

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Retrospektive Studie zur Entwicklung der Diagnostik und Therapie des
Endometriumkarzinoms von 1998-2014 an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
des UKSH am Campus Kiel**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Moritz Nikolai

aus Xanten

Kiel 2020

1. Berichterstatter*in: Priv.-Doz. Dr. Marion van Mackelenbergh, Klinik für
Gynäkologie und Geburtshilfe

2. Berichterstatter*in: Priv.-Doz. Dr. Christine Halske, Institut für Pathologie

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 13.09.2021

gez.: Prof. Dr. Ulrich Pecks, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Endometrium	1
1.2 Das Endometriumkarzinom.....	1
1.2.1 Übersicht	1
1.2.2 Diagnostik	2
1.2.3 Risikofaktoren	3
1.2.4 Protektive Faktoren	4
1.2.5 Staging.....	5
1.3 Therapie des Endometriumkarzinoms	7
1.3.1 Übersicht	7
1.3.2 Konservativ	7
1.3.3 Operativ.....	8
1.3.3.1 Übersicht.....	8
1.3.3.2 Laparotomie	10
1.3.3.3 Vaginale Hysterektomie.....	10
1.3.3.4 Totale laparoskopische Hysterektomie (TLH).....	11
1.3.3.5 Weitere Operationsmethoden.....	12
1.3.4 Adjuvante Therapien	13
1.4 Fragestellung	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Patientinnenkollektiv	16
2.1.1 Patientin bei Aufnahme	16

2.1.2	Spezifische Patientinnendaten	17
2.2	Klinik des Karzinoms	17
2.3	Therapie	18
2.4	Outcome.....	18
2.5	Studiendesign.....	19
2.6	Statistische Analyse	19
3	Ergebnisse	21
3.1	Patientinnenkollektiv	21
3.1.1	Alter bei Erstdiagnose	21
3.1.2	BMI	22
3.1.3	Diabetes mellitus	23
3.1.4	Anomale Blutungen.....	23
3.1.5	Suspektes Endometrium.....	24
3.1.6	Weitere Karzinome	25
3.2	Pathologie des Endometriumkarzinoms	25
3.2.1	Histologie	25
3.2.2	TNM-/FIGO-Stadium bei Erstdiagnose (Gesamtübersicht)	26
3.2.3	FIGO Stadium bei ED (Hauptstadien)	27
3.2.4	FIGO Stadium I (+ Weitere)	28
3.2.5	FIGO Stadium bei ED an neue Einteilung modifiziert	30
3.2.6	TNM Stadium nach Erstdiagnose (modifiziert+ original)	32
3.3	Therapie	33
3.3.1	Operationstechnik.....	33
3.3.2	Lymphadenektomie	34
3.3.3	Nodalstatus	35
3.3.4	Adjuvante Therapie	36
3.3.4.1	Radiotherapie	36

3.3.4.2	Chemotherapie	37
3.3.4.3	Endokrine Therapie.....	37
3.4	Outcome.....	37
3.4.1	Hospitationsdauer nach ED	37
3.4.2	Hospitationsdauer abhängig von FIGO	38
3.4.3	Hospitationsdauer abhängig von OP	39
3.4.4	R-Status	39
3.4.5	Gesamtüberleben	40
3.4.6	Rezidivfreies Überleben	40
4	Diskussion.....	41
4.1	Patientin bei Aufnahme	41
4.2	Pathologie des Endometriumkarzinoms	43
4.3	Therapie	44
4.4	Outcome.....	45
4.5	Studiendesign.....	47
5	Zusammenfassung.....	48
6	Literatur.....	50
7	Anhang	56
8	Danksagung.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Alter bei ED (Zeitraum)	22
Abbildung 2 Alter bei ED (Gesamt)	22
Abbildung 3 BMI bei ED	22
Abbildung 4 Diabetes bei ED.....	23
Abbildung 5 Anormale Blutung (Zeitraum).....	24
Abbildung 6 Anormale Blutung (Gesamt)	24
Abbildung 7 Suspektes Endometrium bei ED.....	24
Abbildung 8 Histologie (Prozent)	25
Abbildung 9 Histologie (Anzahl).....	25
Abbildung 10 FIGO bei ED (Gesamtübersicht).....	26
Abbildung 11 FIGO Stadium bei Erstdiagnose (Hauptstadien).....	27
Abbildung 12 FIGO Stadium I nach ED (+ Weitere)	28
Abbildung 13 FIGO Stadium I(a-c) bei ED	29
Abbildung 14 FIGO Stadium bei ED (Jahresüberblick)	30
Abbildung 15 FIGO Stadium bei ED (modifiziert)	31
Abbildung 16 FIGO nach ED (modifiziert/Jahresüberblick).....	31
Abbildung 17 TNM nach ED (modifiziert).....	32
Abbildung 18 TNM bei ED (modifiziert/Jahresüberblick)	32
Abbildung 19 TNM nach ED (original) a	33
Abbildung 20 TNM bei ED (original) b.....	33
Abbildung 21 Operationstechniken bei ED	34
Abbildung 22 Lymphadenektomie bei ED.....	35

Abbildung 23 Nodalstatus (Gesamt) a	36
Abbildung 24 Nodalstatus (Gesamt) b	36
Abbildung 25 Radiotherapie nach Erstdiagnose a	36
Abbildung 26 Radiotherapie nach Erstdiagnose b	36
Abbildung 27 Hospitationsdauer nach ED a	37
Abbildung 28 Hospitationsdauer nach ED b	37
Abbildung 29 Hospitationsdauer nach Erstdiagnose (Einzeljahre).....	38
Abbildung 30 Hospitationsdauer nach FIGO a	38
Abbildung 31 Hospitationsdauer nach FIGO b	38
Abbildung 32 Hospitationsdauer nach OP	39
Abbildung 33 Todeszeitpunkte im Verlauf nach ED	40
Abbildung 34 Rezidive im Verlauf nach ED	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 FIGO/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms und der malignen Müller Mischtumoren (MMMT) nach Horn et al [21].....	6
Tabelle 2 Therapiestandards (modifiziert) Kliniken Essen-Mitte (Stand 03/2018) [56]	8
Tabelle 3 Vaginale Hysterektomie nach Briese et al [9; 11]]	11
Tabelle 4 Totale laparoskopische Hysterektomie nach H. Reich [32, 43; 46].....	12
Tabelle 5 Vorteile und Nachteile der verschiedenen Hysterektomietechnikennach A. Müller et al. (übersetzt) [32]	13
Tabelle 6 Vergleich FIGO-Klassifikationen [64].....	17
Tabelle 7 Teilnehmerinnen/Jahr 1998-2014	21
Tabelle 8 Alter bei Erstdiagnose	56
Tabelle 9 BMI bei Erstdiagnose.....	56
Tabelle 10 Diabetes bei Erstdiagnose	56
Tabelle 11 anormale Blutung bei ED	56
Tabelle 12 suspektes Endometrium bei ED	57
Tabelle 13 weitere Karzinome bei ED	57
Tabelle 14 Histologie bei ED	57
Tabelle 15 FIGO bei ED (Gesamtübersicht).....	57
Tabelle 16 TNM bei ED.....	58
Tabelle 17 FIGO bei ED (Hauptstadien).....	58
Tabelle 18 FIGOI + Weitere	58
Tabelle 19 FIGO I (a-c).....	59

Tabelle 20 FIGOI Einzeljahre + Weitere	59
Tabelle 21 FIGO 1 (+ Weitere/modifiziert)	59
Tabelle 22 FIGO I a+b (modifiziert).....	60
Tabelle 23 FIGO I a+b (modifiziert/Jahresüberblick).....	60
Tabelle 24 TNM 1a+b (modifiziert).....	60
Tabelle 25 TNM 1 a+b (Einzeljahre)	61
Tabelle 26 pT1 (Einzeljahre).....	61
Tabelle 27 Operation bei ED.....	62
Tabelle 28 Lymphonodektomie bei ED	62
Tabelle 29 Lymphknotenstatus nach Biopsie.....	62
Tabelle 30 Radiotherapie nach ED.....	62
Tabelle 31 Chemotherapie nach ED.....	63
Tabelle 32 Endokrine Therapie nach ED	63
Tabelle 33 Hospitationsdauer nach ED (in Tagen)	63
Tabelle 34 Hospitationsdauer nach ED Intervalle (in Tagen).....	64
Tabelle 35 Hospitationsdauer nach FIGO (in Tagen)	64
Tabelle 36 Hospitationsdauer nach OP (in Tagen)	64
Tabelle 37 Hospitationsdauer nach OP +Modifikation (in Tagen).....	64
Tabelle 38 R-Status nach Operation.....	64
Tabelle 39 Gesamtüberleben bei ED (in Monaten).....	65
Tabelle 40 Gesamtüberleben bei ED Intervalle (in Monaten)	65

Tabelle 41 Rezidiv-freies Überleben (in Monaten)..... 65

Abkürzungsverzeichnis

A*= Anzahl (Patientinnen)

Anzahl (s.Tabellen): Anzahl an Patientinnen

AWMF: (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)

BC: Brustkrebs (Breastcancer)

DM: Diabetes Mellitus

EC: Endometriumkarzinom

ED: Erstdiagnose

EIC: Endometriale intraepitheliale Karzinome

EM: Endometrium

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HD: Hospitationsdauer

HSK: Hysteroskopie

HE: Hysterektomie

FAU: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

LASH: Laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie

LAVH: Laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie

LNE: Lymphonodektomie

LN: Lymph node (Lymphknoten)

LNE: Lymphonodektomie

LTF: Lost to follow up

MMMT: Müller Misch tumor

PAA: paraaortal

TLH: totale laparoskopische Hysterektomie

UKSH: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

RKI: Robert Koch-Institut

1 Einleitung

1.1 Das Endometrium

Das Endometrium (*Uterusschleimhaut, Tunica Mucosa*) ist die innerste von drei Schichten der Gebärmutter und der Ort der Nidation der befruchteten Eizelle. Es unterliegt östrogen- und progesteronabhängigen zyklischen Veränderungen. Innerhalb des Zyklus bewirkt Östrogen den Aufbau der Schleimhaut, während Progesteron zum Umbau des Gewebes und somit für optimale Nidationsbedingungen einer befruchteten Eizelle führt. Bei einer Schwangerschaft führt eine hohe Hormonkonzentration zur Aufrechterhaltung eines hoch aufgebauten Endometriums, ansonsten wird im normalen Zyklus die Schleimhaut wieder abgestoßen (Desquamation). Dies macht sich durch eine Abbruchblutung (Menstruation) bemerkbar. Physiologisch tritt diese Blutung nur während der Fortpflanzungsperiode auf, da vor der ersten Blutung (Menarche etwa 10 –13 LJ.) die Follikel nicht genügend Östrogen zum Aufbau des Endometriums produzieren und nach der letzten Blutung (Menopause ca. 50 LJ.) der Vorrat an Follikeln als Quelle der Östrogenproduktion erschöpft ist [42, 62].

1.2 Das Endometriumkarzinom

1.2.1 Übersicht

Das Endometriumkarzinom (EC) „ist ein von den Drüsen der Gebärmutter Schleimhaut ausgehender maligner epithelialer Tumor“ [59]. Es ist mit einer Inzidenz von weltweit 142.000 Neuerkrankungen jährlich die siebthäufigste Malignomerkrankung der Frau. In Deutschland macht es mit etwa 11.700 Neuerkrankungen pro Jahr 6% der bösartigen Tumore aus und ist damit die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau. Es ist gleichzeitig das häufigste Malignom der weiblichen Genitalorgane [39]. Es sind deutliche regionale und Altersunterschiede in der Verteilung zu erkennen [39]. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt im Laufe des Lebens erheblich zu, weshalb durch den demographischen Wandel die Bedeutung des EC weiter zunimmt [9]. Trotz aller Fortschritte in der Medizin steigt die Mortalitätsrate der erkrankten Patientinnen deshalb weiterhin an [25]. Das Krebsregister Schleswig Holstein erwartet durchschnittlich 403 Neuerkrankungen pro Jahr, von denen 64,1% der Betroffenen über 65 Jahre alt sind [57]. Das Gesamtüberleben- und das Rezidiv-freie Überleben hängen im Wesentlichen vom Tumortyp, dem Grading, der Lymph- und Blutgefäßinvasion, der Invasionstiefe in das Myometrium, der Zervixinfiltration sowie vom Lymphknotenbefall ab

[39]. Histologisch wird hauptsächlich in ein hormonsensitives Typ 1 Karzinom mit langsamer Progression und sehr guten Heilungschancen und das Typ 2 Karzinom mit deutlich schlechterem Outcome unterschieden [3]. Als typischer Vertreter für den Typ 1 gilt das endometrioide, für den Typ 2 vor allem das seröse, sowie das klarzellige Karzinom. Es gibt vier verschiedene Präkanzerosen des Typ1 Karzinoms, die man nach Entartungswahrscheinlichkeit einteilen kann. Die einfache Hyperplasie mit einem Karzinomrisiko $< 1\%$, die komplexe Hyperplasie ohne Atypien (Karzinomrisiko circa 2%), die einfache Hyperplasie mit Atypien (Karzinomrisiko circa 8%) und die komplexe Hyperplasie mit Atypien, welche mit einem Karzinomrisiko von circa 30% ein sehr großes Risiko der malignen Entartung aufweist [37]. Als Vorstufe der serösen Typ 2 Tumoren gilt das endometriale intraepitheliale Karzinom (EIC) [39]. Eine neuere Einteilung wurde von *The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network* vorgestellt. Diese unterscheidet die Karzinome auf Molekularebene. Bei der Untersuchung des Endometriumkarzinoms fielen deutlich vermehrte Mutationen bei einer während der DNA-Synthese beteiligten DNA-Polymerase ϵ auf. Dies führte zur Klassifikation des Karzinoms in vier Subtypen nach Art und Häufigkeit der Mutationen “*POLE* ultramutated, microsatellite instability hypermutated, copy number low, and copy number high“ [34]. Diese Einteilung wurde erst während Ende des Untersuchungszeitraums publiziert und wird im Folgenden daher nicht berücksichtigt.

1.2.2 Diagnostik

Erstes Symptom eines Endometriumkarzinoms ist typischerweise eine anormale vaginale Blutung [39]. Als ungewöhnlich gilt bei jüngeren Patientinnen eine auffallende Variation in Intensität und Frequenz der Menstruation oder eine neu auftretende Blutung bei postmenopausalen Frauen [16]. Nach Auftreten von anormalen Blutungen sollte eine weitere klinische Abklärung erfolgen, besonders wenn zusätzlich Risikofaktoren vorliegen (1.2.3). Zur klinischen Abklärung wird neben der körperlichen Untersuchung (bimanuell, rektovaginal, LK-Status, Mammalpalpation/inspektion) ein transvaginaler Ultraschall zur Beurteilung des Endometriums (Infiltrationstiefe, Angabe ap-Durchmesser Uterus, Endometriumdicke, Abrenzbarkeit, Dichte) durchgeführt. Bei postmenopausalen Patientinnen gilt laut AWMF Leitlinie eine Endometriumdicke von über 5mm als auffällig. Gleichzeitig kann sonographisch auf das Vorhandensein von weiteren Pathologien im Bereich des Uterus, der Tuben und Ovarien untersucht werden. Solange ein EC nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann, sollte eine Histologiegewinnung mit Hysteroskopie erfolgen. Mittel der Wahl ist hier eine fraktionierte

Kürettage (Ausschabung, Abrasio) [39]. Anhand des gewonnenen Gewebes kann ein Tumor genauer klassifiziert werden (siehe 1.2.5 Staging). Obwohl die gynäkologische Untersuchung relativ sicher ein Karzinom identifizieren kann, wird von einem flächendeckenden Screeningmittels transvaginalem Ultraschall oder Untersuchungen wie Tumormarkern oder Abrasio als Früherkennung abgeraten, da es sich als zu aufwändig gestaltet und keine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden konnte. Ausnahme bilden hierbei Patientinnen mit erhöhtem Risiko (s.u.) [23]. Nach Erstdiagnose (ED) werden Abdomensonographie sowie ein Röntgen des Thorax CT, oder MRT-Untersuchungen ergänzend eingesetzt, um Infiltrationen in umgebene Strukturen auszuschließen. Bei bereits fortgeschrittenen Tumoren sollte mit Hilfe einer Zystoskopie und Rektoskopie (ggf. Koloskopie) auch eine Blasen- und Rektuminfiltration ausgeschlossen werden. Zusätzlich können mittels CT und MRT Fernmetastasen in Abdomen, Becken und Lunge diagnostiziert werden [11, 14].

1.2.3 Risikofaktoren

Es gibt eine Vielzahl von Einflussfaktoren, welche die Ausbildung und die Progredienz des Endometriumkarzinoms beeinflussen. Weitere Risiko- und protektive Faktoren sind trotzdem immer noch Gegenstand der Forschung und werden weiterhin diskutiert [25]. Eine langfristige **Hormoneinwirkung** – besonders Östrogen – gilt insbesondere bei dem endometrioiden Endometriumkarzinom als relevant, hier spielen exogen zugeführten als auch körpereigen produzierten Hormone eine wichtige Rolle [39]. Erhöhte Östrogenspiegel sind sekundär auch mit anderen Krankheitsbildern wie die Adipositas (s.u) vergesellschaftet und machen diese damit zu Risikofaktoren [11]. Die **Adipositas** gilt wegen ihrer zunehmenden Häufigkeit in der Bevölkerung und dem mit einem erhöhten Anstieg der körpereigenen Östrogenproduktion als einer der wichtigsten Risikofaktoren [9, 31]. Es ist allerdings noch unklar, wie stark der Einfluss bei verschiedenen Ausprägungen des Übergewichtes auf den Tumor ist [11, 14]. Es wird vermutet, dass über die Hälfte der Tumorerkrankungen mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehen [49]. In dem Formenkreis des metabolischen Syndroms wozu die Adipositas gehört ist ebenso der **Diabetes mellitus** zu nennen, welcher zusätzlich mit Hyperglykämien und Hyperinsulinämien durch eine Stimulation des IGF-1 Rezeptors zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms führt [67]. **Verschiedene Tumore** wie beispielsweise Nebennierenadenome können durch Produktion von Östrogen und Anstieg der Hormonspiegel ebenfalls Risikofaktoren darstellen. Eine lange reproduktive Phase durch **frühe Menarche** und **späte Menopause** sowie **Kinderlosigkeit**, bringt durch eine erhöhte Anzahl an

Monatszyklen ebenfalls ein erhöhtes Risiko mit sich [17, 25]. Weiterhin nimmt das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken in **höherem Alter** zu [9]. Die Einnahme **östrogenhaltiger Medikamente**, zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie, erhöht durch langfristige exogene Erhöhung des Östrogenspiegels das Risiko. Dieser Effekt wird weiter gesteigert, wenn parallel zur Östrogeneinnahme kein Gestagen eingenommen wird [46]. Genauso gelten die Einnahme des selektiven Östrogenrezeptormodulatorens **Tamoxifen**, welches zur Therapie des Mamma-Karzinoms eingesetzt wird, sowie Clomifen, welches zum Beispiel zur Stimulation bei Kinderwunschpatientinnen verwendet wird, als zusätzlicher Risikofaktor [60]. Das **Polyzystische Ovarialsyndrom** (PCO-Syndrom) ist eine häufige weibliche Stoffwechselstörung, die unter anderem mit einer Erhöhung des Androgenspiegels einhergeht und ein bis zu dreifach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko aufweist. Die genauen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden [5, 26]. Das autosomal dominant vererbte **HNPCC Syndrom** (hereditary non-polyposis colon cancer; Lynch Syndrom) ist mit einer Vielzahl von Malignomen, so wie auch dem Endometriumkarzinom vergesellschaftet [43]. Man geht bei einer Patientin mit HNPCC Syndrom von einem 40-60% Lebenszeitrisko aus an einem EC zu erkranken, weshalb regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels transvaginalen Ultraschall oder eine präventive Hysterektomie (HE) diskutiert werden können [39]. Auch sind weitere **Mutationen** beispielsweise des *PTEN*, *PIK3CA*, K-Ras oder des β -Catenin Gens noch Gegenstand von zahlreichen Studien [14]. Ebenso hat die Familienanamnese einen Einfluss auf die Entstehung eines Karzinoms. Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in der **Familienanamnese** zeigen statistisch gesehen ein fast fünffach erhöhtes Risiko ebenfalls an diesem zu erkranken [25]. Genauso haben Patientinnen mit einem **Mammakarzinom** in der Vorgeschichte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [39]. Umstritten ist, welche Rolle das **Rauchen** bei der Entwicklung dieses Karzinoms spielt. Einige Studien gehen von einem protektiven Faktor aus, wobei andere diesen Zusammenhang in Ihren Studien nicht eindeutig nachweisen können oder sogar von einem schädlichen Aspekt ausgehen [20, 25, 39]. Auch der Einfluss der Ethnizität ist noch Teil der Forschung. Eine amerikanische Studie zeigte in der Therapie von EC ein insgesamt schlechteres Outcome von dunkelhäutigen Patientinnen im Gegensatz zum hellhäutigen Patientinnenkollektiv [2].

1.2.4 Protektive Faktoren

Einen positiven Einfluss auf die Ausbildung eines EC hat vor allem das Vermeiden der oben genannten Risikofaktoren. Weitere protektive Faktoren in Lifestyle und Ernährung sind noch

Teil der Forschung [55]. Es gibt Hinweise, dass die Therapie mit **Metformin** bei Diabetikerinnen einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung vom EC haben könnte [56]. Die lange Einnahme oraler **Kontrazeptiva**, besonders von **Progesteronmonopräparaten** gilt als protektiv [25, 66]. Regelmäßige **körperliche Belastung** senkt das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms [39]. Auch eine ausgewogene **mediterrane Ernährung**, reich an Antioxidantien und ungesättigten Fettsäuren, wirkt sich nach den Ergebnissen von *Filomeno et al.* positiv aus [19]. **Schwangerschaften** und Stillen senken ebenfalls das Erkrankungsrisiko [55]. Eine **Gewichtsabnahme** bewirkt ein Absinken des Östrogenspiegels [28] und gilt als protektiver Faktor [55].

