroskopisch auffällige Lymphknoten vorliegen, lässt sich bei retrospektiven Analysen nur schwer eine Aussage über den therapeutischen Wert einer paraaortalen Lymphonodektomie treffen.

6.3 Sollte die Lymphonodektomie grundsätzlich erfolgen?

Die Entscheidung des Operateurs über eine Lymphonodektomie wird von Alter und Begleiterkrankungen maßgeblich beeinflusst, da der prognostische Nutzen gegenüber den intra- und postoperativen Risiken abgewogen werden muss.

Signifikante Unterschiede in der Lymphonodektomiefrequenz ließen sich in dieser Studie für Alter, Diabetes und Bluthochdruck darstellen. Als Risiken der Lymphonodektomie gelten chronische Folgeerkrankungen, wie Lymphödeme der unteren Extremität, die in ca. 2-5% der Fälle auftreten (48;80;99). Postoperative Komplikationen treten laut einer Studie von Kalogiannidis et al. nicht signifikant häufiger auf als bei Patientinnen, bei denen auf eine Lymphonodektomie verzichtet wurde. Dennoch haben Patientinnen, bei denen eine Lymphonodektomie erfolgt ist, eine längere Hospitalisierung, einen höheren Blutverlust und eine längere Operationsdauer (100).

In der Studie von Cragun et al. konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich einer zusätzlichen paraaortalen Lymphonodektomie dargestellt werden. Diese Patientinnen hatten eine längere Anästhesiezeit, eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer und

einen höheren Blutverlust mit einem höheren Transfusionsverbrauch, als die Patientinnen, die nur einer pelvinen Lymphonodektomie unterzogen wurden. Trotzdem ließ sich bei diesen Patientinnen keine signifikant höhere Komplikationsrate evaluieren (45). Auch in einer Studie von Orr et al. fand sich bei Eingriffen bei Patientinnen im FIGO-Stadium I mit erfolgter Lymphonodektomie keine signifikant höhere Anzahl an intra- und postoperativen Komplikationen als bei den Patientinnen, bei denen auf eine Lymphonodektomie verzichtet wurde (48). In einer Studie von Homesley et al. wurde gezeigt, dass die Operationsmorbidity durch höheres Gewicht und Alter, Rasse, Operationsdauer und Operateur beeinflusst wird, sie jedoch nach Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie nicht ansteigt (101). Auch Larson et al. fanden keine Erhöhung der Morbidity und Mortality nach durchgeführter Lymphonodektomie im Vergleich zu Patientinnen die lediglich einer Hysterektomie mit Salpingektomie unterzogen wurden (102).

Da diese Studien retrospektiv durchgeführt wurden, kann man allerdings annehmen, dass schwer vorerkrankte Patientinnen einer Lymphonodektomie nicht unterzogen wurden, was die Aussagekraft des Ergebnisses schwächt. Auch kam es in einer anderen Studien bei Patientinnen nach einer ausgedehnten Lymphonodektomie (<14 Lymphknoten) zu einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen (103). Diese Diskrepanzen zeigen, dass eine sorgfältige präoperative klinische Beurteilung der Patientinnen hinsichtlich weiterer Erkrankungen unabdingbar und das Ausmaß der Operation daran anzupassen ist.

Als Alternative zur Lymphonodektomie in frühen Stadien steht die postoperative Radiotherapie zur Diskussion. Im Jahr 2000 führte die PORTEC-Gruppe eine prospektive randomisierte Studie mit 715 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB, G2-3 bzw. IC (alte FIGO-Stadieneinteilung), G1-3 durch. Nach der Ope-

ration mit Hysterektomie und bilateralen Salpingektomie, aber ohne Lymphonodektomie wurde bei 354 Frauen eine adjuvante Bestrahlung des Beckens mit 46 Gray durchgeführt. Die lokoregionäre Rezidivrate war zwar in der Radiotherapie-Gruppe signifikant niedriger, aber bezüglich des Gesamtüberlebens ließ sich kein signifikanter Vorteil der Radiotherapie evaluieren (59). Zu ähnlichen Ergebnisse kommt auch die Studie 99 der GOG (Gynecologic Oncology Group). In dieser Studie wurden zudem die Risiken der perkutanen Radiotherapie evaluiert. Es traten signifikant mehr hämatologische, gastrointestinale, kutane und urogenitale Komplikationen in der Gruppe der bestrahlten Frauen auf. Zwei Patientinnen aus dem Radiotherapiearm verstarben an gastrointestinalen Komplikationen (58).