1.2.5 Staging

Beim histologischen Nachweis eines Endometriumkarzinoms sollte neben der klinischen Untersuchung der Patientin ein weiterführendes operatives Staging durchgeführt werden. Die *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) hat 1988 neben der TNM-Klassifikation eine weiterführende Stadieneinteilung für das Endometriumkarzinom vorgestellt [16]. Das Staging beinhaltet in der Regel, neben der radiologischen Diagnostik (s.o.), auch nach Entscheidung zur Operationsfähigkeit bzw. Operabilität eine operative Exploration des Abdomens mit diagnostischer und therapeutischer Hysterektomie, Adnexektomie und Lymphonodektomie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (LK), sowie deren pathologische Begutachtung [39]. Bei fortgeschrittenen Tumoren sollten Harnstauung und Fernmetastasierung in Oberbauchorgane, sowie Invasion in Blase und Darm ausgeschlossen werden. Die Stadieneinteilung nach FIGO wurde zuletzt 2010 noch einmal überarbeitet und existiert seitdem in ihrer aktuellen Form (Tabelle 1). Das EC hat mit einer Überlebensrate von durchschnittlich 80% in allen Krebsstadien im Vergleich mit anderen Karzinomen eine relativ gute Prognose [3]. Bei Nachweis in einem frühen Stadium (FIGO 1a) ist sogar eine 5-Jahres-Überlebensrate bis fast 90% möglich [40].

Tabelle 1 FIGO/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms und der malignen Müller Mischtumoren (MMMT) nach Horn et al [21].

TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Beschreibung
T – Tumorstadium		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	^a	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ^b	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB ^b	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Cervix uteri, breitet sich aber nicht jenseits des Uterus aus ^b
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung, wie nachfolgend beschrieben
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa des Corpus uteri und/oder der Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) ^c
T3b	IIIB	Vaginalbefall und/oder Befall der Parametrien (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3c oder N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
T3c1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
T3c2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit/ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
T4	IV	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut ^{d,e}
N – Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in der Vagina, der Beckenserosa oder den Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen Lymphknoten und/oder Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als den paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

^a FIGO enthält nicht mehr länger das Stadium 0. ^b Infiltration lediglich der endozervikalen Drüsen sollte als Stadium I/T1 und nicht als Stadium II/T2 klassifiziert werden. ^c Eine positive peritoneale Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden. ^d Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. ^e Eine Invasion der Schleimhaut von Blase und/oder Rektum bedarf der Sicherung durch eine Biopsie.

1.3 Therapie des Endometriumkarzinoms

1.3.1 Übersicht

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms stützt sich im Wesentlichen auf vier Pfeiler:

- Operation
- endokrine Therapie
- Chemotherapie
- Strahlentherapie

Diese werden je nach Allgemeinzustand der Patientin, Stadium und Histologie des Tumors einzeln oder in Kombination angewendet [7].

1.3.2 Konservativ

Eine operative Sanierung eines Endometriumkarzinoms beinhaltet stadiumunabhängig immer eine Hysterektomie und verhindert damit die Möglichkeit zukünftig eine Schwangerschaft austragen zu können. Deshalb kann vor allem für Patientinnen, die noch vor ihrer Menopause stehen und einen Kinderwunsch haben, die Verzögerung der operativen Therapie eine fertilitätserhaltende Option sein. Auch eine Inoperabilität kann Grund für einen konservativen Therapieansatz sein. Mittel der Wahl zur Erhaltung der Fruchtbarkeit ist die hochdosierte endokrine Therapie mittels Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat oder Levonorgestrel-IUP [39]. Voraussetzungen für eine solche Behandlung sind: Der Tumor muss noch gut differenziert sein (cT1a; G1), mit Expression des Progesteronrezeptors und es darf keinerlei Hinweise auf Invasion in das Myometrium geben. Auch müssen verdächtige Lymphknoten paraaortal und pelvin beurteilt, sowie ein paralleles Auftreten eines Ovarialkarzinoms ausgeschlossen werden [13]. Für diese Therapie ist eine gute Compliance der Patientinnen essentiell, da ein hohes Rezidivrisiko von ca. 30% bei dieser Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen unerlässlich macht. Eine endokrine Behandlung sollte über 3-6 Monate erfolgen, bevor eine abschließende Befundkontrolle mittels transvaginalem Ultraschall, Hysteroskopie und Abrasio durchgeführt wird. Bei kompletter Remission des Tumors ist eine Schwangerschaft danach möglich. Nach abgeschlossener Familienplanung sollte eine Hysterektomie bedingt durch das hohe Rezidivrisiko allerdings trotzdem erfolgen [16]. Behandelt wird typischerweise mit synthetisch hergestellten Gestagenpräparaten wie Medroxyprogesteronacetat oder Megastrolacetat. [16]

1.3.3 Operativ

1.3.3.1 Übersicht

Wie bei fast allen Karzinomen beinhaltet eine suffiziente Therapie auch beim Endometriumkarzinom eine Operation, außer es besteht eine Inoperabilität [39]. Auch in der palliativen Situation kann ein operatives Tumordebulking zur Verbesserung der Prognose, besonders in Kombination mit anderen Therapien, mit sich bringen [39]. Zur Operation des EC gehören mindestens eine Hysterektomie und eine Entfernung der Adnexen. Zusätzlich sollten zur Risikostratifizierung die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten stadienabhängig entfernt werden (s.u) [16]. Bei Tumorstadien bis pT1b und ausreichender Differenzierung der Zellen (G1 oder G2) müssen nicht zwingend die Lymphknoten operativ entfernt werden [39]. Naheliegende Organe wie das Omentum majus, Vagina und/oder Darm müssen bei Tumorinfiltration eventuell mitentfernt werden. Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) bieten hierfür eine Leitlinie zur stadiengerechten Therapie, welche regelmäßig überarbeitet wird [39]. Es sollte beachtet werden, dass durch Entfernung der Eierstöcke prämenopausale Patientinnen in die Menopause versetzt werden und typische Beschwerden wie Hitzewallungen, Unruhen, Stimmungsschwankungen und Abnahme der Knochendichte auftreten können. Weitere Komplikationen können nach Operation eine iatrogene Verkürzung oder hormonelle Atrophie der Scheide sein. Durch eventuelle Lymphknotenexstirpationen besteht zusätzlich das Risiko von Lymphödemen und Lymphozelen [7]. Eine Zusammenfassung der Therapieempfehlung nach Leitlinie bieten die jährlichen Therapiestandards der Uniklinik Essen [58].

Tabelle 2 Therapiestandards (modifiziert) Kliniken Essen-Mitte (Stand 03/2018) [58]

FIGO Klassifikation	Primärtherapie/ Operation
FIGO I	Laparoskopische HE (<i>Typ A nach Querleu/Morrow*</i>) + Adnexe bds., Zytologie <ul style="list-style-type: none">• LK-Staging• Omentektomie bei seröser Histologie• ggf. Ovarerhalt bei prämenopausalen Patientinnen mit IA, G1, endometrioid
FIGO II	Laparoskopische HE (<i>Typ A nach Querleu/Morrow</i>), Adnexe bds., Zytologie <ul style="list-style-type: none">• Omentektomie bei seröser Histologie

	<ul style="list-style-type: none"> • Staging-LNE
FIGO III	<p>HE, Adnexe bds., Zyto, pelvine und para-aortale LNE mit Ziel der Komplettresektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • z.B. Deperitonealisierung des Beckens bei peritonealem Befall, (partieller) Kolpektomie bei Vaginalbefall, oder HE (<i>Typ C nach Q/M</i>) bei Parametrienbefall, Omentektomie (serös?) <p>Zugangsweg: LS oder Endoskopisch (in Abhängigkeit von Befund, ggfs Konversion intra- OP)</p>
FIGO IV A (<i>Einzelfallentscheidung</i>)	<p>Vordere u./o. hintere Exenteration <i>oder</i> Supportive OP (Harn u.o. Stuhlableitung)</p>
FIGO IV B (<i>Einzelfallentscheidung/</i> <i>OP = Ausnahme</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Palliative OP • ggf. Debulking analog zum Ovarialkarzinom bei Option der Komplettresektion
Inoperabilität	<p>Primäre Strahlentherapie und/oder Systemtherapie (z.B. Chemo-/ endokrine Therapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • (<i>Indikation in Abhängigkeit der Tumorausbreitung</i>)

*Querleu-Morrow classification = Einteilung in vier verschiedene radikale HE

Bereits in den 50er Jahren wurden mit weiterentwickelten Operations- und Anästhesieverfahren sowie dem möglichen Einsatz von Antibiotika erfolgreich zahlreiche Hysterektomien durchgeführt. Zu dieser Zeit waren vor allem zwei Operationsmethoden etabliert.

- die abdominale Hysterektomie und
- die vaginale Hysterektomie

Diese Operationsmethoden waren lange Zeit der Standard, bis 1988 Harry Reich erstmals ein neuer Eingriff gelang.

- die Totale Laparoskopische Hysterektomie (TLH)

Diese Operationsmethode wurde anfangs wegen vieler Komplikationen noch zögerlich eingesetzt, ist mittlerweile aber Methode der Wahl. Außer diesen drei Zugängen haben sich noch verschiedene Varianten und Mischformen entwickelt.

- LAVH (laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie) und die
- LASH (laparoskopisch suprazervikalen Hysterektomie) [22].

Präoperativ ist gründlich abzuwägen ob ein abdominaler, vaginaler oder laparoskopischer Zugang zu wählen ist, weil jeder eigene Vor- und Nachteile hat [51]. Welche Operationstechnik gewählt wird hängt vor allem von folgenden Faktoren ab:

- prinzipielle Vor- und Nachteile der Operationsverfahren
- Größe und Beweglichkeit (vertikal und horizontal) der Gebärmutter
- lokale Operationsbedingungen, wie z.B. die anatomischen Verhältnisse
- vorangegangene gynäkologische Operationen
- Begleiterkrankungen
- Erfahrung des Operateurs [12]

1.3.3.2 Laparotomie

Beim Endometriumkarzinom galt lange Zeit die abdominale Hysterektomie als die klassische Operationsmethode. Mittlerweile werden immer mehr auch minimal invasive Techniken akzeptiert [14]. Bei der abdominalen Hysterektomie wird der Uterus über einen Unterbauchschnitt entfernt. Die abdominale Hysterektomie kann als totale sowie unter Belassen der Zervix als subtotale Hysterektomie durchgeführt werden, wobei vorwiegend die totale Hysterektomie bei Malignität angewendet wird. Vorteile beim Belassen der Zervix sind weniger Komplikationen an Blase, Ureter und Rektum. Allerdings ist zu beachten, dass die offene Hysterektomie, im Gegensatz zu den minimalinvasiven Verfahren, die längste Rekonvaleszenzphase und Hospitalisation sowie die höchsten postoperativen Komplikationsraten (8,9%) mit sich bringt[51]. Durch den Bauchschnitt bietet diese Technik zusätzlich ein schlechteres kosmetisches Ergebnis [12].

1.3.3.3 Vaginale Hysterektomie

Die vaginale Hysterektomie gehört seit langer Zeit zu den Standardoperationen in der Gynäkologie und kann einzeln oder in Kombination mit anderen Eingriffen wie z.B einer Adnexextirpation durchgeführt werden. Es gibt verschiedene Abwandlungen der klassischen vaginalen Hysterektomie. Es ist beispielsweise möglich den vaginalen Zugang zusätzlich durch eine Laparoskopie zu einer LAVH (Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie) zu erweitern (1.3.3.5.). So können vaginal schwer durchführbare Operationsschritte beispielsweise im Bereich der Adnexen laparoskopisch erfolgen [51]. Briese et al. teilt zur Durchführung einer klassischen vaginalen Hysterektomie die Prozedur in 14 Schritte ein:

Tabelle 3 Vaginale Hysterektomie nach Briese et al [9; [12]]

- Zweizeitige Durchtrennung der Vaginalhaut und Vaginalfaszie
- Umschneidung der Portio
- Eröffnung des Spatium vesicocervicale nach Durchtrennung des Lig. supravaginale
- Eröffnung der Excavatio rectouterina (Douglas-Raum)
- Durchtrennung der Ligg. sacrouterina
- Absetzen der Uterinargefäßbündel
- Durchtrennung der Plica vesicouterina peritonei
- Absetzen der Parametrien einschließlich der Ligg. rotunda
- Durchtrennung der Ligg. rotunda
- „Stürzen“ des Uterus
- Absetzen der Adnexe
- Verschluss des Peritoneums („hohe“ zirkuläre Peritonealisierung)
- Vereinigung der Ligg. sacrouterina im Bereich des hinteren Scheidengewölbes
- Verschluss der Vagina

Eine systematische Cochrane Review gibt an, dass in einem Vergleich von 47 Studien mit 5102 Patientinnen die Rekonvaleszenzzeit der vaginalen Hysterektomie als kürzeste anzusehen ist [1]. Durch das Fehlen einer äußeren Narbe bietet diese Operation vor allem im Gegensatz zur Laparotomie einen großen kosmetischen Vorteil [12]. Gleichzeitig gilt diese Methode als risikoarm, da durch den fehlenden Bauchschnitt die Gefahr für Komplikationen wie Peritonitis, Ileitis oder Verwachsungen im Abdomen verringert werden [45]. Der rein vaginale Zugang bietet allerdings einen eingeschränkten Zugang zu den Adnexen und keine Möglichkeit der Lymphonodektomie, und wird in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung des EC nicht als primäre Operationsmethode empfohlen [39, 51].

1.3.3.4 Totale laparoskopische Hysterektomie (TLH)

Die traditionelle Operationsmethode bei einem Endometriumkarzinom war lange Zeit die Laparotomie. Mittlerweile haben sich minimal invasive Techniken etabliert. Besonders die rein laparoskopische Hysterektomie (TLH) findet in der Therapie des Endometriumkarzinoms immer größere Bedeutung. Die TLH hat mit etwa 7% ein ähnliches perioperatives Risiko wie eine Laparotomie, bietet darüber hinaus aber einige Vorteile. Die Patientinnen haben einen

kürzeren Krankenhausaufenthalt und benötigen weniger Schmerzmedikation. Auch sind insgesamt weniger Komplikationen und postoperativ eine bessere Lebensqualität zu beobachten. Seit 2002 nimmt zusätzlich der Einsatz von Roboter assistierten Laparoskopietechniken zu. In Studien wird eine mögliche Reduktion des perioperativen Risikos im Vergleich zur Laparotomie von über 50 Prozent angegeben [14]. Die laparoskopische Technik entspricht bis auf wenige Änderungen noch der ursprünglichen, welche von H. Reich beschrieben wurde (Tabelle 4):

Tabelle 4 Totale laparoskopische Hysterektomie nach H. Reich [32, 43; 46]

- Inzisionen (inklusive der umbilicalen werden drei und mehr Einstichstellen benutzt)
- Präparation (anteriore, posteriore und laterale Manipulation zur Visualisierung)
- Exploration (Begutachtung des oberen Abdomens und der Appendix)
- Retroperitoneale Dissektion (Eröffnung des Peritoneums, Aufsuchen der uterinen Gefäße und Ureteren)
- (Optional) Dissektion des Ureters
- Mobilisation der Harnblase
- Freilegung der oberen uterine Blutversorgung (Utero-ovarielles Ligament/Salpinx/Ovarien)
- Ligierung der uterinen Blutgefäße
- Trennung der cervicovaginalen Anhangsgebilde und Absetzen des Uterus
- Entfernung des Uterus durch die Scheide
- Morcellation (transvaginale oder laparoskopische Zerkleinerung des Uterus und Entfernung: bei Karzinomen wenn möglich vermeiden oder in speziellen Bergungssäcken durchführen [64])
- Laparoskopischer Verschluss der vaginalen Manschette
- Hautverschluss (Verschluss der Inzisionen)

1.3.3.5 Weitere Operationsmethoden

Unter **LASH (laparoskopische suprazervikale Hysterektomie)** versteht man eine laparoskopische Operationstechnik bei der die Zervix belassen wird. Die LASH findet in der Therapie des Endometriumkarzinoms kaum Anwendung, weil eine vollständige Uterusexstirpation angestrebt wird. Deshalb wird im Folgenden nicht weiter auf diese Technik eingegangen [4].

Die LAVH (laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie) ist eine Kombination aus laparoskopischer und vaginaler Hysterektomie und soll eine Laparotomie verhindern, wenn ein alleiniger vaginaler Zugang nicht ausreichend ist. Die Operation beginnt mit einer Laparoskopie und wird vaginal weitergeführt [65]. Dies bringt eine große Flexibilität in den Operationsmöglichkeiten mit sich, erhöht aber im Vergleich die Operationsdauer durch Wechsel der Zugangswege mit komplexer Instrumentierung [51].

Tabelle 5 Vorteile und Nachteile der verschiedenen Hysterektomietechnikennach A. Müller et al. (übersetzt) [32]

Hysterektomietechnik	Vorteile	Nachteile
Abdominale Hysterektomie	Gute Übersicht, auch bei großem Uterus	Längste Hospitalisationsdauer, höchste postoperative Komplikationsrate, längste Erholungsphase
Vaginale Hysterektomie	Kürzeste Operationszeit, kürzeste Erholungszeit	Eingeschränkt durch Uterusgröße und vorherigen Operationen, erhöhter Blutverlust, eingeschränkte Zugang zu Adnexen und Lymphknoten
LAVH	Auch bei großem Uterus und vorherigen Operationen möglich, kombinierbar mit anderen operativen Eingriffen (z.B. Prolaps und Inkontinenzchirurgie)	Lange Operationsdauer und komplexe Instrumentierung durch Wechsel der Zugangswege
TLH	Wenig Blutverlust, kurze Aufenthaltsdauer	Bisher keine

1.3.4 Adjuvante Therapien

Ergänzend zur operativen Versorgung hat sich auch bei der Behandlung des Endometriumkarzinoms eine stadienabhängige adjuvante Therapie etabliert. Im Gegensatz zur postoperativen Radio- und Chemotherapie wird die endokrine Therapie in der adjuvanten Therapie in der Regel nicht eingesetzt [39]. Laut Leitlinie der AWMF ist bei einem

Endometriumkarzinom welches das Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides EC (Typ I) nicht überschreitet keine adjuvante Therapie erforderlich [39].

1.3.4.1 Radiotherapie

Als primäre Therapie sollte die Strahlentherapie nur bei Inoperabilität der Patientinnen eingesetzt werden [39]. Eine wichtige Funktion hat sie allerdings in der adjuvanten Therapie. Beim EC besteht die Gefahr für ein Rezidiv der Scheidenmanschette. Studien zeigen, dass bereits ab einem FIGO-Stadium I oder II mit einer Myometriuminfiltration von über 50% oder fortgeschrittenen Stadien eine Bestrahlung das Rezidivrisiko an der Vagina signifikant senkt. Bei Stadium III mit über 50% Myometriumbeteiligung oder Befall der Zervix sollte ebenfalls pelvin bestrahlt werden um Beckenmetastasen zu verhindern. Sobald Lymphknoten oder Nachbarstrukturen (Vagina, Blase usw.) befallen sind, ist es wichtig ein multimodales Vorgehen zu wählen. Kombinationen aus Tele- und Brachytherapie und/oder Chemotherapie können eingesetzt werden. Typische Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Zystitis, Proktitis, Enteritis und vaginale Trockenheit [36, 39, 39].

1.3.4.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird vor allem in fortgeschrittenen Stadien des Endometriumkarzinoms eingesetzt und kann als Alternative oder in Kombination zur Strahlentherapie eingesetzt werden. Die adjuvante Chemotherapie kann besonders bei High-Risk Karzinomen mit Fernmetastasenrisiko das Gesamtüberleben deutlich erhöhen [39]. Es wird eine relative Risikoreduktion am EC zu versterben von bis zu 25% beschrieben[35]. Häufig wird Paclitaxel mit einem Platinpräparat kombiniert [33].

1.3.4.3 Endokrine Therapie

Als adjuvante Therapie haben endokrine Behandlungen bisher keinen Nutzen gezeigt. Hormone werden vorwiegend als konservativer Ansatz (siehe 1.3.2) oder in der palliativen Situation genutzt. Wenn eine Operation oder Strahlentherapie bei Rezidiven oder nach Metastasierung nicht mehr möglich ist, können bei progesteronrezeptorpositiven Karzinomen oder asymptomatischen Metastasen Hormontherapien eingesetzt werden [39]. Als Medikamente werden Gestagene oder der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen eingesetzt [39].

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation wurden die folgenden Fragestellungen schwerpunktmäßig bearbeitet:

- Sind im Zeitraum von 1998-2014 an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Kiel Veränderungen der Tumorstadien oder der Pathologie bei Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms zu beobachten?
- Gibt es Veränderungen in der Patientinnenkohorte bezüglich der Risiko- und protektiven Faktoren sowie anderer Parameter?
- Wie hat sich die Therapie des Endometriumkarzinoms in den Jahren 1998-2014 am UKSH, Campus Kiel entwickelt?
- Wie ist das Outcome der Patientinnen gemessen am histopathologischen Resektions-Status (R-Status) bezüglich des postoperativen Gesamtüberlebens und Rezidivraten im Follow-Up?

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Alle Patientinnen bei denen im Zeitraum von 1998-2014 die Erstdiagnose eines Endometriumkarzinoms gestellt und welche in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, behandelt worden waren, wurden retrospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. In den meisten Fällen ist die Erstdiagnosen eines EC im Uniklinikum Schleswig-Holstein in Kiel gestellt worden. Auswärtige Erstdiagnosen sind nur eingeschlossen worden, wenn die Patientinnen im Rahmen der Therapie oder Nachbehandlung zum Uniklinikum wechselten und eine genaue Dokumentation über Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie Operationen und die Histologie bekannt waren. Für die Datenerfassung wurden im elektronischen Datenarchiv der Uniklinik alle Patientinnen gesammelt, welche von 1998-2014 mittels Abrasio oder Hysterektomie operativ versorgt wurden. Von diesen Patientinnen wurden alle bei denen histologisch ein Endometriumkarzinom nachgewiesen werden konnte in die Studie einbezogen. Der Tag der operativen histologischen Sicherung ist im Folgenden als Datum der Erstdiagnose definiert worden. Einschlusskriterium für die Patientinnen ist ein eindeutiger Ursprung des Karzinoms im Endometrium. Unklare Tumore, beispielsweise bei gleichzeitigem Vorliegen von Ovarialkarzinomen oder undifferenzierte Karzinome unklaren Ursprungs, sind ausgeschlossen worden. Die weiteren für die Studie gesammelten patientenspezifischen Daten waren als digitale oder analoge Akte im Uniklinikum archiviert. Die Auswertung erfolgte manuell.

2.1.1 Patientin bei Aufnahme

Zur komplettierenden Analyse wurden einige Daten ausgewertet, die schon vor der beweisenden Pathologie aufgenommen wurden. Vor allem die Frage ob auffällige Blutungen vorlagen, weil dies als häufigster Konsultationsgrund eines Gynäkologen gilt. Desweiteren wurden das Alter und der Menopausenstatus der Patientinnen erfasst und die hysteroskopische Einschätzung zur Auffälligkeit des Endometriums dokumentiert, um die Relevanz und die Entwicklung dieser Untersuchung im UKSH beurteilen zu können.

2.1.2 Spezifische Patientinnendaten

Weitere Daten über die Patientinnen bei Erstdiagnose wurden erhoben, um eventuelle Entwicklungen im Patientinnenkollektiv zu beurteilen. Dabei wurden drei Risikofaktoren ausgewählt, die im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms stehen:

- Diabetes mellitus
- BMI (Gewicht/Größe²)
- Weitere Malignome

2.2 Klinik des Karzinoms

Ein Hauptaugenmerk liegt auf der Untersuchung von Veränderungen in der Histologie und den Tumorstadien des Endometriumkarzinoms zum Diagnosezeitpunkt während des Untersuchungszeitraums. Histologisch wurde zwischen dem endometrioiden, serösen und klarzelligem Endometriumkarzinom unterschieden. Nicht mehr eindeutig differenzierbare Tumore, sowie alle Müller-Misch-Tumoren wurden in der Kategorie „andere“ zusammengefasst. Die Tumorstadien wurden durch die in den Leitlinien der Onkologie empfohlenen TNM-Klassifikationen (1-4) sowie den klinischen Einteilungen nach FIGO (I-IV) erfasst [39]. Die FIGO Klassifikation wurde im Jahre 2010 aktualisiert, als besonders relevant ist hierbei der Wegfall des Stadiums IC zu nennen. Die Infiltration von mindestens der Hälfte des Myometriums entspricht in der aktuellen Klassifikation FIGO IB [16]. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich weit über den Aktualisierungszeitraum. In der Datenerhebung wurde die alte Version bis 2009 und ab 2010 die aktuelle Version verwendet.

Tabelle 6 Vergleich FIGO-Klassifikationen [64]

Vergleich der FIGO-Klassifikationen (www.bgcs.org.uk)

Neu	FIGO	Alt
Tumor begrenzt auf das Corpus uteri	I	Tumor begrenzt auf das Corpus uteri
keine oder weniger als die Hälfte Myometriuminfiltration	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium
die Hälfte oder mehr Myometriuminfiltration	IB	weniger als die Hälfte Myometriuminfiltration
—	IC	die Hälfte oder mehr Myometriuminfiltration
Invasion Zervixstroma, keine Ausbreitung jenseits des Uterus* ¹	II	Zervixinfiltration, keine Ausbreitung jenseits des Uterus
—	IIA	nur endozervikaler Drüsenbefall
—	IIB	Zervixstromainvasion

lokale u./o. regionäre Ausbreitung	III	lokale u./o. regionäre Ausbreitung
Serosabefall u./o. Adnexbefall ^{*2}	IIIA	Befall Serosa u./o. Adnexe u./o. Tumorzellen in Aszites/ Peritoneallavage
Vaginalbefall u./o. Parametrium-beteiligung	IIIB	Vaginalbefall
Lymphknotenbefall pelvin u./o. paraaortal	IIIC	Lymphknotenbefall pelvin u./o. paraaortal
positive pelvine Lymphknoten	IIIC1	—
positive paraaortale Lymphknoten mit oder ohne positive pelvine Lymphknoten	IIIC2	—
Infiltration Blasen- u./o. Rektumschleimhaut	IVA	Infiltration Blasen- u./o. Rektumschleimhaut
Fernmetastasen	IVB	Fernmetastasen

*1 nur endozervikaler Drüsenbefall zählt zu FIGO I

*2 positive Zytologie sollte separat notiert werden, ohne das Stadium zu verändern

2.3 Therapie

Ein weiterer Beobachtungsfokus liegt in der Operationstechnik zur Behandlung des Karzinoms. Grundsätzlich wurden drei verschiedene Techniken im Uniklinikum angewandt. Die abdominale, die vaginale Hysterektomie, sowie die TLH. Diese Methoden wurden stadiengerecht in Kombination mit einer Adnektomie sowie ggf. Omentektomie durchgeführt. Einzeln wurde eine eventuelle Entfernung von Lymphknoten betrachtet. Die weiterführenden Therapien (Radio-/Chemo-/endokrine Therapie) wurden ebenfalls mit ausgewertet, sofern sie zur Anwendung kamen. Als ein weiterer Indikator für die Behandlung wurde die stationäre Aufenthaltsdauer bemessen.

2.4 Outcome

In die Kategorie Outcome wurden im Folgenden das Gesamtüberleben, das Rezidiv-freie Überleben sowie der Resektions-Status (R-Status) eingefasst. Der R-Status (residual after treatment) soll hier als Identifikator für den Erfolg der Operation stehen und ist prognostisch relevant für das Gesamtüberleben. Nach der Behandlung des Endometriumkarzinoms im Uniklinikum wurden regelmäßig im Rahmen der Zertifizierung die ambulant weiterbetreuenden Ärzte kontaktiert. Die relevanten, abgefragten Fakten sind das Patientinnenüberleben und Hinweise auf Lokalrezidive oder Metastasen. Das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben wurden für die Studie ab Zeitpunkt der Erstdiagnose gemessen. Bei der Überlebensanalyse wurden Patientinnen bis zum letzten bekannten

Arztkontakt erfasst. Für die Rezidivfreiheit wurde der letzte dokumentierte Arztkontakt ohne bekanntes Rezidiv als Endpunkt gesehen. Die Zeitspannen wurden in Monaten angegeben. Die Patientinnen, deren Karzinom nicht vollständig reseziert werden konnte (R1 oder R2) wurden beim rezidivfreien Überleben nach null Monaten zensiert. Ebenso die Patientinnen, bei denen kein Arztkontakt nach Therapie bekannt ist.

2.5 Studiendesign

Die Dissertation hat ein retrospektives Studiendesign und betrachtet ein Kollektiv von 1998-2014. Im Rahmen der Statistik wurde das Kollektiv in der zeitlichen Entwicklung, sowie im Gesamtquerschnitt analysiert. Der Hauptteil der Dissertation beschäftigt sich mit den Veränderungen von 1998-2014. Hierfür wurde der Beobachtungszeitraum in vier Zeitintervalle (1998-2000; 2001-2005; 2006-2010; 2011-2014) unterteilt und diese miteinander verglichen. Besonders Unterschiede des Tumors bei Erstdiagnose, Entwicklung von Therapiekonzepten, sowie deren Einfluss auf das Outcome wurden untersucht. Gleichzeitig wurde zur besseren Einschätzung der Kohorte die Entwicklung von patientinnenspezifischen Parametern unter Berücksichtigung ausgewählter Risikofaktoren untersucht. Bei der Intervallauswahl wurde der letzte Zeitraum mit dem Jahr der ersten bekannten TLH begonnen.

2.6 Statistische Analyse

Für eine deskriptive Beurteilung von Häufigkeiten, Schwerpunktverteilung und Spannweiten spezifischer patientenbezogener Daten der Kohorte wurden statistische Mittel wie Mittelwert, Median, Maximum und Minimum angewendet. Diese wurden für die meisten Auswertungen des allgemeinen Patientinnenkollektivs (3.1), der Pathologie des Endometriumkarzinoms (3.2), der Therapieverfahren (3.3), sowie der spezifischen Patientinnendaten (3.4) genutzt. Für eine vergleichende Analyse der Veränderungen der Daten im Zeitverlauf fanden der Chi-Quadrat-Test, die Likelihood-Ratio, der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-Test Anwendung. Das Follow Up der Patientinnen mit Fokus auf Dauer und Häufigkeitsverteilung von Gesamtüberleben und Rezidiv-freiem Überleben wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt. Hierbei galt jeweils der Erstdiagnosezeitpunkt als Ausgangswert und der Sterbezeitpunkt bzw. Erstdiagnose eines Lokalrezidivs als Zensurpunkt. Falls dies nicht bekannt war, zählt hierfür der letzte bekannte Arztkontakt. Für die Datenanalyse wurde die

Statistiksoftware SPSS benutzt. Die Ergebnisse wurden auf zwei Stellen hinter dem Komma gerundet. Die ausgewerteten Daten wurden bei einem *probability-value* (p-Wert) \leq des Irrtumsniveaus 0,05 als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnenkollektiv

Die Erhebung ergab ein Kollektiv von 303 Patientinnen, die zwischen 1998 und 2014 die Erstdiagnose eines EC erhielten. Die eingeschlossenen 17 Jahre wurden in 4 etwa gleich große Zeiträume aufgeteilt. So ergeben sich mit den hier gewählten Zeitspannen drei, fünf, fünf und vier Jahre. Abhängig von der Vollständigkeit und Auswertbarkeit der zu untersuchenden Daten, enthalten die Zeiträume maximal 55, 76, 99 und 73 Patientinnen mit erstdiagnostiziertem Endometriumkarzinom. Pro Jahr sind dies durchschnittlich 17,8 Patientinnen von minimal 11 bis maximal 25 Patientinnen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Teilnehmerinnen/Jahr 1998-2014

Jahr	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl	20	18	17	20	11	14	17	14	18
Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Gesamt
Anzahl	17	22	21	21	25	17	18	13	303

3.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Die Patientinnen waren bei ED durchschnittlich 66,66 Jahre alt. Eine Untersuchung der Altersstruktur von allen 303 Patientinnen zeigte, dass 72,6% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose über 60 Jahre alt und davon 44,2% mindestens 70 Jahre alt waren. Von diesen waren bei Erstdiagnose 57,9% über 65 Jahre alt. Weniger als ein Drittel (27,4%) waren jünger als 60 Jahre. Während im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2000 nur 18,2% der Patientinnen unter 60 Jahre alt waren, blieb der prozentuale Anteil über den restlichen Zeitraum relativ konstant bei 30%. Im selben Zeitraum wurden daher prozentual mehr Patientinnen im Alter von 60-69 Jahren erstdiagnostiziert. Eine Statistische Analyse stellte keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Daten fest. (Tabelle 8)

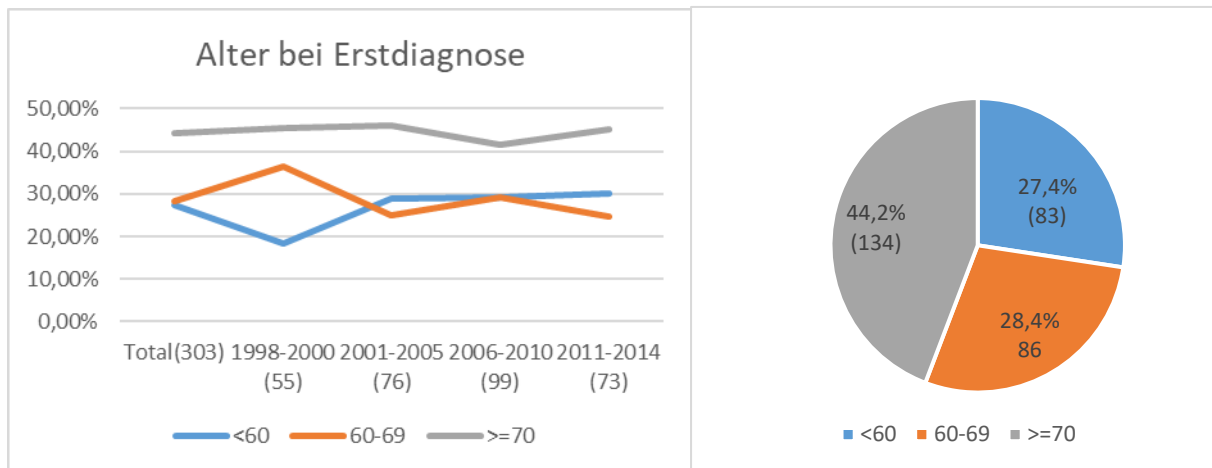
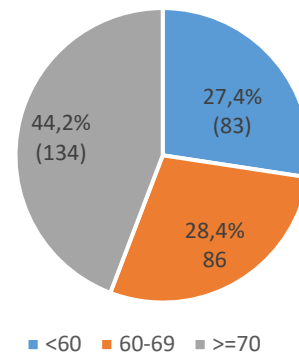


Abbildung 1 Alter bei ED (Zeitraum)

Abbildung 2 Alter bei ED (Gesamt)



3.1.2 BMI

Übergewicht gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Für die Studie gab es 278 verwertbare Patientinnendaten für Größe und Gewicht. Bei Untersuchung der Teilnehmerinnen auf ihren BMI in die Kategorien normal (<25kg/m²), Übergewicht (25-30kg/m²), Adipositas (30-40kg/m²) und schwere Adipositas (>40kg/m²), hatten zwei Drittel (67,2%) der Patientinnen einen BMI von über 25kg/m². 29,1% der Kohorte über 30kg/m² und 9% sogar 40kg/m² oder höher. Im Zeitverlauf ist keine lineare Entwicklung zu erkennen. Die meisten normalgewichtigen Patientinnen waren 2001-2005 zu finden. Die wenigsten 1998-2000. Das Übergewicht hat von 1998-2014 konstant von 39,6% auf 24,6% abgenommen. Die Adipositas hat allerdings im Zeitraum 2011-2014 einen erhöhten Wert. Statistisch zeigte sich keine signifikante Zu- oder Abnahme des BMI im Beobachtungszeitraum (Tabelle 9)

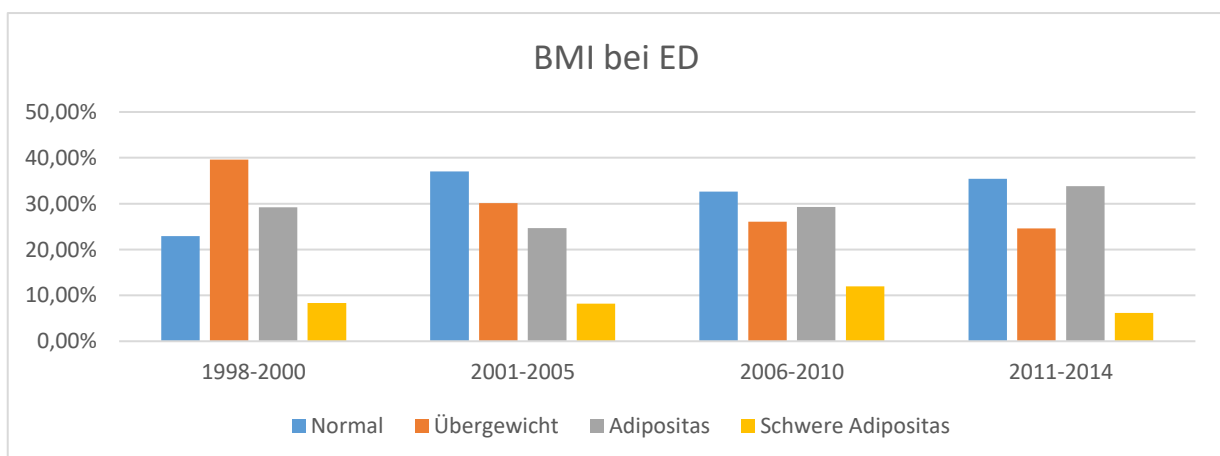


Abbildung 3 BMI bei ED

3.1.3 Diabetes mellitus

Als weiteren Risikofaktor wurde die Anzahl der Diabetesfälle der Kohorte untersucht. Durchschnittlich 17,7% der Patientinnen hatten bei Erstdiagnose einen Diabetes mellitus. In der Dissertation wurde nicht zwischen Diabetes Typ 1 und 2 unterschieden. Im Vergleich gab das RKI für den Zeitraum von 2008-2001 in der DEGS1 (Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) für Frauen im Alter von 60-69 Jahren eine Prävalenz von 10,7% für eine Diabeteserkrankung an [27]. Vom Zeitraum 1998-2000 bis 2011-2010 sind die Prozentzahlen von 16% kontinuierlich pro Zeitintervall auf 19,2% leicht angestiegen. Bei dieser Fallzahl ergibt sich hierfür aber keine Signifikanz (Tabelle 10).

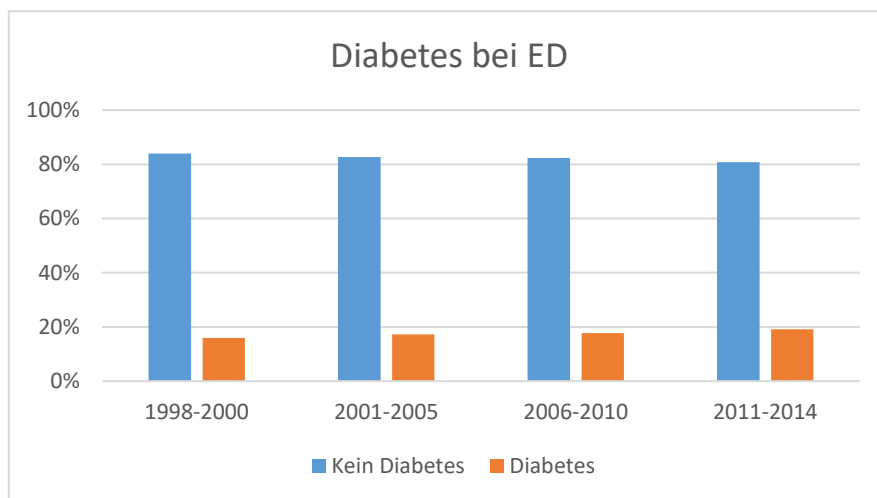


Abbildung 4 Diabetes bei ED

3.1.4 Anomale Blutungen

Ein großer Teil der Patientinnen stellte sich auf Grund von Unregelmäßigkeiten der Periodenblutung ärztlich vor. 70,04% hatten entweder eine Blutung nach Beginn der Menopause oder eine prämenopausale Blutung, welche als ungewöhnlich empfunden wurde. Weniger als ein Drittel (29,6%) der Karzinome wurde aus anderen Gründen diagnostiziert. Hier wurden geplante Vorsorgeuntersuchung, andere aufgefallene Symptome oder Zufallsbefunde angegeben. Im Zeitraum von 1998-2014 schwanken die Werte der auffälligen Blutungen bei Erstdiagnose von einem Maximum von 77,8% im Zeitraum 1998-2000 und einem Minimum von 64,8% in den Jahren 2001-2005. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den verschiedenen Zeiträumen. Über 90% der Patientinnen waren bei Erstdiagnose bereits in der Menopause. Nur 9,9% der Tumoren wurden vor Sistieren der Regelblutung entdeckt. Die Werte schwanken in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen nicht signifikant ($p \sim 0,42$; Tabelle 11)

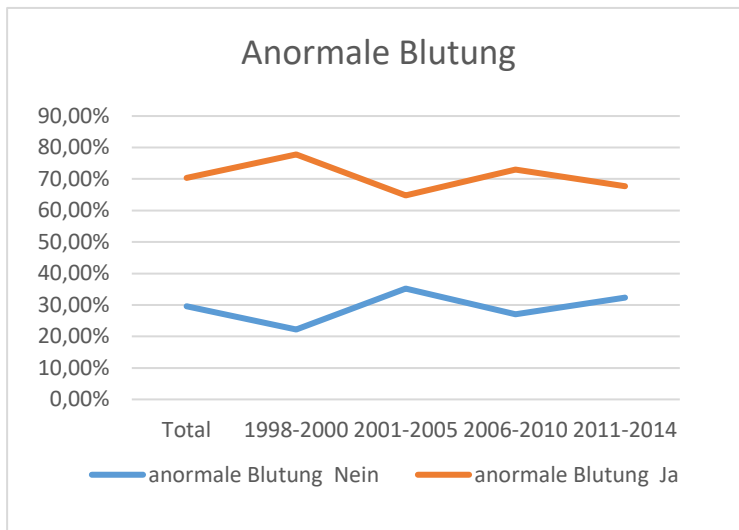


Abbildung 5 Anormale Blutung (Zeitraum)

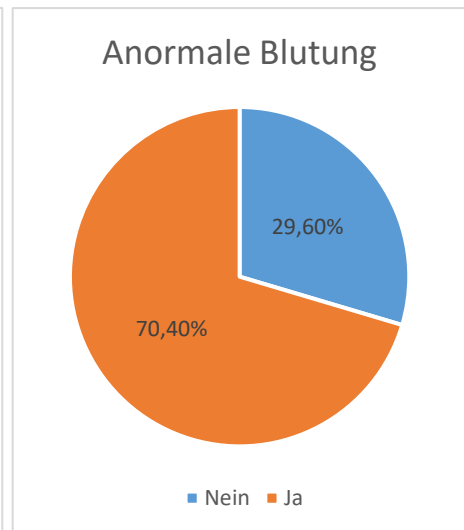


Abbildung 6 Anormale Blutung (Gesamt)

3.1.5 Suspektes Endometrium

Bei im Schnitt 79,6% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom fiel bereits vor der Erstdiagnose ein suspektes Endometrium auf. 20,04% hatten ein Karzinom, ohne dass bei der gynäkologischen Untersuchung etwas Suspektes auffiel. Während 1998-2000 nur bei 73,3% Auffälligkeiten entdeckt wurden, erhöhte sich der Wert bis zum Zeitraum 2011-2014 auf einen Höchstwert von 85,7%. Diese Entwicklung ist nicht durchgehend linear. 2001-2005 wurden mit 80,8 Prozent etwa 3% der Patientinnen mehr als 2006-2010 mit 77,5% als auffällig bewertet. Die Änderungen zeigten auch keine Signifikanz in der statistischen Analyse (Tabelle 12).