6.4 Fazit

Die hier vorgestellte Studie betont unabhängig von anderen Risikofaktoren die prognostische Relevanz der Lymphonodektomie. Die Aussagekraft ist jedoch durch das retrospektive Design beschränkt. Es bleiben viele Fragen offen: wie zum Beispiel der prognostische Nutzen einer paraaortalen Lymphonodektomie oder die Bestimmung einer Mindestanzahl an zu entnehmenden Lymphknoten für ein adäquates Staging. Die unklare Studienlage wird insbesondere durch die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der meisten retrospektiven Analysen und den beiden neuen prospektiven Untersuchungen deutlich. Um Konsequenzen für die klinische Praxis ziehen zu können muss die Evidenz durch weitere prospektive Studien, die nicht nur die frühen Stadien einschließen, verbessert werden.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004 January;54(1):8-29.
- (2) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999 January;49(1):8-31, 1.
- (3) Baltzer J, Meerpohl H, Bahnsen J. Praxis der gynäkologischen Onkologie. Endometriumkarzinom. Stuttgart, New York: G.T. Verlag; 2000.
- (4) Kurzeder C, Sauer G, Kreienberg R. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologie* 2007;40:10-3.
- (5) Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S. Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; 2008.
- (6) Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003;8(6):541-52.
- (7) Pickel H. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen. *Onkologie* 1999;5:376-80.
- (8) Fleisch M.C., Bender H.G. Epidemiologie des Endometrimkarzinoms. *Onkologie* 2003;9:1195-201.
- (9) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 April;85(4):504-8.
- (10) G.Schubert-Fritschle REJEDH. Zur Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri. München: TZ München, W. Zuckschwerdt; 2007. p. 1-7.
- (11) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983 February;15(1):10-7.
- (12) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 65: managment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005 August;106(2):413-25.
- (13) Lynch HT, Cavalieri RJ, Lynch JF, Casey MJ. Gynecologic cancer clues to Lynch syndrome II diagnosis: a family report. *Gynecol Oncol* 1992 February;44(2):198-203.

- (14) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Uterus. Leitlinie Endometriumkarzinom (AWMF 032/034). Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; September 2006.
- (15) Schmidt D. Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen 2003.
- (16) Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000 March;13(3):295-308.
- (17) Lax SF. Molekulare Pathogenese des Endometriumkarzinoms auf Basis eines dualistischen Modells. *Zentrablatt Gynäkologie* 2002;124(10-16).
- (18) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983 February;15(1):10-7.
- (19) Scully RE, BT, KRSSWE. WHO-histological typing of female genital tract tumours. New York: Springer Verlag; 1994. p. 1-189.
- (20) Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999 September;23(9):1102-8.
- (21) Dallenbach-Hellweg GSD. Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms inklusive seiner Präkanzerosen. *Onkologie* 1999;5:388-95.
- (22) Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000 March;76(3):287-90.
- (23) Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol* 2005 January;58(1):1-6.
- (24) Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendaele AM, Orbo A et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005 June 1;103(11):2304-12.
- (25) Kurman R. Blaustein`s pathology of the femal genital tract. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 493.
- (26) Diebold J, Mayr D. Histopathologie der Malignome des Corpus uteri. Malignome des Corpus uteri. München: TZ München, W. Zuckschwerdt; 2007. p. 16-20.