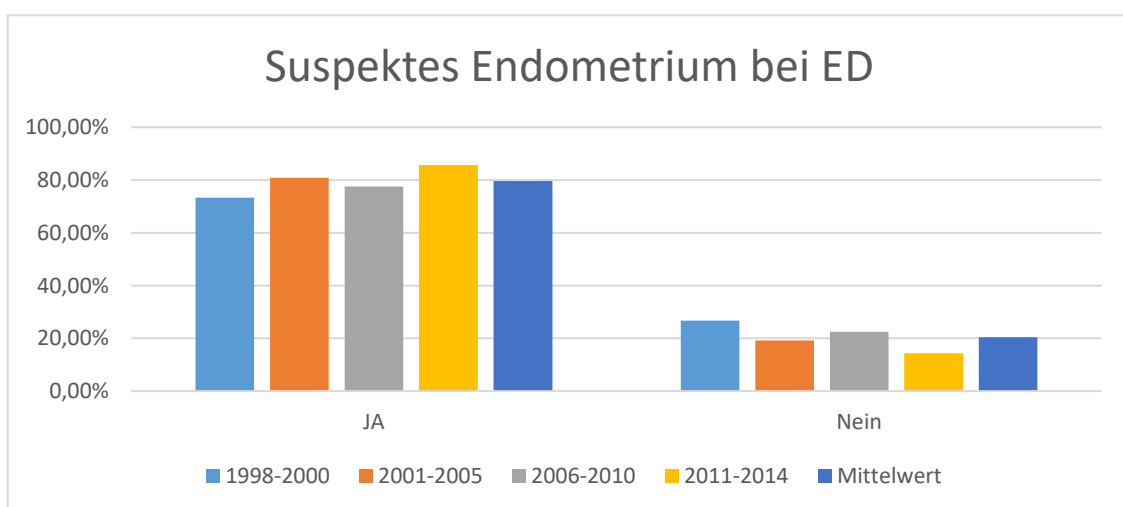


Abbildung 7 Suspektes Endometrium bei ED

3.1.6 Weitere Karzinome

Von 295 auswertbaren Patientinnendaten hatten 76,6% im Beobachtungszeitraum außer des Endometriumkarzinoms keine weiteren bekannten Malignome. 14,2% der Patientinnen hatten bereits ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte, oder entwickelten es im Zeitraum von 1998-2014. Bei 9,2% waren es andere Tumore, beispielsweise andere gynäkologische oder gastrointestinale Karzinome. In der Auswertung wurden Mammakarzinome unabhängig von den anderen Tumoren erfasst. Es ist also möglich, dass Patientinnen 3 Malignome parallel hatten. 1998-2000 ist der Wert der Patientinnen ohne ein weiteres Malignom mit 69,2% deutlich geringer und steigt bis zum Intervall 2006-2010 auf ein Maximum von 79,6%. 2011-2014 bleibt dies mit 78,6% etwa bestehen. Die Statistik zeigt hierfür allerdings keine Signifikanz (Tabelle 13).

3.2 Pathologie des Endometriumkarzinoms

3.2.1 Histologie

Bei Erstdiagnose wurde bei allen Patientinnen der Subtyp des Karzinoms bestimmt. Die Histologie ergab bei der deutlichen Mehrheit von 256 der 303 bestimmten Patientinnen ein endometrioides Karzinom (84,5%). Mit nur 11 Fällen und 3,6% war der geringste Teil klarzellig. Bei etwa doppelt so vielen Patientinnen wurde ein seröses Endometriumkarzinom diagnostiziert. Die übrigen 4,3% der Fälle, welche als „andere“ bezeichnet wurden, beinhalten neben dem Müller-Misch-Karzinom alle Fälle, bei denen ein Endometriumkarzinom eindeutig nachgewiesen wurde, aber es histologisch nicht eindeutig einem Subtyp zugeordnet werden konnte. Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich eine relative Konstanz in der Diagnosehäufigkeit der verschiedenen Typen, so dass keine signifikanten Veränderungen über die Zeitintervalle festgestellt werden konnten (Tabelle 14).

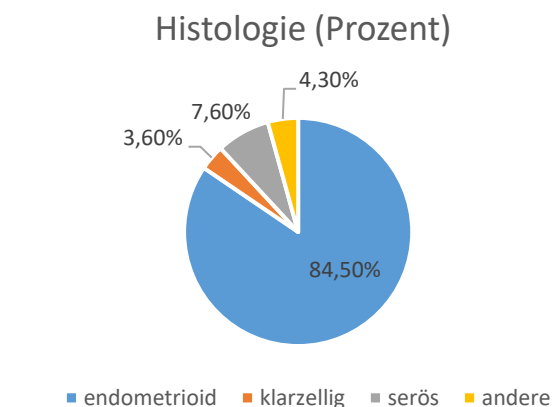


Abbildung 8 Histologie (Prozent)

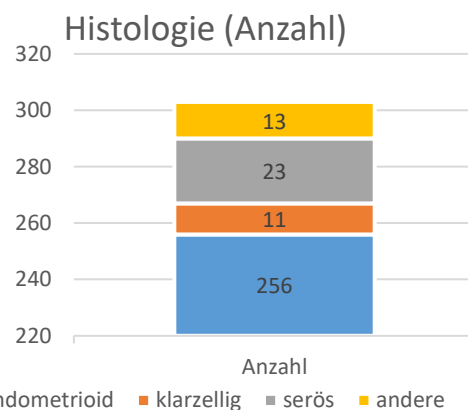


Abbildung 9 Histologie (Anzahl)

3.2.2 TNM-/FIGO-Stadium bei Erstdiagnose (Gesamtübersicht)

In den Jahren 1998 bis einschließlich 2014 wurden 303 Patientinnen mit der Diagnose Endometriumkarzinom im Uniklinikum Schleswig-Holstein behandelt. Bei insgesamt 295 von diesen Patientinnen bestand eine aus der Patientinnenakte ersichtliche TNM- und bei 294 eine FIGO-Klassifikation der Tumoren. Bei den übrigen Patientinnen konnte der Befund nicht eindeutig einem Stadium zugeordnet werden, oder es wurde keine entsprechende Dokumentation gefunden. Bei durchschnittlich etwa 80% der Patientinnen mit einem FIGO I oder pT1 Stadium wurde in einer weiteren Analyse die Entwicklung der Unterstadien a,b und c beobachtet. Patientinnen mit einem höheren Stadium fallen in dieser Betrachtung unter die Kategorie „Weitere“. Im gesamten Zeitraum wurde bei einem Großteil der Patientinnen ein Stadium T1 oder FIGOI diagnostiziert. Bei 81% Prozent der Patientinnen wurde histologisch ein TNM-Stadium pT1a, pT1b oder pT1c, bei 77,5% klinisch ein FIGO I Stadium gesichert. Dies entspricht 239 von 295 bzw 228 von 294 Patientinnen. Wenn zusätzlich das Stadium pT2/FIGOII mit eingeschlossen werden sind 86-90,8% der Probandinnen erfasst. Man erkennt in den Daten vor allem eine Entwicklung innerhalb der pT1/FIGOI Stadien. Während im Beispiel der FIGO Kriterien FIGO Ib und FIGO Ic stetig sanken, stieg die Anzahl der durchschnittlichen ED mit FIGO Ia im Zeitverlauf sichtbar an. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test, bestätigt dass ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Tumorstadien besteht ($p=0,001$; Tabelle 15+16).

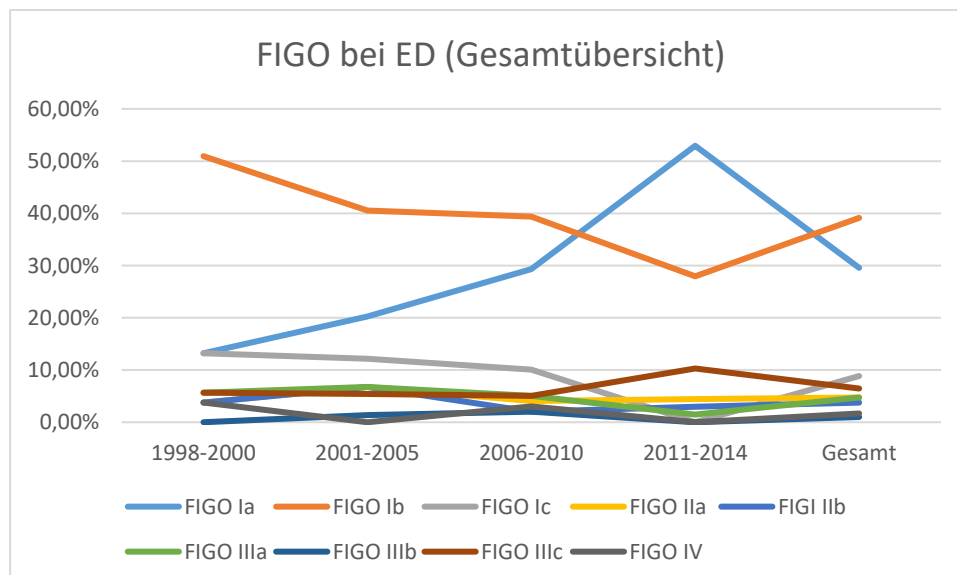


Abbildung 10 FIGO bei ED (Gesamtübersicht)

Bei der Auswertung der folgenden Daten ist zu beachten, dass Anfang 2011 eine überarbeitete Version der vorher geläufigen FIGO- und damit einhergehend der TNM-Klassifikation vorgestellt wurde. Als für die Dissertation relevanteste Änderung wurden die Stadien Ia und Ib zu einem neuen Stadium Ia zusammengefasst. Das „alte“ Stadium FIGO Ic ist seit 2010 FIGO Ib [16]. Weil diesbezüglich keine weiteren Angaben vorhanden sind, gehen wir von einer konsequenten Anwendung der neuen Klassifikation im UKSH ab 2011 aus. Zusätzlich wurde seit 2010 in den Daten kein Tumor mehr mit dem Stadium FIGO Ic klassifiziert. Um systematische Bias zu vermeiden wurden die Daten zudem jährlich ausgewertet. Ebenso wurden die Daten mit einer „bereinigten“ Statistik verglichen, in der die Einteilung der Tumorstadien vor der Umstellung 2010 an die neue Klassifikation angepasst wurden. Weitere Änderungen sind beispielsweise ein Zusammenfassen der Stadien IIa und IIb in ein Stadium II. Diese Änderungen werden im Folgenden, sofern nicht ausdrücklich erwähnt, nicht berücksichtigt.

3.2.3 FIGO Stadium bei ED (Hauptstadien)

Die Daten wurden auf die Entwicklungen der Karzinomhäufigkeit in den vier FIGO Hauptstadien (I, II, III, IV) über die vier Zeiträume untersucht. Im Zeitraum 2011-2014 wurde mit 80,88% durchschnittlich am häufigsten das FIGO I Stadium bei Patientinnen diagnostiziert. Dieser Wert liegt 2001-2005 mit 72,97% deutlich niedriger, womit 27,03% der Patientinnen zu dieser Zeit mindestens ein FIGO II Stadium aufweisen. In allen Zeiträumen gab es mit <5% nur eine geringe Abweichung vom Gesamtdurchschnitt (77,55%). Die Änderungen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,5052$; Tabelle 17).

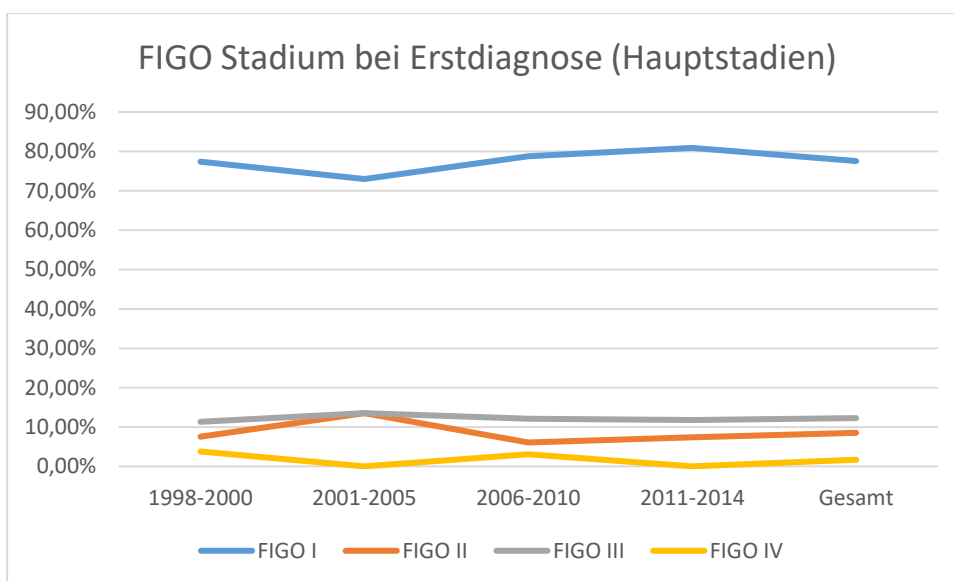


Abbildung 11 FIGO Stadium bei Erstdiagnose (Hauptstadien)

3.2.4 FIGO Stadium I (+ Weitere)

Für die vier Beobachtungszeiträume (1998-2000; 2001-2005; 2006-2010; 2011-2014) sind 294 auswertbare Daten für ein FIGO Stadium gesammelt worden. Die Größe des Patientenkollektives schwankt von minimal 53 Patientinnen 1998-2000 bis maximal 99 Patientinnen 2006-2010. Für eine genauere Beurteilung der Entwicklungen wurde im Folgenden vor allem das pT1 bzw. FIGO I Stadium betrachtet. Es zeigt sich im Verlauf der Zeiträume jeweils ein Anstieg des Ia Stadiums von anfangs 13,21% 1998-2000 bis 52,94 Prozent im letzten Zeitraum. In der Jahresentwicklung werden von Beginn bis Ende insgesamt durchschnittlich immer weniger FIGO Ib Stadien diagnostiziert. 2001-2005 und 2006-2010 ist hier allerdings kaum eine Änderung zu beobachten. Die Fallzahlen der Stadium Ic diagnostizierten Tumore sinkt bis zum Zeitraum 2006-2010 von primär 13,21% auf 10,10%. Ab 2011 sinkt die Zahl auf 0%. Die Entwicklung zeigt sich im Zeitverlauf als signifikant ($p < 0,0001$). Es ist zu berücksichtigen, dass diese Statistik noch nicht an die neue Klassifikation angepasst wurde und dementsprechend ab 2010 das Stadium Ic nicht mehr existiert (s.o). Wenn vergleichend nur die Zeiträume von 1998-2010 eingeschlossen analysiert werden entfällt die Signifikanz ($p = 0,3844$; Tabelle 18).

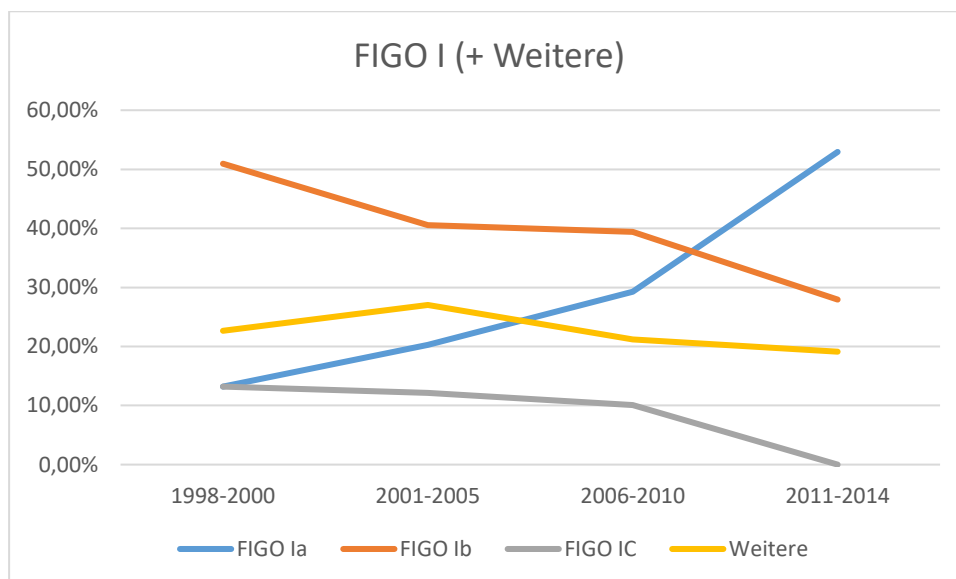


Abbildung 12 FIGO Stadium I nach ED (+ Weitere)

Bei solitärer Betrachtung des FIGO I Stadiums ist diese Entwicklung noch eindeutiger sichtbar (Abb. 13). Auch diese ist insgesamt hoch signifikant ($p < 0,0001$; Tabelle 19).

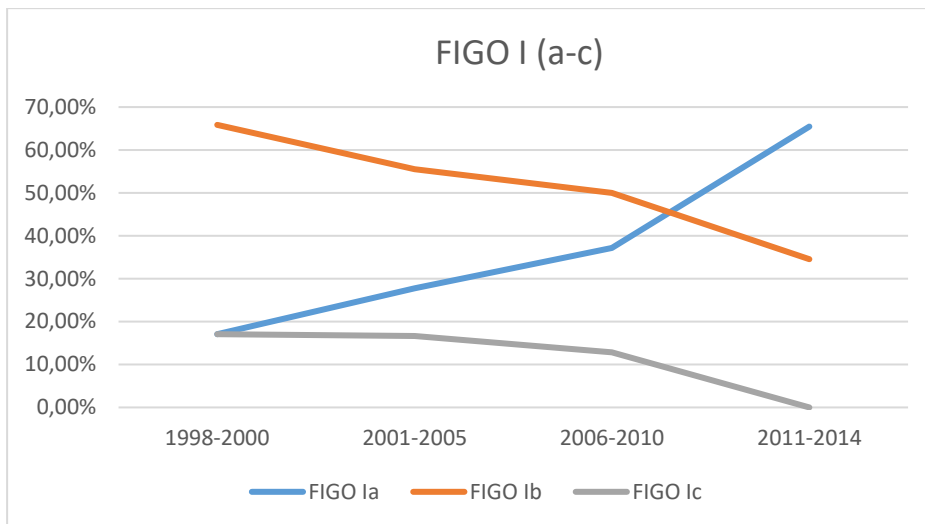


Abbildung 13 FIGO Stadium I(a-c) bei ED

In einer weiteren Betrachtung des Kollektivs wurden zusätzlich die Patientinnen in den Einzeljahren beobachtet. Von 1998-2014 konnten zwischen 11 bis 20 Patientinnen pro Jahr erfasst werden. Im Stadium Ia schwanken die Fallzahlen von keinem diagnostizierten Fall im Jahre 2000 bis zu 15 Fällen 2011 (65,22%). Die Statistik zeigt hier eine hohe Varianz mit über zu 25% Unterschied zwischen den Jahren 2011 und 2012 (65,22% vs. 40,00% mit FIGO Ia Tumoren). Die Spannweite der Erstdiagnosen liegt bei FIGO Ib zwischen 3 und 12 diagnostizierten Fällen. Die Fallzahl der Erstdiagnosen eines Ic Stadiums ist mit insgesamt 26 über den gesamten Beobachtungszeitraum sehr gering. Pro Jahr sind dies 0 bis 4 Erstdiagnosen. Die größte Schwankung fällt in der Entwicklung von 2009 bis 2010 von 14,29% auf 57,14% Patientinnen mit einem FIGO Ia Stadium auf. Auch diese Daten zeigen signifikante Veränderungen ($p < 0,0001$). Dies ist durch das Zusammenfassen der Ia und Ib Stadien in das neue Ia Stadium zu erklären. Auch dass ab 2010 kein Stadium Ic mehr diagnostiziert wurde kann durch die Anwendung der neuen Klassifikation erklärt werden. Auch wenn die Daten nur bis 2010 betrachtet werden besteht eine Signifikanz ($p < 0,0001$; Tabelle 20). Durch den Wechsel sind die Originaldaten nur bedingt sinnvoll für eine vergleichende Statistik auswertbar, weshalb wir die Daten der Jahre 1998-2009 für weitere Auswertungen an die neue Klassifikation adaptiert haben.

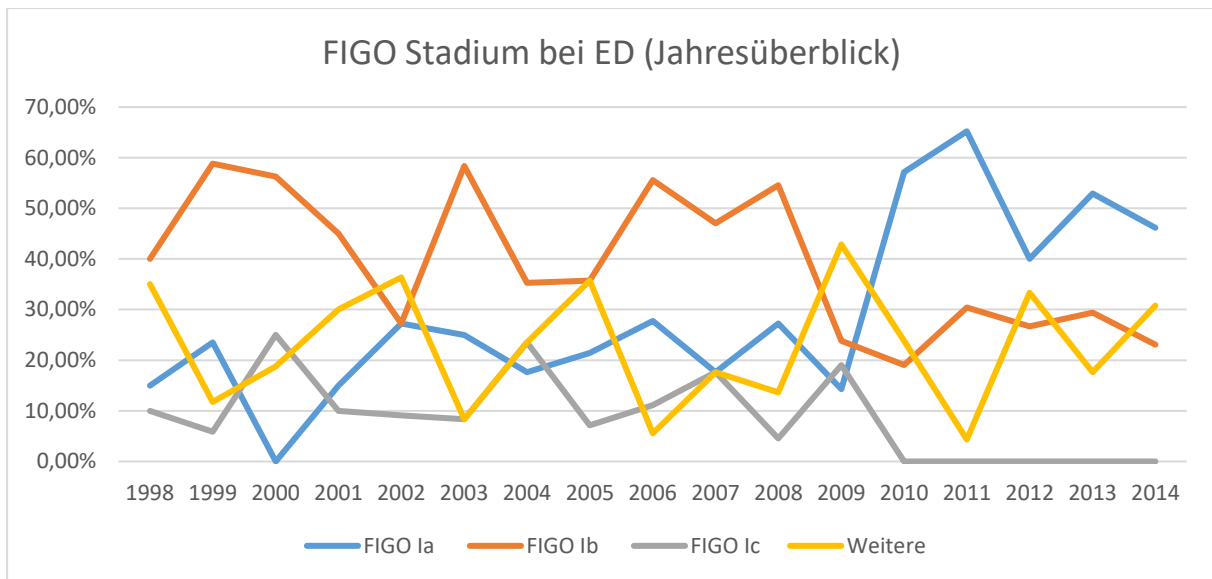


Abbildung 14 FIGO Stadium bei ED (Jahresüberblick)

3.2.5 FIGO Stadium bei ED an neue Einteilung modifiziert

Um den Einfluss des Wechsels der Klassifikationskriterien darzustellen, haben wir in einer weiteren Analyse die Daten vor 2010 an die neue Klassifikation angepasst. Hierbei sollte die Konzentration vor allem auf dem FIGO I Stadium liegen. Für eine bessere Übersicht haben wir deshalb alle in „Weitere“ zusammengefassten Endometriumkarzinome nicht berücksichtigt. Alle FIGO Ic Stadien von 1998 bis 2009 wurden zum Stadium 1b geändert und zusätzlich die ehemaligen FIGO Ia und b Stadien zum Stadium Ia zusammengefasst. Die Daten ab 2010 wurden unverändert weiter genutzt.

Nach Transformation der Daten und Wegfall des Stadiums Ic steigt in den ersten drei Beobachtungszeiträumen der Durchschnittswert des Stadiums Ia erwartungsgemäß an. Dieser liegt zwischen 82,05% und 83,33%. Im letzten Beobachtungszeitraum fallen die Prozentzahlen von FIGO Ia im Verhältnis auf 65,45% drastisch ab. Mit fast >10% Unterschied zum Gesamtdurchschnitt von 78,51% ist diese Abweichung deutlich größer als in den Vorjahren. Die Gesamtentwicklung ist statistisch signifikant ($p > 0,0001$). Wenn die Zeitspanne nach dem Wechsel der Klassifikationen (2011-2014) vernachlässigt wird gibt es keine signifikante Veränderung der Stadienentwicklung ($p = 0,0614$; Tabelle 22).