- (27) Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: a clinical pathological study, 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982 May;77(5):534-40.
- (28) Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982 April 15;49(8):1511-23.
- (29) Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004 June;35(6):649-62.
- (30) Schumacher G-H. Becken, Pelvis. *Topographische Anatomie des Menschen*. Elsevier; 2004. p. 275-314.
- (31) Jonat W. Gut- und bösartige Tumoren des Corpus uteri. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer Verlag; 2007. p. 242.
- (32) Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P. Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma. *Cancer* 1994 November 1;74(9):2502-8.
- (33) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987 October 15;60(8 Suppl):2035-41.
- (34) Pfeleiderer A. Therapy of endometrial cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991 October;51(10):787-97.
- (35) Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997 June;65(2):82-7.
- (36) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 May;105(2):103-4.
- (37) Creasman, WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989;35:125-7
- (38) Stauber M. Tumoren des Corpus uteri. *Gynäkologie und Geburtshilfe - Duale Reihe*. Thieme-Verlag; 2007. p. 255-76.
- (39) Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000 March;182(3):509-15.
- (40) Thiel F. Endometriumkarzinom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer-Verlag; 2007. p. 361-5.

- (41) Kreienberg R. Neubildungen des Uterus. Springer Lexikon Diagnose und Therapie. Springer-Verlag; 2006. p. 1627-36.
- (42) Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980 March 1;136(5):679-88.
- (43) Kolben M. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. Malignome des Corpus uteri. W. Zuckerschwerdt Verlag München; 2007. p. 28-35.
- (44) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, III et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995 January;56(1):29-33.
- (45) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005 June 1;23(16):3668-75.
- (46) Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008 March;18(2):255-61.
- (47) Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 January 10;373(9658):125-36.
- (48) Orr JW, Jr., Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997 April;176(4):777-88.
- (49) Ceccaroni M, Savelli L, Bovicelli A, Alboni C, Ceccarini M, Farina A et al. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2004 May;24(3b):2073-8.
- (50) Sehouli J, Camara O, Stengel D, Kohler G, Lichtenegger W. [Multi-institutional survey on the value of lymphadenectomy in endometrial carcinoma in Germany]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2003 April;43(2):104-10.
- (51) Delpech Y, Coutant C, Morel O, Uzan S, Darai E, Barranger E. [Value of sentinel lymph node procedure in endometrial cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 July;35(7-8):618-24.
- (52) Barranger E, Delpech Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases--is it a promising technique? *Am J Surg* 2009 January;197(1):1-7.
- (53) Bats AS, Clement D, Larousserie F, Le Frere-Belda MA, Pierquet-Ghazzar N, Hignette C et al. Does sentinel node biopsy improve the management of

endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008 February 1;97(2):141-5.

- (54) Sommer H. Primäre radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms. *Malignome des Corpus uteri*. München: TZ München, W. Zuckschwerdt; 2007. p. 41-3.
- (55) Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist* 2005 September;10(8):623-31.
- (56) Horowitz NS, Peters WA, III, Smith MR, Drescher CW, Atwood M, Mate TP. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2002 February;99(2):235-40.
- (57) Pijnenborg JM, Smit RA, Kieback DG. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. C.L. Creutzberg, W.L.J. van Putten, P.C. Koper, et al., *Gynecologic Oncology* 89 (2003) 201-209. *Gynecol Oncol* 2004 January;92(1):384-6.
- (58) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 March;92(3):744-51.
- (59) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000 April 22;355(9213):1404-11.
- (60) Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990 February;36(2):166-71.
- (61) Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 April;65(2):201-7.
- (62) Kelly MG, O'Malley D, Hui P, McAlpine J, Dziura J, Rutherford TJ et al. Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2004 December;95(3):469-73.
- (63) Dietrich CS, III, Modesitt SC, DePriest PD, Ueland FR, Wilder J, Reedy MB et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in Stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol* 2005 December;99(3):557-63.

- (64) Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004 December;95(3):593-6.
- (65) Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer* 1983 May 1;51(9):1705-9.
- (66) Dvalishvili I, Charkviani L, Turashvili G, Burkadze G. Clinical characteristics of prognostic factors in uterine endometrioid adenocarcinoma of various grade. *Georgian Med News* 2006 March;(132):24-7.
- (67) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 January;40(1):55-65.
- (68) Erdem O, Erdem M, Dursun A, Akyol G, Erdem A. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol* 2003 July;22(3):254-60.
- (69) Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993 February 15;71(4 Suppl):1467-70.
- (70) Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S, Mayr D, Dian D et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer* 2007 November;43(16):2434-44.
- (71) Mylonas I, Worbs S, Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S et al. Inhibin-alpha subunit is an independent prognostic parameter in human endometrial carcinomas: analysis of inhibin/activin-alpha, -betaA and -betaB subunits in 302 cases. *Eur J Cancer* 2009 May;45(7):1304-14.
- (72) Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006 July;102(1):92-7.
- (73) Kaplan EL., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- (74) Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e36-e38.
- (75) Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: log rank test]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e39-e41.

- (76) Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
- (77) Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e42-e44.
- (78) Grulich D, Hagen A, Morack G. [Prognostic factors and results of treatment in endometrial carcinoma]. *Zentralbl Gynakol* 1996;118(3):154-63.
- (79) Barakat RR, Lev G, Hummer AJ, Sonoda Y, Chi DS, Alektiar KM et al. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gynecol Oncol* 2007 April;105(1):150-6.
- (80) Amadori A, Bucchi L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadori D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a population-based study from northern Italy. *Ann Surg Oncol* 2001 October;8(9):723-8.
- (81) Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998 August;70(2):165-71.
- (82) Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001 August;82(2):371-4.
- (83) Girardi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993 May;49(2):177-80.
- (84) Panici PB, Basile S, Maneschi F, Alberto LA, Signorelli M, Scambia G et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 December 3;100(23):1707-16.
- (85) Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 December;99(3):689-95.
- (86) Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003 September;13(5):664-72.
- (87) Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998 December;71(3):340-3.

- (88) Katz LA, Andrews SJ, Fanning J. Survival after multimodality treatment for stage IIIc endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001 May;184(6):1071-3.
- (89) Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001 February;80(2):139-44.
- (90) Gonzalez BJ, Keeney GL, Mariani A, Webb MJ, Cliby WA. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003 December;91(3):518-25.
- (91) Bar-Am A, Ron IG, Kuperminc M, Gal I, Jaffa A, Kovner F et al. The role of routine pelvic lymph node sampling in patients with stage I endometrial carcinoma: second thoughts. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 March;77(3):347-50.
- (92) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003 August 1;21(15):2912-9.
- (93) Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002 March;167(3):1295-8.
- (94) Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008 April;198(4):457-5.
- (95) Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e. V. S2k-Leitlinie „Endometriumkarzinom“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Februar 2008.
- (96) Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(12):1361-9.
- (97) Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000 March;76(3):348-56.
- (98) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 April;109(1):11-8.

- (99) Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006 November;103(2):714-8.
- (100) Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F., Neven P, Van Limbergen E, Vergote I. Role of lymphadenectomy and pelvic radiotherapy in patients with clinical FIGO stage 1 endometrial adenocarcinoma: an analysis of 208 patients. *Int J Cancer* 2006;16:1885-93.
- (101) Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1225–30.
- (102) Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 1992 Jun;79(6):998-1001.
- (103) Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2001 Dec;78(4):232-7; discussion 237-40.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Ioannis Mylonas, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und mir stets mit konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Besonders danke ich auch Herrn Dr. Thomas Blankenstein, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, für die thematische und methodische Einführung sowie die hilfreichen Rückmeldungen.

Ich bedanke mich auch bei Gabriele Bölling, Rada Zupanjak und Martin Kaiser, die mir als Mitarbeiter des Archivs der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München beim Herausuchen der Patientinnenakten hilfreich zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Prof Dr. K. Friese, Direktor Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München für seine Unterstützung.

9 Vorabveröffentlichung

Abschnitte dieser Promotionsarbeit wurden vorab veröffentlicht:

Bassarak N, Blankenstein T, Bruning A, Dian D, Bergauer F, Friese K, Mylonas I.
Is lymphadenectomy a prognostic marker in endometrioid adenocarcinoma of the
human endometrium? BMC Cancer 2010; 10: 224.

In dieser veröffentlichten Untersuchung wurde auf einen Teil der hier verwendeten
Datenbank zugegriffen, jedoch nur Patientinnen mit endometrioidem Adenokarzinom
eingeschlossen (n=214).