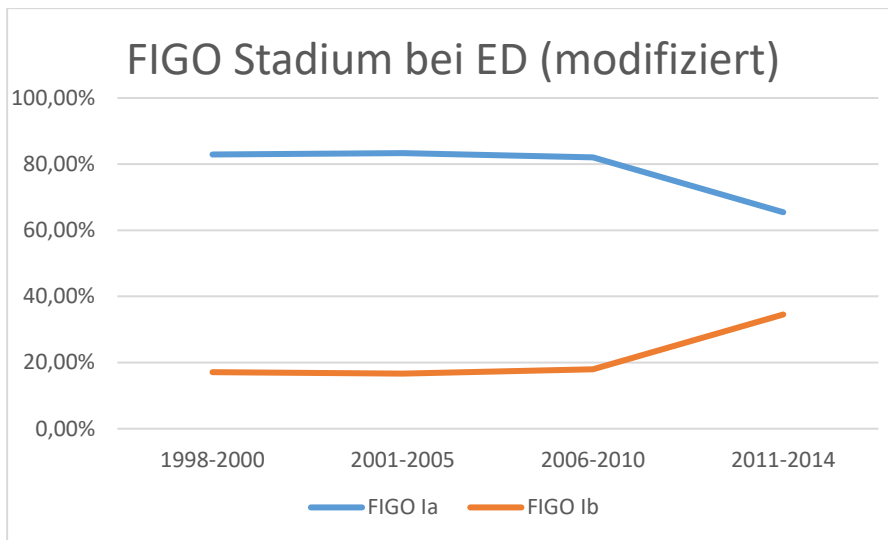


Abbildung 15 FIGO I Stadium bei ED (modifiziert)

Die Einzeljahre wurden getrennt beobachtet, um die Ergebnisse vor und nach der Umstellung besser beurteilen zu können. Von 1998-2014 wurde bei 78,51% (179 Patientinnen) der Patientinnen ein FIGO Ia Stadium diagnostiziert. In einem Jahr sind dies minimal sechs bis maximal 18 Erstdiagnosen. Auf das neue FIGO Ib Stadium entfallen mit 49 Patientinnen die restlichen 21,49%. Pro Diagnosejahr macht dies ein bis fünf Fälle aus. Ab 2012 fiel eine insgesamt niedrigere Durchschnittszahl von durchgehend unter 70% Patientinnen mit FIGO Ia auf. Bei der niedrigen Fallzahl fällt aber auch hier eine starke Schwankung auf, welche durch nur einzelne vermehrt diagnostizierte Ib Stadien entsteht. Ebenso verhält es sich bei nur leicht niedrigeren Erstdiagnosezahlen im Ia Stadium. Hier besteht erneut eine signifikante Änderung der Daten ($p < 0,0001$). Wenn lediglich der Zeitraum vor dem Klassifikationswechsel 1998-2009 betrachtet wird, sind diese Unterschiede weiterhin signifikant ($p < 0,0001$; Tabelle 23).



Abbildung 16 FIGO nach ED (modifiziert/Jahresüberblick)

3.2.6 TNM Stadium nach Erstdiagnose (modifiziert+ original)

Vergleicht man die Daten der FIGO Stadien mit den Ergebnissen der durch den Pathologen bestimmten TNM Stadien ergeben sich ähnliche Ergebnisse. In einer bereinigten Statistik, in der nur das pT1 Stadium beobachtet wird, zeigt sich in den ersten drei Zeiträumen zuerst ein leichter Anstieg der durchschnittlich diagnostizierten pT1a Stadien von 77% auf 83%. 2011-2014 sinkt diese Prozentzahl wieder auf 68% zugunsten des pT1b Stadiums; Tabelle 24). Die Entwicklung der Daten ist statistisch nicht signifikant $p= 0,213$.

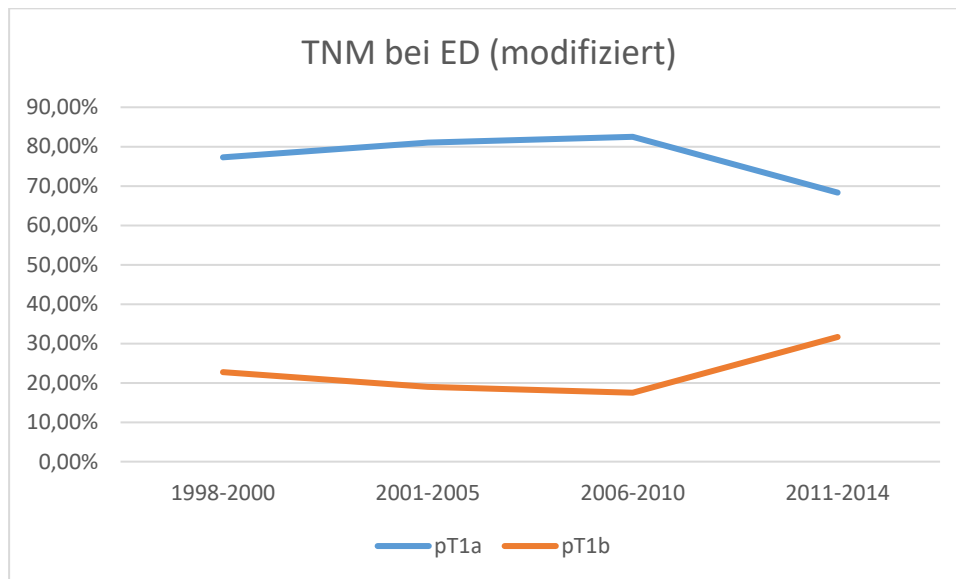


Abbildung 17 TNM nach ED (modifiziert)

In einer Aufschlüsselung in Einzeljahre lässt sich diese Tendenz schwerer erkennen. Die Werte schwanken pro Jahr bis zu 28% (Übergang 2008/2009) bei durchschnittlich 75% Anteil der diagnostizierten pT1a Stadien. Das Minimum liegt 2012 bei 63,64% und das Maximum 2008 bei 94,74%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,068$; Tabelle 25).

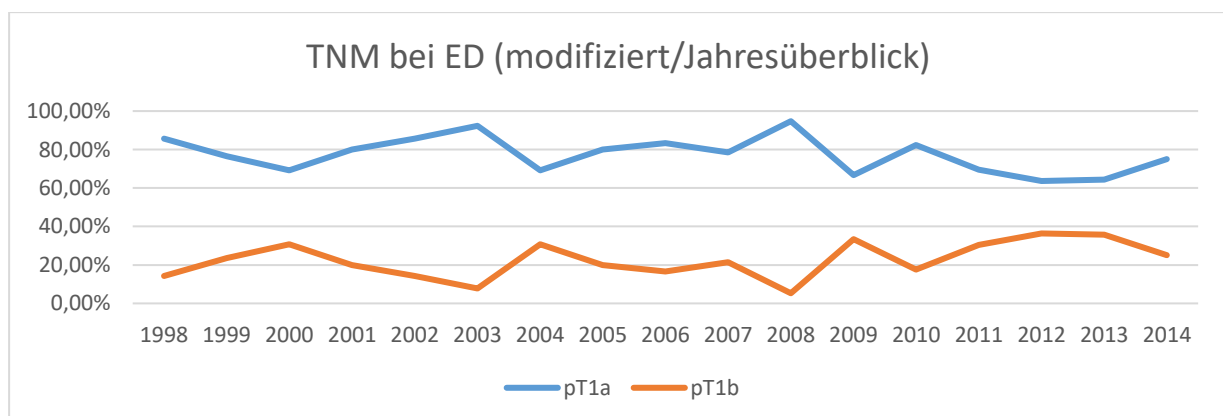


Abbildung 18 TNM bei ED (modifiziert/Jahresüberblick)

Bei Betrachtung der unbearbeiteten Daten in den vier Intervallen zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. Das Stadium pT1a steigt von anfangs 11,3% auf 55,1% durchgehend an, während die Stadien pT1b und pT1c in jedem Zeitraum absinken. Auch in der gleichen Analyse der Zeitintervalle von 1998-2010 zeigt sich eine Signifikanz ($p = 0,0185$; Tabelle 26).

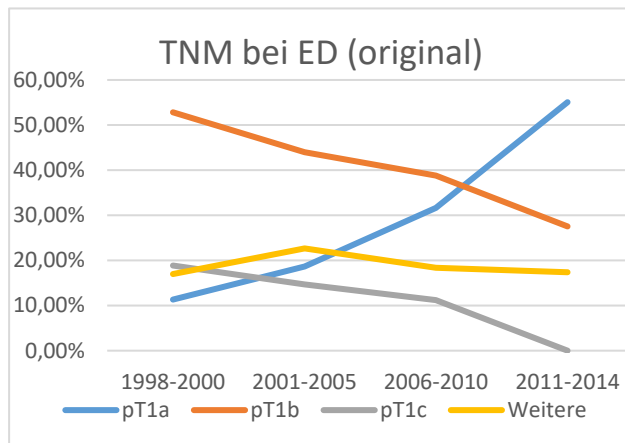


Abbildung 19 TNM nach ED (original) a

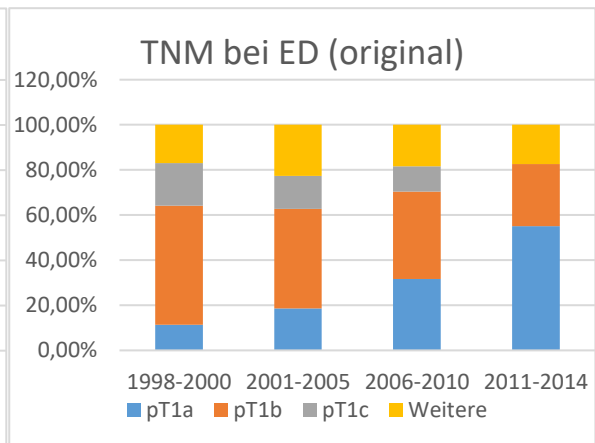


Abbildung 20 TNM bei ED (original) b

3.3 Therapie

3.3.1 Operationstechnik

Im Zeitraum von 1998-2014 liegen Daten zu 299 operierten Endometriumkarzinomen bezüglich der operativen Therapie vor. Diese wurden abdominal, laparoskopisch durch eine TLH, oder mittels vaginaler Zugangstechnik operiert. Die fehlenden 4 Patientinnen verweigerten eine Operation oder der Tumor war inoperabel. In dieser Statistik wurde vernachlässigt ob bei der Operation weitere Organe wie Adnexen oder das Omentum mitentfernt wurden. Ein Großteil der Operationen wurde klassisch über eine Laparotomie durchgeführt. Insgesamt hatten 245 und damit 81,9% eine abdominale Hysterektomie. Die Prozentzahl der Operationen steigt vom Zeitraum 1998-2000 bis 2006-2010 stetig von 89,1% auf einen Höchstwert von 96,0% an. Im Zeitraum 2011-2014 fiel der Wert um über 50% auf 44,3%. Die Vaginale Hysterektomie wurde im Untersuchungszeitraum deutlich weniger eingesetzt. Der höchste Prozentsatz war 1998-2000 mit 10,0%, senkte sich kontinuierlich bis 2006-2010 auf einem Wert von 4,0% ab und blieb auch 2011-2014 etwa bei diesem Wert (4,3%). Die Total laparoskopische Hysterektomie hatte in der Anfangszeit der Dokumentation

keine Bedeutung. Bis einschließlich 2010 wurde keine einzige Operation rein laparoskopisch durchgeführt. Die erste TLH bei einem Endometriumkarzinom wurde im Uniklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, im März 2011 dokumentiert. Im Zeitraum von 2011-2014 war sie insgesamt mit 51,4% noch vor der abdominalen die häufigste Hysterektomietechnik. Diese Unterschiede sind hoch signifikant ($p=0,00$; Tabelle 27).

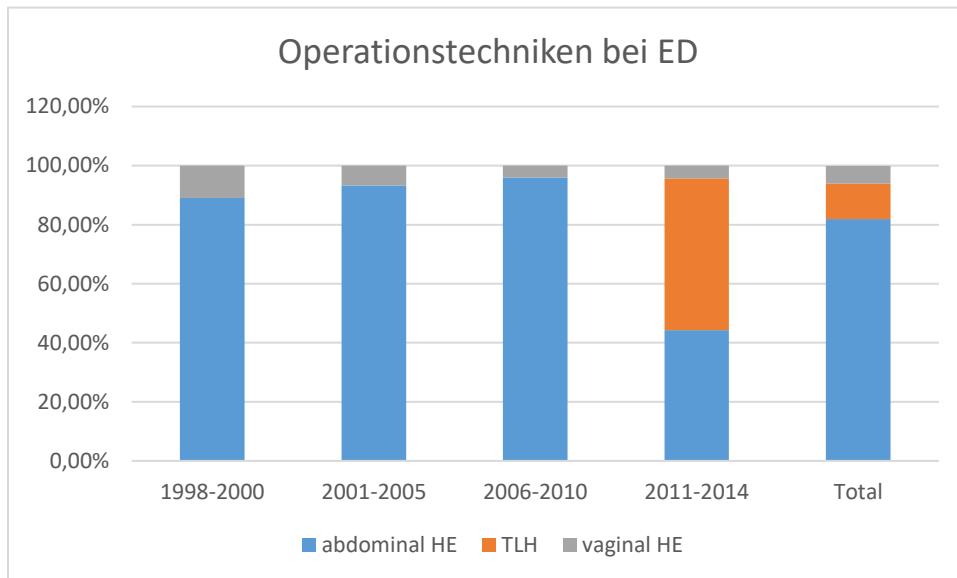


Abbildung 21 Operationstechniken bei ED

3.3.2 Lymphadenektomie

Ergänzend zur Operationstechnik wurde betrachtet in welchem Ausmaß Lymphknoten entfernt wurden. Die erste Lymphknotenstation des Uterus sind die pelvinen Lymphknoten. Im Rahmen der Lymphadenektomie werden zumeist auch die Lymphknoten paraaortal mitentfernt. Für den gesamten Zeitraum konnten diesbezüglich Daten von 300 Patientinnen erfasst werden. 79,7% (239 Patientinnen) wurden keinerlei Lymphknoten entfernt. Die Entfernung der pelvinen beziehungsweise pelvinen und paraaortalen Lymphknoten wurde im Schnitt mit etwa 10% ausgeglichen durchgeführt (pelvin 9,7%; pelvin+paraaortal 10,7%). Eine Entwicklung ist deutlich im Verlauf zu erkennen. Während der Anteil der Patientinnen, die keine Lymphadenektomie erhielten, relativ konstant blieb, hat sich der Trend zwischen rein pelviner zu pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie gewandelt. Während im Intervall 1998-2000 mit 21,8% noch die größte Anzahl der Lymphknotenentfernungen rein pelvin erfolgte, nimmt die Zahl stets bis zum Zeitraum 2011-2014 auf einen Wert von 2,8% ab. Die entgegengesetzte

Entwicklung findet sich bei der kombinierten Exstirpation. In den ersten Jahren der Dokumentation findet sich noch keine paraaortale Entfernung. Zuletzt steigt diese stetig auf einen Wert von 18,1% an. Diese Entwicklung lässt sich auch mit einer deutlichen Signifikanz mittels Pearson-Chi-Square Test nachweisen ($p < 0,001$; Tabelle 28).

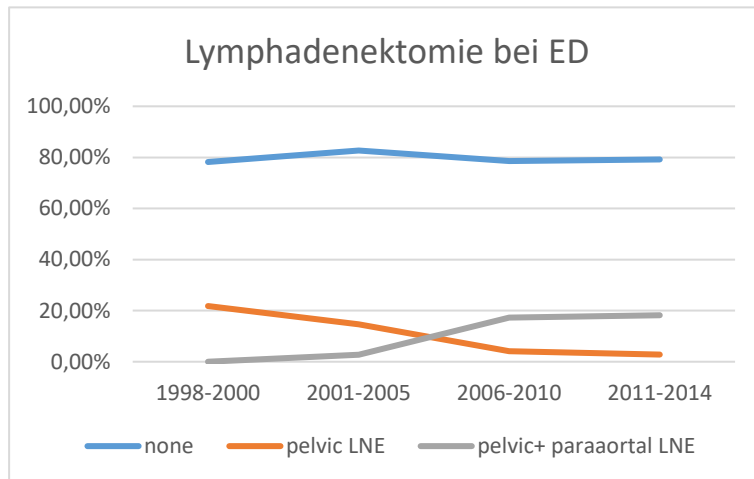


Abbildung 22 Lymphadenektomie bei ED

3.3.3 Nodalstatus

Bei den entfernten Lymphknoten wurde beurteilt, ob diese bereits vom Tumor infiltriert wurden. Diese Beurteilung ist unabhängig der ursprünglichen Lokalisation des Nodus. Im Gesamtkollektiv wurden 58 Lymphadenektomien durchgeführt. 25,9% der entnommenen Proben waren positiv und 74,1% negativ. In den dokumentierten Daten zeigte sich ein Anstieg des Prozentsatzes der Patientinnen, die einen nodalen Befall aufwiesen von anfänglichen 11,1% (1998-2000) bis auf 37,5%. Im Zeitraum 2011-2014. Dementsprechend sind von Beginn zum Ende der Beobachtung im Verhältnis zuletzt deutlich mehr befallene Lymphknoten entfernt worden. Die Analyse über die Entwicklung der Daten zeigt keine signifikante Änderung in der Verteilung ($p=0,53$). Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten wurde nicht beurteilt (Tabelle 29).

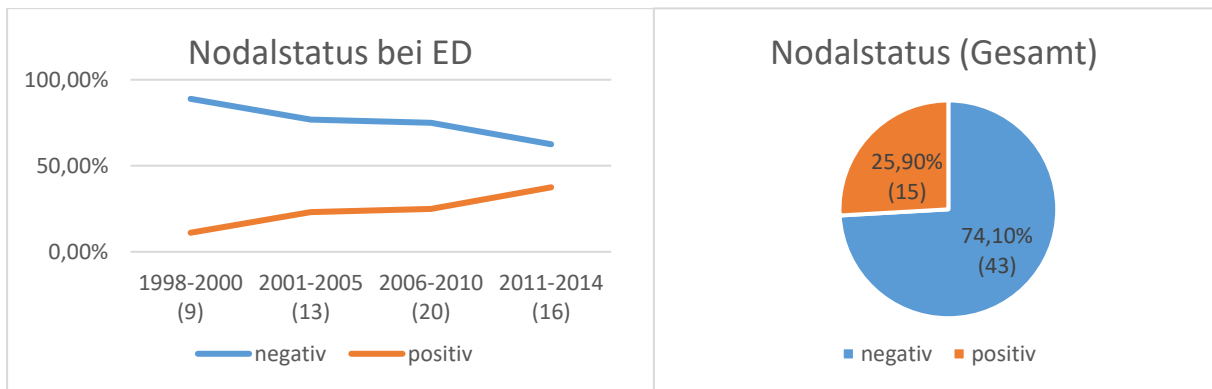


Abbildung 23 Nodalstatus (Gesamt) a

Abbildung 24 Nodalstatus (Gesamt) b

3.3.4 Adjuvante Therapie

3.3.4.1 Radiotherapie

Im Rahmen ihrer Therapie erhielten 125 der 303 Patientinnen eine Strahlentherapie. Dies entspricht einem Anteil von 41,3%. Hierbei ist nicht berücksichtigt, welche Therapie vorangegangen ist. Zu Beginn der Dokumentation wurde die Strahlentherapie noch wesentlich weniger eingesetzt. 1998-2000 wurden nur 27,3% der Patientinnen entsprechend behandelt. In den Folgeintervallen steigerte sich dieser Wert 2001-2005 auf 34,2% und bis 2006-2010 noch einmal, so dass über die Hälfte der Teilnehmerinnen (52,5%) mittels Radiotherapie behandelt wurden. Dies ist der höchste ermittelte Wert. In den Folgejahren 2011-2014 nahm diese Zahl wieder etwas auf 43,8% ab. Die Statistische Analyse zeigt hier die eindeutige Signifikanz der Veränderungen ($p=0,01$; Tabelle 30).

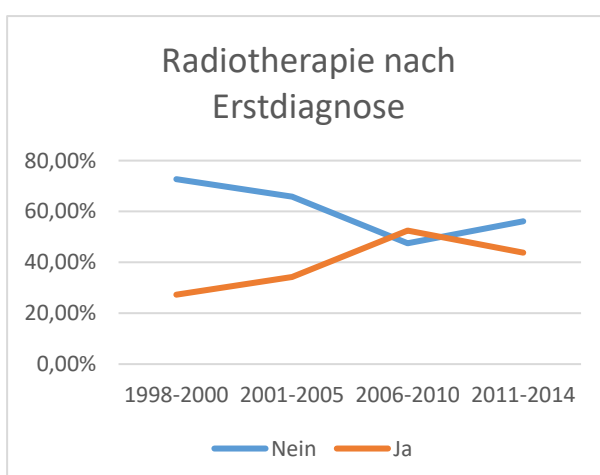


Abbildung 25 Radiotherapie nach Erstdiagnose a

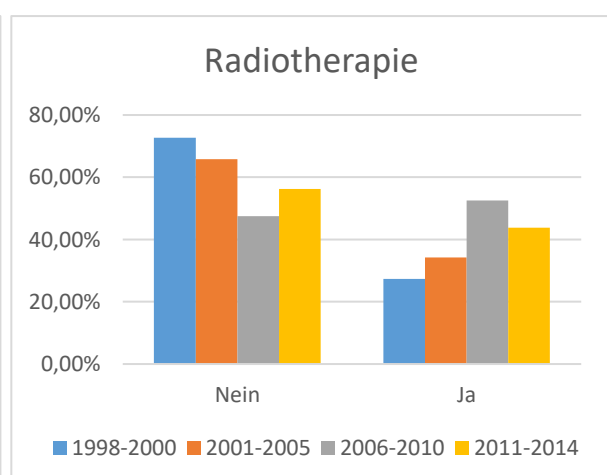


Abbildung 26 Radiotherapie nach Erstdiagnose b

3.3.4.2 Chemotherapie

Sehr wenige der Tumorpatientinnen bekamen eine Chemotherapie. Lediglich 25 von 277 dokumentierten Fällen und damit 8,3% erhielten eine systemische Therapie. In der Kohorte bekamen die wenigsten Patientinnen in den Zeiträumen 1998-2000 und 2001-2005 eine Chemotherapie (5,6%/5,3%) Dieser Wert stieg 2006-2010 auf 8,1% an und 2011—2014 wurde die mit 13,7% die prozentual höchste Anzahl therapiert. Diese Steigerung zeigt sich in der Analyse allerdings nicht als signifikante Veränderung. ($p=0,233$; Tabelle 31).

3.3.4.3 Endokrine Therapie

Zuletzt soll auf die endokrine Therapie eingegangen werden. Nur 10 Patientinnen (3,3%) wurden von 1998-2014 mit Hormonen behandelt. Es waren maximal 4 Fälle im Zeitraum 2001-2005. Die Zahl ist insgesamt sehr gering und die Veränderungen nicht signifikant (Tabelle 32).

3.4 Outcome

3.4.1 Hospitationsdauer nach ED

Wenn man die Hospitalisationszeit nach Erstdiagnosejahr von 1998-2014 vergleicht nimmt die durchschnittliche Dauer mit den Jahren signifikant ab. Im Jahr 1998 hatten die Patientinnen noch eine durchschnittliche Hospitalisationsdauer von über 21 Tagen im Krankenhaus (21,3). Diese nahm im Laufe der Jahre fast kontinuierlich ab und erreicht ab dem Jahr 2013 mit unter 8 Tagen Aufenthalt sein Minimum. (2013= 7,55 Tage / 2014 = 7,6 Tage). Diese Entwicklung der Daten ist statistisch hoch signifikant ($p=0,000$). Wenn man den Ausreißer unempfindlicheren Medianwert betrachtet, stellt sich die fallende Tendenz der Aufenthaltsdauer noch eindeutiger dar. In beiden statistischen Betrachtungen weichen nur einzelne Jahre stark ab. Hier fallen vor allem die Jahre 2004-2006 als Ausreißer auf (Tabelle 33+ Tabelle 34).

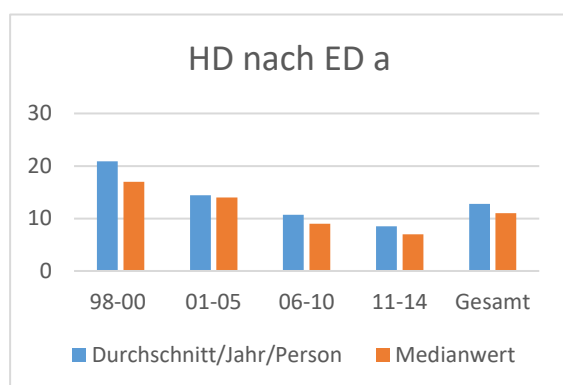


Abbildung 27 Hospitationsdauer nach ED a

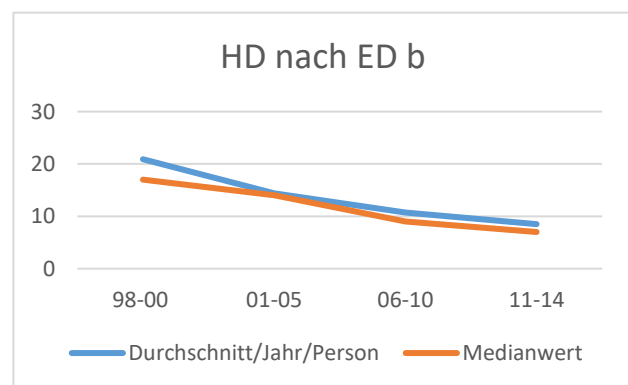


Abbildung 28 Hospitationsdauer nach ED b

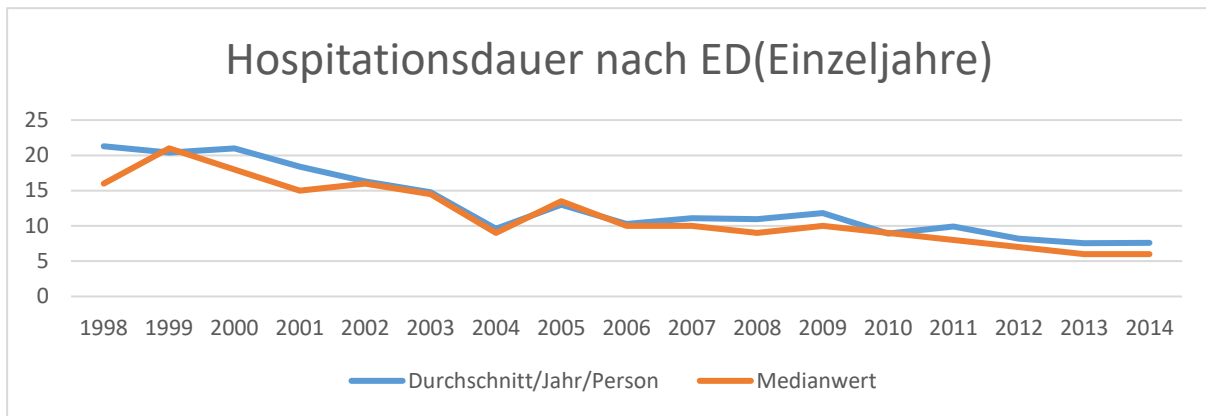


Abbildung 29 Hospitationsdauer nach ED (Einzeljahre)

3.4.2 Hospitationsdauer abhängig von FIGO

Bei einer Betrachtung der Hospitationszeiten in Abhängigkeit des FIGO Stadiums bei Erstdiagnose fallen signifikante Unterschiede nach Stadium auf ($p=0,004$). Bei Zunahme des Stadiums steigt auch gleichzeitig die Hospitationsdauer an. Bei 285 verwertbaren Daten der Hospitationszeiten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beträgt die durchschnittliche Hospitationsdauer pro Stadium 12,87 Tage. Der Medianwert etwas geringer bei 11 Tagen. Bei 228 Patienten mit einem FIGO I Stadium betrug der durchschnittliche Aufenthalt 12,12 Tage und liegt bei großer Teilnehmerzahl nahe am Durchschnittswert. Der Medianwert beträgt 10 Tage. Bei FIGO II und III steigen die Aufenthaltstage jeweils um wenige Tage auf 13,05 und durchschnittlich 15,81 an (FIGO II Median=11,5; FIGO III Median =13). Die mit Abstand längste Hospitationsdauer hatten Patientinnen mit einem FIGO IV Stadium. Diese Patientinnen waren durchschnittlich 24 Tage in stationärer Behandlung und damit fast 52% länger als FIGO III Patientinnen. Vom niedrigsten bis zum höchsten Stadium verdoppelt sich der stationäre Aufenthalt. Im Median sind die Abweichungen noch größer (+140%). Im Untersuchungszeitraum wurden allerdings nur 5 FIGO IV Stadien diagnostiziert (Tabelle 35).

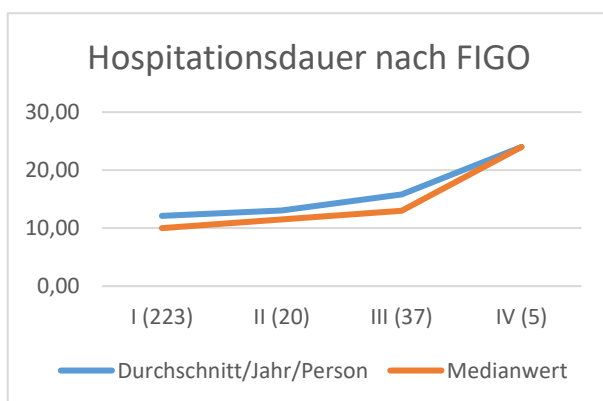


Abbildung 30 Hospitationsdauer nach FIGO a

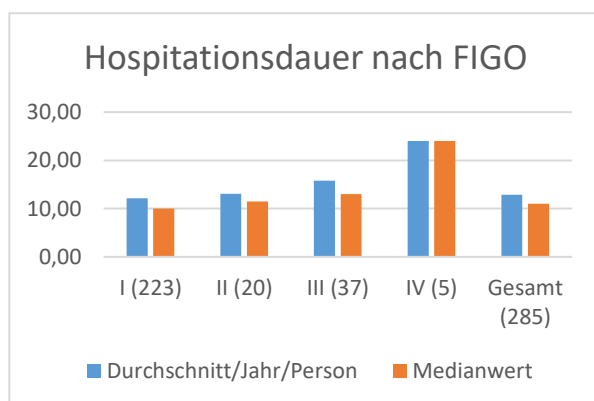


Abbildung 31 Hospitationsdauer nach FIGO b

3.4.3 Hospitationsdauer abhängig von OP

Wir haben die Hospitationszeiten in Abhängigkeit der vorangegangenen Operationsmethode betrachtet. Patienten nach einer abdominalen Hysterektomie haben in Kiel mit 13,92 Tagen (Median =12) durchschnittlich die längste Liegedauer. Die vaginale Operationsmethode liegt hier in der Mitte und Patienten bleiben etwa 11,3 Tage (Median = 8,5) stationär. Nach laparoskopischer Versorgung haben die Patientinnen mit 6,58 (Median= 6) Tagen Krankenhausaufenthalt insgesamt den kürzesten Aufenthalt. Diese Unterschiede sind signifikant ($p= 0,000$; Tabelle 36).

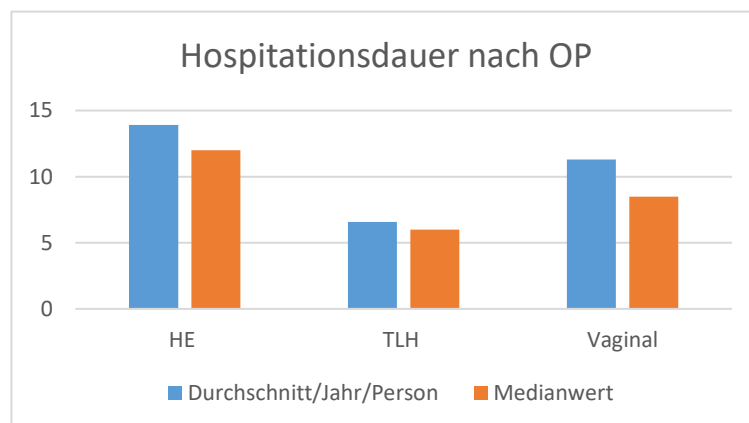


Abbildung 32 Hospitationsdauer nach OP

Die Hysterektomie ist bei allen Operationsmethoden durchschnittlich mit dem kürzesten Aufenthalt verbunden. Bei der abdominalen Hysterektomie steigt die Länge durch eine zusätzliche Adnektomie und zusätzliche Erweiterung der Operation von 11,25 Tagen auf 15,9 deutlich an. Bei der laparoskopischen Hysterektomie verändert diese den Aufenthalt von 6,3 auf 7,4 Tage erheblich weniger. Für eine HE ohne Adnektomie beträgt die Fallzahl hier allerdings nur 9 abdominelle und 3 laparoskopische Fälle (Tabelle 37).

3.4.4 R-Status

Als Teil des Behandlungsergebnisses wurde in der Studie der R-Status nach Operation untersucht. Es gibt Daten von 276 Patientinnen mit pathologisch dokumentiertem Resektionsergebnis. 94,2% der gesamten Operationen wurden in toto reseziert (R0). Dies entspricht 260 Patientinnen. Bei 7 Patientinnen (2,5%) war ein Tumorrest noch mikroskopisch nachweisbar, und bei 9 (3,3%) war auch makroskopisch noch Tumorrestgewebe zu erkennen, welches nicht entfernt werden konnte. Im Zeitverlauf von 1998-2014 schwanken die Werte nicht signifikant (Tabelle 38).

3.4.5 Gesamtüberleben

Nur für 37 behandelte Patientinnen erhielten wir im Rahmen der Nachsorge über die Hausärzte Verlaufsdaten, in denen entweder Tumorfreiheit, aufgetretene Rezidive oder das Versterben der Patientinnen angegeben wurden. Über die restlichen 264 Patientinnen liegen keine weiteren Informationen nach dem Krankenhausaufenthalt vor. Nur von 26 Patientinnen konnte der Todeszeitpunkt ermittelt werden. Die meisten Daten konnten von 2006-2010 erfasst werden (14). Für 1998-2000 gab es nur eine Rückmeldung. Zwei Patientinnen verstarben unmittelbar nach Erstdiagnose. Der längste Zeitraum für bekanntes Überleben lag bei 128 Monaten. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach ED von diesen lag bei 23,23 Monaten (Median 18) nach Krankenhausaufenthalt. Nach 17 Monaten verstarben bereits über 50% von den 26 Patientinnen, und nach 32 Monaten über 75% (Tabelle 39, Tabelle 40). Über die restlichen Patientinnen gibt es diesbezüglich keine validen Daten.

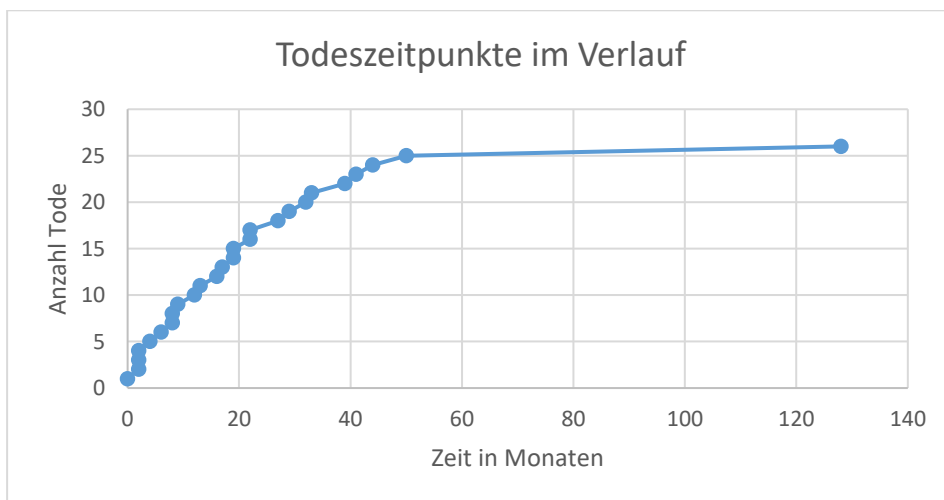


Abbildung 33 Todeszeitpunkte im Verlauf nach ED

3.4.6 Rezidivfreies Überleben

Bei 26 Patientinnen wurde im Rahmen der Nachsorge ein Rezidivtumor diagnostiziert. Die Erstdiagnose dieses Tumors wurde nach durchschnittlich 19,65 Monaten (Median 18,5) gestellt. Die längste Zeit zwischen Erstdiagnose des EC und des Rezidivs betrug 56 und die kürzeste 6 Monate. Nach weniger als einem Jahr (11 Monate) war bereits bei über 30% von diesen Patientinnen die Diagnose eines Rezidivs gestellt worden. Nach 23 Monaten waren es

bereits 73% und nach 3 Jahren (36 Monate) über 95% der bekannten Rezidive (Tabelle 41). Ob es Rezidive bei den übrigen Patientinnen gab ist nicht bekannt.

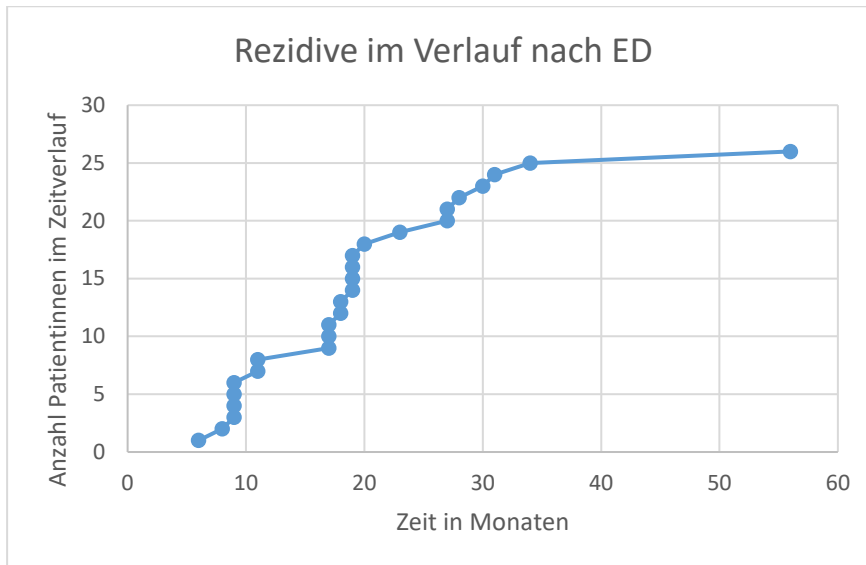


Abbildung 34 Rezidiv im Verlauf nach ED

4 Diskussion

4.1 Patientin bei Aufnahme

Vom Robert-Koch-Institut wird das mittlere Erkrankungsalter einer Patientin bei Erstdiagnose eines EC in Deutschland für das Jahr 2013/2014 mit 69 Jahren angegeben [9]. In der Krebsstatistik für Schleswig-Holstein sind 64,1% über 65 Jahre alt [57]. In unserer Kohorte waren die Patientinnen mit durchschnittlich 66,66 Jahren im Vergleich jünger. Von diesen waren ebenso nur 58% der Patientinnen älter als 65 Jahre (3.1.1). Eine Abweichung durch eine relativ geringe Fallzahl und damit einen höheren Einfluss von Erstdiagnosen im jungen Alter kann hier als Begründung herangezogen werden. Eine Veränderung im Zeitverlauf von 1998-2014, beispielsweise durch Verbesserung der Technik oder den demographischen Wandel, lässt sich hier statistisch nicht feststellen. Ansonsten entsprach ein höheres Alter bei Erstdiagnose den Erwartungen [9, 11].

Bei Betrachtung der Kohorte fällt ein deutlich erhöhter BMI im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Nach statistischer Auswertung von Eurostat haben in Deutschland im Jahre 2014 23% der Erwachsenen zwischen 65-74 Jahren einen BMI >30 [10]. Im Vergleich hat die untersuchte Kohorte zu 29,1% einen BMI von mindestens 30 und liegt damit deutlich über dem Durchschnitt (3.1.2). Diese Zahlen passen zu einer starken Abhängigkeit zwischen BMI und Karzinomrisiko. Die Adipositas sollte dementsprechend als einflussreicher Risikofaktor

gesehen und verstärkt in die Prävention einbezogen werden. Die Ergebnisse von Diabetes auf die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms sind ähnlich. Während 2013 nur etwa 8,7% der deutschen Normalbevölkerung an Diabetes erkrankt war [18] ist diese Zahl bei den Patientinnen nach Erstdiagnose mit 16-19% etwa doppelt so groß (3.1.2). In der Studie wurde nur der direkte statistische Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren Diabeteshäufigkeit oder BMI zum EC betrachtet. Den Einfluss von einem erhöhten BMI auf das Diabetesrisiko, oder der anderen Risikofaktoren aufeinander, wurde hier vernachlässigt (1.2.3). Eine sichere Gewichtung des Einflusses der untersuchten Risikofaktoren ist deshalb nicht sicher möglich. Der in der Literatur beschriebene zunehmende Anstieg des BMI und der Diabeteshäufigkeit der Normalbevölkerung im Zeitverlauf spiegelt sich bei den Patientinnen nicht wieder [52]. Parallel dazu lässt sich auch kein Anstieg an Erstdiagnosen feststellen.

Bei Betrachtung der Zweitkarzinome sticht vor allem mit 14,2% das Mammakarzinom ins Auge (3.1.6). Dieser Wert ist im Vergleich zum in der Literatur von Rhiem et al. beschriebenen Lebenszeitrisko von 12,9% nur unwesentlich erhöht [61]. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass die meisten Patientinnen nur während der Erstdiagnose und nur wenige im Follow Up untersucht wurden, so dass im weiteren Verlauf die Entwicklung eines Brustkrebses nicht ausgeschlossen werden kann. Ob ein direkter Einfluss des Endometriumkarzinoms auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms besteht ist nicht sicher zu beurteilen, da für die Entwicklung beider Krebsarten teilweise überlappende Risikofaktoren, (1.2.3) wie beispielsweise Übergewicht, gelten. [41]

Vor Erstdiagnose gaben bereits ca. 70% der Patientinnen auffällige vaginale Blutungen an (3.1.4). Dies ist im Vergleich zu anderen Studien deutlich geringer und wird beispielsweise von Wong et al. mit 90% im internationalen Vergleich beschrieben [68]. Bei 80% von ihnen wurde bereits bei der Ultraschalldiagnostik das Endometrium als auffällig eingestuft. Bei Patientinnen ohne suspekte Blutungen liegt die Sensitivität mit 77,1% etwas niedriger [39]. Es wird vermehrt diskutiert ab wie vielen Millimetern ein Endometrium als tatsächlich auffällig gilt [32]. Mit einer Sensitivität über 80% und Spezifität von über 85% bei Erstdiagnose nach suspektem Ultraschall hatte das Uniklinikum Kiel vergleichend eine sehr gute Früherkennung. Besonders weil in dieser Studie Patientinnen ohne auffällige Blutungen eingeschlossen wurden, welche mit 30% einen über dem Erwartungswert hohen Anteil der Patientinnen bei ED ausmachten [32, 39]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Dissertation lediglich Patientinnen mit gesichertem Endometriumkarzinom eingefasst sind. Es lassen sich keine Rückschlüsse darüber ziehen, wie viele Patientinnen mit postmenopausalen Blutungen bei unauffälligen

Voruntersuchungen keine weitere Diagnostik bekommen haben oder bei denen ein Karzinom nach weiterer Diagnostik ausgeschlossen wurde (2.1).

4.2 Pathologie des Endometriumkarzinoms

In der histologischen Untersuchung sind die meisten Karzinome vom endometrioiden Typ (3.2.1). Mit 84,5% liegt dieser Subtyp über dem Erwartungswert von 70-80% [67]. Der seröse und klarzellige Subtyp liegen mit 7,6% und 3,6% nahe der beschriebenen >5% [67]. Abweichungen können durch die geringe Kohortengröße entstehen. In einer größeren Studie könnte man diesbezüglich aber auch auf regionale Unterschiede untersuchen.

Die Auswertung der FIGO Stadien bei Erstdiagnose ist durch die Überarbeitung der Klassifikation 2010 deutlich erschwert. Durch den Wegfall des Stadiums IC ist eine Transformation der neueren Daten, welche unsere Hauptdatenmenge ausmacht, in die alte Klassifizierung nicht möglich. Eine Überleitung der Daten bis 2010 ist theoretisch möglich, trotzdem haben sich bei der Auswertung Schwierigkeiten gezeigt. Bei mehreren vergleichenden statistischen Auswertungen unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation waren die Ergebnisse uneinheitlich (3.2.2-3.2.5). Eine Veränderung der Häufigkeit scheint vor allem im FIGOI bzw pT1 Stadium stattgefunden zu haben. In der orientierenden Untersuchung in den Hauptstadien (I, II, III, IV) zeigen sich in der histologischen Verteilung im Zeitverlauf keine signifikanten Änderungen. Bei der solitären Betrachtung vom Ia/Ib Stadium mit angepassten Stadien (3.2.5) lässt sich eine signifikante Änderung der Daten von 1998-2010, sowie von 1998-2014 darstellen. In den restlichen Auswertungen lässt sich diese Signifikanz vor allem in der Beobachtung der Einzeljahre, oder in den Auswertungen von 1998-2014 in denen die Daten bis 2010 nicht angepasst wurden, aufzeigen. Eine Änderung der Daten vor und nach 2010 lässt sich durch die Anpassung der Klassifikation erklären. Die Signifikanz bei Betrachtung der Einzeljahre könnte auch durch die geringe jährliche Datenmenge und deren großen Schwankungen entstehen. Die signifikante Änderung in den Stadien Ia/b (3.2.5; Abbildung 15) kann durch unterschiedliche Effekte erklärt werden. Durch den Fokus nur auf das Stadium I, können kleinere Schwankungen aufgezeigt werden, die Daten sind allerdings gleichzeitig durch die kleine Kohorte anfälliger für Ausreißer. Eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse ist wichtig, weil die Ergebnisse direkten Einfluss auf andere Ergebnisse der Studie haben (4.3). Eine Betrachtung nur des FIGO I Stadium macht inhaltlich Sinn, weil ein Großteil der EC in diesem Stadium erstdiagnostiziert wurden (3.2.1) Gleichzeitig besteht die Gefahr einer Auswertung mit Bias. Eine Veränderung der Verteilung der Tumorstadien lässt sich daher in dieser Dissertation weder sicher beweisen noch widerlegen. Der Wechsel der Klassifikationen

scheint insgesamt Einfluss auf die ausgewerteten Daten zu haben. Eine Studie mit einer größeren Vergleichskohorte nach 2010 zum Vergleich könnte hier noch weitere Informationen liefern. Hierzu konnten bisher keine vergleichenden Studien gefunden werden.

4.3 Therapie

Im Jahre 2011 wurde die erste laparoskopische Operation beim EC im Uniklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt. Seitdem stieg die Anzahl der minimal invasiven Operationen rasant an. Im Zeitraum von 2011-2014 ist diese Operation in Kiel mit 51,4% die häufigste Operationstechnik bei Hysterektomien. Gleichzeitig hat sich im Verlauf der R-Status von 1998-2014 nicht signifikant verändert. Dies ist kein eindeutiges Indiz für die Überlegenheit der „neuen“ Operation, zeigt aber, dass sie in der Tumorentfernung trotz indirekter Sicht gleichwertig sicher ist. Ebenfalls lässt sich ein positiver Einfluss des Operationswechsels auf die Hospitalisationszeit darstellen (4.4). Der Durchbruch der laparoskopischen Techniken kann auch in anderen Studien, u.a. durch kürzere Hospitalisationszeiten bei gleichen bis niedrigeren Komplikationsraten, bestätigt werden [6, 44, 63]. In dieser Studie wurden keine Daten zu intra- und postoperativen Komplikationsraten gesammelt, weshalb hier nicht direkt verglichen werden kann. Auch wären Daten zum subjektiven Befinden der Patientinnen und zum kosmetischen Ergebnis interessant.

Bei nur 20% der operierten Patientinnen wurden Lymphknoten entnommen. Dies ist im direkten Vergleich mit anderen Häusern sehr wenig. B. Bahn Müller gab für die FAU Erlangen-Nürnberg je nach Operationsmethode 72-90% Lymphonodektomieraten an [6]. Der Prozentsatz der histologisch positiv getesteten Lymphknoten fällt mit 3,7-16,3% dafür deutlich geringer als der Vergleichsdurchschnittswert von 25,9% in Kiel aus (3.3.3). Im Verlauf der Studie war das Verhältnis der positiv getesteten LK zu den entnommenen durchgehend ansteigend. Im Zeitraum 2011-2014 waren es 37,5%. Eine fehlende Signifikanz in der Entwicklung könnte durch die geringe Fallzahl bedingt sein. Hier wären größere Datenmengen und die weitere Entwicklung interessant.

In unseren Daten stieg die Strahlentherapiehäufigkeit im Verlauf deutlich an. Während zu Beginn der Beobachtung nur 27,3% der Patientinnen bestrahlt wurden, stieg diese Zahl 2006-2010 auf ein Maximum von 52,5% an. In der letzten Beobachtungsphase sank dieser Wert auf 43,8% ab (3.3.4). Nach der S3 Leitlinie kann eine Radiotherapie ab einem undifferenzierten (G3) pT1a Stadium und sollte ab einem pT1b Stadium nach FIGO durchgeführt werden [36,

38, 53, 54]. Das signifikant vermehrte Anwenden von Strahlentherapie deckt sich nicht vollständig mit der Entwicklung der Tumorstadien im Datenzeitraum (3.2.2). Während in den ersten zwei Beobachtungszeiträumen die Strahlentherapiehäufigkeit im Vergleich deutlich unter der Anzahl an Patientinnen mit FIGO Stadium IB (modifiziert) oder höher liegt (1998-2000: 27,3% Strahlentherapie < 35,85% FIGO IB und höher; 2001-2005: 34% Strahlentherapie < 39,19% FIGO IB und höher) übersteigt die Strahlentherapiehäufigkeit 2006-2010 mit 52% deutlich die erwartete Anwendung (FIGO Ib und höher = 31,31%). Im letzten Zeitraum entsprechen die Werte den Erwartungen mit etwa 45% Strahlentherapien (47,06% > FIGO Ib) (Tabelle 22). Die Entwicklung der Technik mit dem möglichen Einsatz von gezielteren Strahlentherapien und geringeren Nebenwirkungen, sowie zunehmender Expertise könnten einen Anstieg von 2006-2010 erklären [15, 30]. Ebenso wurden weitere Faktoren wie Zweitumore und Einflussfaktoren wie zum Beispiel Alter und BMI, welche Einfluss auf die Therapieentscheidung haben könnten bei den Patientinnen vernachlässigt. Nach Auswertung einer Studie von A. Gaudineau et. al. können auch Risikofaktoren wie ein höheres Alter bei niedrigem Grading eine Strahlentherapie legitimieren [24, 29, 47]. Weiterhin ist auch hier die erschwerte Datenlage durch den Wechsel der FIGO Klassifikation zu berücksichtigen (4.2).

Die Anwendungshäufigkeit von adjuvanten Therapien mittels Chemotherapie und endokriner Therapie änderte sich nicht signifikant. 8,1%-13,7% der Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Dies entsprach unter Berücksichtigung der Tumorstadien (3.2.2) den Erwartungen einer leitliniengerechten Therapie [21, 33, 38]. Die endokrine Therapie spielt erwartungsgemäß mit nur 3,3% eine untergeordnete Rolle [38, 48]. Hier sollte allerdings die sehr geringe Fallzahl berücksichtigt werden, welche eindeutige Ergebnisse erschwert.

4.4 Outcome

Vom Anfang bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes hat sich in jedem Beobachtungsintervall die Hospitalisationszeit deutlich verkürzt. Zu Beginn lagen die Aufenthalte noch bei etwa 3 Wochen und konnten ab 2012 durchschnittlich auf eine Woche reduziert werden (3.3.4). Einen Faktor für die Verkürzung der Hospitalisationszeiten, welchen wir durch unsere Daten belegen können, ist der Wechsel der Operationsmethoden ab 2011. Die laparoskopische Hysterektomie zeigt mit durchschnittlich 6,6 Tagen eine über 50% kürzere Krankenhausverweildauer als die vorher übliche Laparotomie mit fast 14 Tagen (3.3.4.3). Es muss berücksichtigt werden, dass die laparoskopische Technik erst ab 2011 angewandt wurde,

nachdem die Liegezeit insgesamt schon weit reduziert werden konnte. Zusätzlich ist bei hohen FIGO Stadien, welche aktuell noch eine Indikation für eine Laparotomie sein können, mit höheren Liegedauern zu rechnen. Die Hospitalisationszeit konnte bereits von 1998-2010 vor der Einführung der Laparoskopie halbiert werden. Dies konnte durch eine Optimierung der Technik bei Laparotomien oder eine bessere stationäre Nachsorge gelingen. Auch Faktoren wie Änderung von Fallpauschalen oder Möglichkeiten der ambulanten Weiterversorgung wurden in den Daten nicht berücksichtigt und könnten relevant sein.

Eine deutliche Reduktion der Hospitalisationszeiten wird auch in der Dissertation von B. Bahnmüller beschrieben [6]. Sie gibt an, dass in der FAU Erlangen die Hospitalisationszeiten von durchschnittlich 16,2 Tagen bei offen operierten Patientinnen auf 8,8 Tage bei TLH reduziert werden konnte [6]. Im direkten Vergleich konnte das UKSH insgesamt noch kürzere Hospitalisationszeiten vorweisen. Zu beachten ist, dass die vorliegende Dissertation aus Erlangen einen Beobachtungszeitraum von 2002-2009 angibt, und die ersten TLH bereits 2008 durchgeführt wurden. Ebenso wurden weitere Faktoren wie höhere FIGO Stadien nicht berücksichtigt. Eine ähnliche Überlegenheit der TLH in der Onkologie wurde auch in weiteren Studien angegeben [8, 50].

Ein Anstieg des Tumorstadiums geht gleichzeitig mit einer verlängerten Hospitalisationszeit einher. Vom FIGO Stadium I zu II verlängert sich diese nur um einen Tag von durchschnittlich 12 auf 13 Tage. Im Stadium IV steigt diese auf das Doppelte an (3.4.2).

Eine Abnahme der Krankenhausverweildauer bei ED im Zeitverlauf ließe sich auch durch eine Abnahme der Tumorstadien im Verlauf erklären (4.2). Da sich diese Entwicklung vor allem in den niedrigsten Stadien (FIGO Ia/b) widerspiegelt, ist der Einfluss auf die Hospitalisationszeit eher als gering einzustufen (3.2.2). Ein höheres Stadium kann ein Grund für eine offene Operation sein [6] und kann damit längere Hospitalisationszeiten begünstigen (3.4.3).

Eine valide Auswertung einer Mortalität oder Rezidivrate ist bei 26 verwertbaren Daten kaum möglich. Das in der Literatur beschriebene 5-Jahresüberleben bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom von etwa 80% lässt sich an Hand der vorliegenden Daten nicht bestätigen [9, 38]. Von einem im Gesamtschnitt höherem Gesamtüberleben und höherer Rezidivfreiheit ist auszugehen, da die nur wenigen bekannten Rückantworten, vor allem im Rahmen von Beschwerden bei Rezidiven oder bekannt verstorbenen Patientinnen erfasst wurden. Dass die Rezidive nach durchschnittlich 19 Monaten diagnostiziert wurden ist klinisch

bei der geringen Fallzahl ebenfalls kaum zu verwerten. Es fällt insgesamt aber auf, dass ein Großteil der erfassten Rezidive sehr früh diagnostiziert wurden.

4.5 Studiendesign

Das gewählte Studiendesign hat klare Stärken und Schwächen für die Betrachtung der an Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen. In dem Studienzeitraum wurden 303 Probanden beobachtet, was für einen Zeitraum von 17 Jahren eine sehr geringe Zahl ist, weshalb ein Zusammenfassen in Beobachtungsräume über mehrere Jahre notwendig ist, um sinnvolle Vergleichsgrößen zu erhalten. Trotzdem sind bei einigen Statistiken für einzelne Variablen weniger als 10 Patientinnen erfasst, so dass dies schon bei geringen Abweichungen der Patientinnendaten eine hohe Fehlerquote erzeugen kann. Dies zeigt sich beispielsweise bei den Operationsmethoden an der Anzahl der vaginalen Hysterektomien. Wenn die Prozentzahl bei dieser im Verhältnis nur selten eingesetzten Operationen um über 6% schwankt, entspricht dies in absoluten Zahlen nur 3 Patientinnen Unterschied. Durch das Zusammenfassen der Beobachtungszeiträume lassen sich aber sehr deutlich Trends nachweisen wie auch die Ergebnisse der Operationsmethoden zeigen konnten. Mit den gewählten Zeiträumen wurden so etwa gleich große Patientengruppen in ähnlich vielen Jahren zusammengefasst. Ein weiterer Vorteil ist der Beginn des letzten Zeitraumes ab 2011, da hier erstmalig laparoskopische Hysterektomien durchgeführt wurden und so dieser Zeitraum isoliert betrachtet werden kann. Ein Nachteil der Auswahl dieser Zeiträume ist beispielsweise bei der Betrachtung der FIGO Klassifikationen zu finden, da die Überarbeitung der Klassifikation mitten in den Zeitraum 2008-2010 fällt und so nur schwer beurteilt werden kann. Ein mehrfacher Wechsel der Zeiträume würde die Daten schwer miteinander vergleichbar lassen.

Die Qualität der meisten Daten wird stark durch den behandelnden Arzt beeinflusst. So ist die Entscheidung ob ein Endometrium bereits vor Abrasio als verdächtig eingestuft werden kann von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Im gesamten Beobachtungszeitraum ist von Personalwechseln sowie von der Zunahme an Erfahrung der Gynäkologen auszugehen. Fehler in der Beurteilung können hier nicht sicher ausgeschlossen werden. Ebenso ist der Erfolg der neuen Operationen immer auch von der Erfahrung des Teams abhängig.

5 Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie untersucht Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Endometriumkarzinomes im Zeitraum von 1998-2014 im UKSH. Hierfür wurden die Patientinnen selbst, der Tumor, dessen Therapie und das postoperative Outcome betrachtet. Hierbei gilt der besondere Fokus der Frage nach möglichen Entwicklungen innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das Patientinnenkollektiv bestand aus 303 Teilnehmerinnen, bei denen in diesem Zeitraum ein EC nachgewiesen wurde. Untersucht wurden Unterschiede in den Einzeljahren von 1998-2014, sowie in den vordefinierten Zeiträumen 1998 - 2000, 2001 - 2005, 2006 - 2010 und 2011 - 2014. Zur methodischen Auswertung wurden neben Durchschnitts- und Medianwerten hauptsächlich Tests wie der Chi - Quadrat- Test eingesetzt, mit denen Veränderungen im Verlauf überprüft werden konnten. Die untersuchte Kohorte liegt mit einem Durchschnittsalter von 66,67 vom Erkrankungsalter etwas unter dem erwarteten Schnitt nach RKI-Daten. Bei den Patientinnen traten erwartungsgemäß im Vergleich zur gesunden Bevölkerung vermehrt die untersuchten Risikofaktoren wie erhöhter BMI oder Diabetes Mellitus auf. Auch wurden leicht vermehrte Raten von Mammakarzinomen festgestellt. Durch wenige Follow-Up Daten ist ein höherer Prozentsatz durch weitere nicht erfasste Mammakarzinome nicht auszuschließen. Mit 70% gab wie auch in anderen Quellen beschrieben (4.1) ein Großteil der Patientinnen anormale vaginale Blutungen an, wobei in anderen Studien sogar noch höhere Prozentzahlen angegeben wurden. Hierbei ist die Früherkennung mittels Ultraschalldiagnostik mit Sensitivität von 80% und Spezifität von 85% im Vergleich als sehr gut einzustufen. Bei der klinischen und histopathologischen Untersuchung des EC fanden sich vor allem Karzinome im FIGO I bzw pT1 Stadium, welche größtenteils von endometrioiden Typ waren. Eine zeitliche Untersuchung von 1998-2014 war deutlich durch das Einführen einer überarbeiteten FIGO Klassifikation im Jahre 2010 erschwert. Eine positive Entwicklung lässt sich hier vermuten, konnte aber nicht eindeutig in der Dissertation bewiesen werden. Die Therapie des Endometriumkarzinoms hat sich im UKSH durch die Etablierung der TLH deutlich verändert, welche sich schnell zur Standardoperationsmethode entwickelte. Dies ist auch als ein wichtiger Faktor für die nachweisbare Verkürzung der Hospitationszeiten in den Jahren zu sehen. Im Vergleich mit anderen Häusern (4.3) scheinen in UKSH seltener Lymphknoten entnommen zu werden, wobei diese im Verhältnis in Kiel häufiger als pathologische eingestuft wurden. Eine genaue Aussage ist aber auch hier durch eine geringe Datenmenge schwierig. Die adjuvante Nachsorge

entspricht größtenteils den Erwartungen einer stadiengerechte Therapie nach Leitlinie. Nur ein Peak von Chemotherapien im Zeitraum 2006-2010 kann durch die restlichen Daten nicht sicher erklärt werden. Die Datenmenge des Follow-Ups war sehr gering und hatte eine hohe Abbrecherquote. Da zusätzlich die meisten poststationären Daten nur bei Rezidiven, Zweitumoren oder Todesfällen gesammelt werden konnten, fallen diese vermehrt ins Gewicht und die Überlebens- und rezidivfreien Überlebensraten fallen in der Dissertation sehr schlecht aus. Die Studie hatte diesbezüglich auch ihre größte Schwäche. Vor allem für die ersten Jahren der Studie waren kaum Daten bekannt. Das Follow-Up der letzten Jahre dagegen stand zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch aus. Während bei einer Fallzahl über 300 valide Daten bei den geplanten Themenfeldern besonders im Querschnitt gewonnen wurden, waren diese bei Längsschnittuntersuchungen, besonders mit mehr als zwei Variablen, mehrfach nicht ausreichend. Hierfür wären Folgestudien mit größeren Fallzahlen vor allem bei den nicht eindeutigen Analyseergebnissen interessant.

6 Literatur

References

- [1] Aarts, J. W. M., Nieboer, T. E., Johnson, N., Tavender, E., Garry, R., Mol, B. W. J., and Kluivers, K. B. 2015. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8, CD003677.
- [2] Allard, J. E. and Maxwell, G. L. 2009. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 16, 1, 53–56.
- [3] Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., van Limbergen, E., and Vergote, I. 2005. Endometrial cancer. *The Lancet* 366, 9484, 491–505.
- [4] Anna. 015-064 S1 Die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH) 03-2008 09-2012.
- [5] Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., and Yildiz, B. O. 2016. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews. Disease primers* 2, 16057.
- [6] Bahnmüller, B. 2012. *Vergleich von laparoskopischer OP-Technik mit offener OP-Technik bei Endometriumkarzinom*. unv. Diss, Friedrich-Alexander-Universität.
- [7] Beckmann, M. W. Prof. Dr. med., Emons, G. Prof. Dr. med., and Wimberger, P. Prof. Dr. med. 2016. *Patientenratgeber Gynäkologische Tumoren*.
- [8] Bell, M. C., Torgerson, J., Seshadri-Kreaden, U., Suttle, A. W., and Hunt, S. 2008. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecologic oncology* 111, 3, 407–411.
- [9] Bertz, J., Ed. 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Inst, Berlin.
- [10] Bourgeois, V. and Agafitei, L. 203/2016 – 2016. *Europäische Gesundheitsbefragung: Fast jeder sechste Erwachsene in der EU gilt als adipös. Der Anteil adipöser Menschen steigt mit dem Alter und sinkt mit steigendem Bildungsniveau*.
- [11] Bouwman, F., Smits, A., Lopes, A., Das, N., Pollard, A., Massuger, L., Bekkers, R., and Galaal, K. 2015. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecologic oncology* 139, 2, 369–376.
- [12] Briese, V., Ulfing, N., and Mylonas, I. 2002. Die vaginale Hysterektomie. *Der Gynäkologe* 35, 2, 116–124.
- [13] Chiva, L., Lapuente, F., Gonzalez-Cortijo, L., Carballo, N., Garcia, J. F., Rojo, A., and Gonzalez-Martin, A. 2008. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 111, 2 Suppl, S101-4.
- [14] Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., and Sessa, C. 2013. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 Suppl 6, vi33-8.
- [15] Creutzberg, C. L., Nout, R. A., Lybeert, M. L. M., Wárlám-Rodenhuis, C. C., Jobsen, J. J., Mens, J.-W. M., Lutgens, L. C. H. W., Pras, E., van de Poll-Franse, L. V., and van Putten, W. L. J. 2011. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 81, 4, e631-8.

- [16] Denschlag, D., Ulrich, U., and Emons, G. 2010. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Deutsches Arzteblatt international* 108, 34-35, 571–577.
- [17] Dossus, L., Allen, N., Kaaks, R., Bakken, K., Lund, E., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Fournier, A., Chabbert-Buffet, N., Boeing, H., Schutze, M., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Lagiou, P., Palli, D., Krogh, V., Tumino, R., Vineis, P., Mattiello, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Onland-Moret, N. C., Peeters, P. H. M., Dumeaux, V., Redondo, M.-L., Duell, E., Sanchez-Cantalejo, E., Arriola, L., Chirlaque, M.-D., Ardanaz, E., Manjer, J., Borgquist, S., Lukanova, A., Lundin, E., Khaw, K.-T., Wareham, N., Key, T., Chajes, V., Rinaldi, S., Slimani, N., Mouw, T., Gallo, V., and Riboli, E. 2010. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer* 127, 2, 442–451.
- [18] Dr. Christian Graf. 2018. Regionale Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland. Eine Auswertung mittels GKV-Daten der BARMER Datum: 14. November 2018.
- [19] Filomeno, M., Bosetti, C., Bidoli, E., Levi, F., Serraino, D., Montella, M., La Vecchia, C., and Tavani, A. 2015. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *British journal of cancer* 112, 11, 1816–1821.
- [20] Fujita, M., Tase, T., Kakugawa, Y., Hoshi, S., Nishino, Y., Nagase, S., Ito, K., Niikura, H., Yaegashi, N., and Minami, Y. 2008. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *The Tohoku journal of experimental medicine* 216, 4, 297–307.
- [21] Galaal, K., Al Moundhri, M., Bryant, A., Lopes, A. D., and Lawrie, T. A. 2014. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, CD010681.
- [22] Gaß, P. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen.
- [23] Gatzemeier, U., Pawel, J. von, Vynnychenko, I., Zatloukal, P., Marinis, F. de, Eberhardt, W. E. E., Paz-Ares, L., Schumacher, K.-M., Goddemeier, T., O'Byrne, K. J., and Pirker, R. 2011. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy. A subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study. *The Lancet Oncology* 12, 1, 30–37.
- [24] Gaudineau, A., Weitbruch, D., Quetin, P., Heymann, S., Petit, T., Volkmar, P., Bodin, F., Velten, M., and Rodier, J. F. 2012. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Oncology letters* 4, 4, 719–722.
- [25] Ghanbari Andarieh, M., Agajani Delavar, M., Moslemi, D., and Esmaeilzadeh, S. 2016. Risk Factors for Endometrial Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 17, 10, 4791–4796.
- [26] Haoula, Z., Salman, M., and Atiomo, W. 2012. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 27, 5, 1327–1331.
- [27] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., and Scheidt-Nave, C. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56, 5-6, 668–677.
- [28] Hill, H. A. and Austin, H. 1996. Nutrition and endometrial cancer. *Cancer causes & control : CCC* 7, 1, 19–32.
- [29] Hillner, B. E., Smith, T. J., and Desch, C. E. 2000. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18, 11, 2327–2340.

- [30] Hörner, J. 2001. *Wert der postoperativen und der primären Radiotherapie des Endometriumkarzinoms. Retrospektive Auswertung an 170 Patientinnen.* unv. Diss., Fakultät für Medizin der Technischen Universität München.
- [31] Hruby, A. and Hu, F. B. 2015. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics* 33, 7, 673–689.
- [32] Jacobs, I., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Manchanda, R., Singh, N., Sharma, A., Ryan, A., Seif, M. W., Amso, N. N., Turner, G., Brunell, C., Fletcher, G., Rangar, R., Ford, K., Godfrey, K., Lopes, A., Oram, D., Herod, J., Williamson, K., Scott, I., Jenkins, H., Mould, T., Woolas, R., Murdoch, J., Dobbs, S., Leeson, S., Cruickshank, D., Skates, S. J., Fallowfield, L., Parmar, M., Campbell, S., and Menon, U. 2011. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women. A case-control study within the UKCTOCS cohort. *The Lancet Oncology* 12, 1, 38–48.
- [33] Johnson, N., Bryant, A., Miles, T., Hogberg, T., and Cornes, P. 2011. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, CD003175.
- [34] Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A. G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C. C., Yau, C., Laird, P. W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G. B., Kucherlapati, R., Mardis, E. R., and Levine, D. A. 2013. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497, 7447, 67–73.
- [35] Kim, H. S., Suh, D. H., Kim, M.-K., Chung, H. H., Park, N. H., and Song, Y. S. 2012. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology* 42, 5, 405–412.
- [36] Klopp, A., Smith, B. D., Alektiar, K., Cabrera, A., Damato, A. L., Erickson, B., Fleming, G., Gaffney, D., Greven, K., Lu, K., Miller, D., Moore, D., Petereit, D., Schefter, T., Small, W., JR, Yashar, C., and Viswanathan, A. N. 2014. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology* 4, 3, 137–144.
- [37] Lacey, J. V., Sherman, M. E., Rush, B. B., Ronnett, B. M., Ioffe, O. B., Duggan, M. A., Glass, A. G., Richesson, D. A., Chatterjee, N., and Langholz, B. 2010. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 5, 788–792.
- [38] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am: 14.05.2020).
- [39] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am: 14.05.2020).
- [40] Lewin, S. N., Herzog, T. J., Barrena Medel, N. I., Deutsch, I., Burke, W. M., Sun, X., and Wright, J. D. 2010. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics and gynecology* 116, 5, 1141–1149.
- [41] Liedtke, C., Jackisch, C., Thill, M., Thomssen, C., Müller, V., and Janni, W. 2018. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018 Liedtke C., Jackisch C., Thill M., Thomssen C., Müller V., Janni W. · on behalf of the AGO Breast Committee Breast Care 2018;13: 196–208. *Breast care (Basel, Switzerland)* 13, 3, 196–215.

- [42] Lüllmann-Rauch, R. 2009. *Taschenlehrbuch Histologie*. Thieme, Stuttgart.
- [43] Lynch Henry T. and de la Chapelle Albert. 2010. Review Article. *Irish Studies Review* 11, 2, 199–203.
- [44] Mäkinen, J., Johansson, J., Tomás, C., Tomás, E., Heinonen, P. K., Laatikainen, T., Kauko, M., Heikkinen, A. M., and Sjöberg, J. 2001. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Human reproduction (Oxford, England)* 16, 7, 1473–1478.
- [45] Malik, E., Ed. 2002. *Gynäkologische Endoskopie. Pro und contra ; mit 35 Tabellen*. Steinkopff, Darmstadt.
- [46] Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., Lethaby, A., and Lee, J. 2017. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD004143.
- [47] Marnitz, S. 2016. Postoperative Radiotherapie des Endometriumkarzinoms. Gründlichere und evidenzbasierte Aufarbeitung der Daten weiterhin erforderlich. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 192, 4, 269–272.
- [48] Martin-Hirsch, P. P., Bryant, A., Keep, S. L., Kitchener, H. C., and Lilford, R. 2011. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, CD001040.
- [49] Michaela A. OnstadRosemarie E. SchmandtKaren H. LuAll authors: The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, and TX. 2016. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 34, 35, 4225–4231.
- [50] Mourits, M. J. E., Bijen, C. B., Arts, H. J., ter Brugge, H. G., van der Sijde, R., Paulsen, L., Wijma, J., Bongers, M. Y., Post, W. J., van der Zee, A. G., and Bock, G. H. de. 2010. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer. A randomised trial. *The Lancet Oncology* 11, 8, 763–771.
- [51] Muller, A., Thiel, F. C., Renner, S. P., Winkler, M., Haberle, L., and Beckmann, M. W. 2010. Hysterectomy-a comparison of approaches. *Deutsches Arzteblatt international* 107, 20, 353–359.
- [52] Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M. E., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., Ammar, W., Anwari, P., Banerjee, A., Barquera, S., Basu, S., Bennett, D. A., Bhutta, Z., Blore, J., Cabral, N., Nonato, I. C., Chang, J.-C., Chowdhury, R., Courville, K. J., Criqui, M. H., Cundiff, D. K., Dabhadkar, K. C., Dandona, L., Davis, A., Dayama, A., Dharmaratne, S. D., Ding, E. L., Durrani, A. M., Esteghamati, A., Farzadfar, F., Fay, D. F. J., Feigin, V. L., Flaxman, A., Forouzanfar, M. H., Goto, A., Green, M. A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Hankey, G. J., Harewood, H. C., Havmoeller, R., Hay, S., Hernandez, L., Hussein, A., Idrisov, B. T., Ikeda, N., Islami, F., Jahangir, E., Jassal, S. K., Jee, S. H., Jeffreys, M., Jonas, J. B., Kabagambe, E. K., Khalifa, S. E. A. H., Kengne, A. P., Khader, Y. S., Khang, Y.-H., Kim, D., Kimokoti, R. W., Kinge, J. M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kwan, G., Lai, T., Leinsalu, M., Li, Y., Liang, X., Liu, S., Logroscino, G., Lotufo, P. A., Lu, Y., Ma, J., Mainoo, N. K., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Mokdad, A. H., Moschandreas, J., Naghavi, M., Naheed, A., Nand, D., Narayan, K. M. V., Nelson, E. L., Neuhauser, M. L., Nisar, M. I., Ohkubo, T., Oti, S. O., Pedroza, A., Prabhakaran, D., Roy, N., Sampson, U., Seo, H., Sepanlou, S. G., Shibuya, K., Shiri, R., Shiue, I., Singh, G. M., Singh, J. A., Skirbekk, V., Stapelberg, N. J. C., Sturua, L., Sykes, B. L., Tobias, M., Tran, B. X., Trasande, L., Toyoshima, H., van de Vijver, S., Vasankari, T. J., Veerman, J. L., Velasquez-Melendez, G., Vlassov, V. V., Vollset, S. E., Vos, T., Wang, C., Wang, X., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wright, J. L., Yang, Y. C., Yatsuya, H., Yoon, J., Yoon, S.-J., Zhao, Y., Zhou, M., Zhu, S., Lopez, A. D., Murray, C. J. L., and Gakidou, E. 2014. Global, regional, and national

- prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)* 384, 9945, 766–781.
- [53] Nout, R. A., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C. H. W., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W. M., Slot, A., Stenfert Kroese, M. C., van Bunnigen, B. N. F. M., Smit, V. T. H. B. M., Nijman, H. W., van den Tol, P. P., and Creutzberg, C. L. 2009. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, 21, 3547–3556.
- [54] Ørtoft, G., Hansen, E. S., and Bertelsen, K. 2013. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 23, 8, 1429–1437.
- [55] 2002. *PDQ Cancer Information Summaries*, Bethesda (MD).
- [56] Pollak, M. 2010. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 3, 9, 1060–1065.
- [57] Pritzkeleit, R., Holzmann, M., Eisemann, N., Gerdemann, U., Richter, A., Tobis, J., and Katalinic, A. 2014. Krebs in Schleswig- Holstein. Inzident und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Krebsregister Schleswig Holstein - Krebepidemiologie e.V., 10, 80.
- [58] Prof. Dr. Dr. h.c. du Bois, A. and Prof. Dr. Kümmel, S. 2018. *Therapiestandards der Kliniken für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois und Senologie / Interdisziplinäres Brustzentrum Direktor: Prof. Dr. Sherko Kümmel an den Kliniken Essen-Mitte (KEM), Essen.*
- [59] Pschyrembel, W., Witzel, S., and Dornblüth, O., Eds. 2007. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, Berlin.
- [60] Reigstad, M. M., Storeng, R., Myklebust, T. A., Oldereid, N. B., Omland, A. K., Robsahm, T. E., Brinton, L. A., Vangen, S., Furu, K., and Larsen, I. K. 2017. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity status - A Registry-based Cohort Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.*
- [61] Rhiem, K. and Schmutzler, R. K. 2015. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Onkologie* 21, 3, 202–210.
- [62] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., and Wesker, K. 2009. *Prometheus LernAtlas der Anatomie. Innere Organe*. Prometheus LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker. Thieme, Stuttgart.
- [63] Seracchioli, R., Venturoli, S., Vianello, F., Govoni, F., Cantarelli, M., Gualerzi, B., and Colombo, F. M. 2002. Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9, 3, 333–338.
- [64] Taylan, E., Sahin, C., Zeybek, B., and Akdemir, A. 2017. Contained Morcellation: Review of Current Methods and Future Directions. *Frontiers in surgery* 4, 15.
- [65] Uhl, B. 2013. *OP-Manual der Gynäkologie und Geburtshilfe. Alles für den OP und die Station*. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
- [66] Urban, M., Banks, E., Egger, S., Canfell, K., O'Connell, D., Beral, V., and Sitas, F. 2012. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS medicine* 9, 3, e1001182.
- [67] Vrachnis, N., Iavazzo, C., Iliodromiti, Z., Sifakis, S., Alexandrou, A., Siristatidis, C., Grigoriadis, C., Botsis, D., and Creatsas, G. 2016. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular

mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Archives of gynecology and obstetrics* 293, 2, 239–246.

- [68] Wong, A. S.-W., Lao, T. T.-H., Cheung, C. W., Yeung, S. W., Fan, H. L., Ng, P. S., Yuen, P. M., and Sahota, D. S. 2016. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 123, 3, 439–446.

7 Anhang

Tabelle 8 Alter bei Erstdiagnose

Alter	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
<60	18,20%	28,90%	29,30%	30,10%	27,40%
Anzahl <60	22	29	22	22	83
60-69	36,40%	25,00%	29,30%	24,70%	28,40%
Anzahl 60-69	20	19	29	18	86
>=70	45,50%	46,10%	41,40%	45,20%	44,20%
Anzahl >=70	25	35	41	33	134
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	55	76	99	73	303

Tabelle 9 BMI bei Erstdiagnose

BMI	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
<25	22,90%	37,00%	32,60%	35,40%	32,70%
Anzahl <25	11	27	30	23	91
25-<30	39,60%	30,10%	26,10%	24,60%	29,10%
Anzahl 25-<30	19	22	24	16	81
30-<40	29,20%	24,70%	29,30%	33,80%	29,10%
Anzahl 30-<40	14	18	27	22	81
>=40	8,30%	8,20%	12%	6,20%	9,00%
Anzahl >=40	4	6	11	4	25
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	48	73	92	65	278

Tabelle 10 Diabetes bei Erstdiagnose

DM Status	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
Diabetes	84%	82,70%	82,30%	80,80%	82,30%
Anzahl DM+	42	62	79	59	242
Kein Diabetes	16,00%	17,30%	17,70%	19,20%	17,70%
Anzahl DM-	8	13	17	14	52
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	50	75	96	73	294

Tabelle 11 anormale Blutung bei ED

anormale Blutung	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
Nein	22,20%	35,20%	27,00%	32,30%	29,60%
Anzahl Nein	10	25	24	21	80
Ja	77,80%	64,80%	73,00%	67,70%	70,40%
Anzahl Ja	35	46	65	44	190
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	45	71	89	65	270

Tabelle 12 suspektes Endometrium bei ED

suspektes EM	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
Ja	73,30%	80,80%	77,50%	85,70%	79,60%
Anzahl Ja	12	14	20	9	55
Nein	26,70%	19,20%	22,50%	14,30%	20,40%
Anzahl Nein	33	59	69	54	215
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	45	73	89	63	270

Tabelle 13 weitere Karzinome bei ED

weitere Karzinome	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
keine	69,20%	76,00%	79,60%	78,60%	76,60%
Anzahl	36	57	78	55	226
Brustkrebs	17,30%	14,70%	11,20%	15,70%	14,20%
Anzahl BC	9	11	11	11	42
andere	13,50%	9,30%	9,20%	5,70%	9,20%
Anzahl andere	7	7	9	4	27
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	52	75	98	70	295

Tabelle 14 Histologie bei ED

Histologie	endometrioid	klarzellig	serös	andere	Gesamt
Prozent	84,50%	3,60%	7,60%	4,30%	100%
Anzahl	256	11	23	13	303

Tabelle 15 FIGO bei ED (Gesamtübersicht)

Zeitraum	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
Ia	13,21%	20,27%	29,29%	52,94%	29,59%
Anzahl Ia	7	15	29	36	87
Ib	50,94%	40,54%	39,39%	27,94%	39,12%
Anzahl Ib	27	30	39	19	115
Ic	13,21%	12,16%	10,10%	0,00%	8,84%
Anzahl Ic	7	9	10	0	26
IIa	3,77%	6,76%	4,04%	4,41%	4,76%
Anzahl IIa	2	5	4	3	14
IIb	3,77%	6,76%	2,02%	2,94%	3,74%
Anzahl IIb	2	5	2	2	11

Zeitraum	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
IIIa	5,66%	6,76%	5,05%	1,47%	4,76%
Anzahl IIIa	3	5	5	1	14
IIIb	0,00%	1,35%	2,02%	0,00%	1,02%
Anzahl IIIb	0	1	2	0	3
IIIc	5,66%	5,41%	5,05%	10,29%	6,46%
Anzahl IIIc	3	4	5	7	19
IV	3,77%	0,00%	3,03%	0,00%	1,70%
Anzahl IV	2	0	3	0	5
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	53	74	99	68	294

Tabelle 16 TNM bei ED

Zeitraum	pT1	Anzahl pT1	pT2	Anzahl pT2	pT3	Anzahl pT3	Gesamt
1998-2000	83,00%	44	5,70%	3	11,30%	6	100,00%
2001-2005	77,40%	58	13,40%	10	9,30%	7	100,00%
2006-2010	81,60%	80	8,20%	8	10,20%	10	100,00%
2011-2014	82,60%	57	11,50%	8	5,80%	4	100,00%
Gesamt	81,00%	239	9,80%	29	9,10%	27	100,00%

Tabelle 17 FIGO bei ED (Hauptstadien)

FIGO	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
FIGO I	77,36%	72,97%	78,79%	80,88%	77,55%
Anzahl I	41	54	78	55	228
FIGO II	7,55%	13,51%	6,06%	7,35%	8,50%
Anzahl II	4	10	6	5	25
FIGO III	11,32%	13,51%	12,12%	11,76%	12,24%
Anzahl III	6	10	12	8	36
FIGO IV	3,77%	0,00%	3,03%	0,00%	1,70%
Anzahl IV	2	0	3	0	5
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	53	74	99	68	294

Tabelle 18 FIGO I + Weitere

FIGO	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
FIGO Ia	13,21%	20,27%	29,29%	52,94%	29,59%
Anzahl Ia	7	15	29	36	87
FIGO Ib	50,94%	40,54%	39,39%	27,94%	39,12%
Anzahl Ib	27	30	39	19	115
FIGO Ic	13,21%	12,16%	10,10%	0,00%	8,84%
Anzahl Ic	7	9	10	0	26
Weitere	22,64%	27,03%	21,21%	19,12%	22,45%
Anzahl	12	20	21	13	66
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%
Gesamt	53	74	99	68	294

Tabelle 19 FIGO I (a-c)

Zeitraum	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
FIGO Ia	17,07%	27,78%	37,18%	65,45%	38,16%
Anzahl Ia	7	15	29	36	87
FIGO Ib	65,85%	55,56%	50,00%	34,55%	50,44%
Anzahl Ib	27	30	39	19	115
FIGO Ic	17,07%	16,67%	12,82%	0,00%	11,40%
Anzahl Ic	7	9	10	0	26
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	41	54	78	55	228

Tabelle 20 FIGOI Einzeljahre + Weitere

Jahr	FIGO Ia	A*Ia	FIGO Ib	A*Ib	FIGO Ic	A*Ic	Weitere	A*	Gesamt	Gesamt
1998	15,00%	3	40,00%	8	10,00%	2	35,00%	7	100%	20
1999	23,53%	4	58,82%	10	5,88%	1	11,76%	2	100%	17
2000	0,00%	0	56,25%	9	25,00%	4	18,75%	3	100%	16
2001	15,00%	3	45,00%	9	10,00%	2	30,00%	6	100%	20
2002	27,27%	3	27,27%	3	9,09%	1	36,36%	4	100%	11
2003	25,00%	3	58,33%	7	8,33%	1	8,33%	1	100%	12
2004	17,65%	3	35,29%	6	23,53%	4	23,53%	4	100%	17
2005	21,43%	3	35,71%	5	7,14%	1	35,71%	5	100%	14
2006	27,78%	5	55,56%	10	11,11%	2	5,56%	1	100%	18
2007	17,65%	3	47,06%	8	17,65%	3	17,65%	3	100%	17
2008	27,27%	6	54,55%	12	4,55%	1	13,64%	3	100%	22
2009	14,29%	3	23,81%	5	19,05%	4	42,86%	9	100%	21
2010	57,14%	12	19,05%	4	0,00%	0	23,81%	5	100%	21
2011	65,22%	15	30,43%	7	0,00%	0	4,35%	1	100%	23
2012	40,00%	6	26,67%	4	0,00%	0	33,33%	5	100%	15
2013	52,94%	9	29,41%	5	0,00%	0	17,65%	3	100%	17
2014	46,15%	6	23,08%	3	0,00%	0	30,77%	4	100%	13
Gesamt	29,59%	87	39,12%	115	8,84%	26	22,45%	66	100%	294

A*= Anzahl Patientinnen

Tabelle 21 FIGO 1 (+ Weitere/modifiziert)

Zeitraum	FIGO Ia	Anzahl Ia	FIGO Ib	Anzahl Ib	Weitere	A*Weitere	Gesamt	Gesamt2
1998-2000	64,15%	34	13,21%	7	22,64%	12	100,00%	53
2001-2005	60,81%	45	12,16%	9	27,03%	20	100,00%	74
2006-2010	64,65%	64	14,14%	14	21,21%	21	100,00%	99
2011-2014	52,94%	36	27,94%	19	19,12%	13	100,00%	68
Gesamt	60,88%	179	16,67%	49	22,45%	66	100,00%	294

Tabelle 22 FIGO I a+b (modifiziert)

FIGO	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
FIGO Ia	82,93%	83,33%	82,05%	65,45%	78,51%
Anzahl Ia	34	45	64	36	179
FIGO Ib	17,07%	16,67%	17,95%	34,55%	21,49%
Anzahl Ib	7	9	14	19	49
Gesamt	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Gesamt	41	54	78	55	228

Tabelle 23 FIGO I a+b (modifiziert/Jahresüberblick)

Jahre	FIGO Ia	Anzahl Ia	FIGO Ib	Anzahl Ib	Gesamt	Gesamt
1998	85%	11	15%	2	1	13
1999	93%	14	7%	1	100,00%	15
2000	69%	9	31%	4	100,00%	13
2001	86%	12	14%	2	100,00%	14
2002	86%	6	14%	1	100,00%	7
2003	91%	10	9%	1	100,00%	11
2004	69%	9	31%	4	100,00%	13
2005	89%	8	11%	1	100,00%	9
2006	88%	15	12%	2	100,00%	17
2007	79%	11	21%	3	100,00%	14
2008	95%	18	5%	1	100,00%	19
2009	67%	8	33%	4	100,00%	12
2010	75%	12	25%	4	100,00%	16
2011	68%	15	32%	7	100,00%	22
2012	60%	6	40%	4	100,00%	10
2013	64%	9	36%	5	100,00%	14
2014	67%	6	33%	3	100,00%	9
Gesamt	79%	179	21%	49	100,00%	228

Tabelle 24 TNM 1a+b (modifiziert)

Jahre	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
pT1a	77,27%	81,03%	82,50%	68,33%	77,69%
Anzahl 1a	34	47	66	41	188
pT1b	22,73%	18,97%	17,50%	31,67%	22,31%
Anzahl 1b	10	11	14	19	54
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	44	58	80	60	242

Tabelle 25 TNM 1 a+b (Einzeljahre)

Jahre	pT1a	Anzahl 1a	pT1b	Anzahl 1b	Gesamt	Gesamt2
1998	85,71%	12	14,29%	2	100,00%	14
1999	76,47%	13	23,53%	4	100,00%	17
2000	69,23%	9	30,77%	4	100,00%	13
2001	80,00%	12	20,00%	3	100,00%	15
2002	85,71%	6	14,29%	1	100,00%	7
2003	92,31%	12	7,69%	1	100,00%	13
2004	69,23%	9	30,77%	4	100,00%	13
2005	80,00%	8	20,00%	2	100,00%	10
2006	83,33%	15	16,67%	3	100,00%	18
2007	78,57%	11	21,43%	3	100,00%	14
2008	94,74%	18	5,26%	1	100,00%	19
2009	66,67%	8	33,33%	4	100,00%	12
2010	82,35%	14	17,65%	3	100,00%	17
2011	69,57%	16	30,43%	7	100,00%	23
2012	63,64%	7	36,36%	4	100,00%	11
2013	64,29%	9	35,71%	5	100,00%	14
2014	75,00%	9	25,00%	3	100,00%	12
Gesamt	77,46%	188	22,54%	54	100,00%	242

Tabelle 26 pT1 (Einzeljahre)

Jahr	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
pT1a	15,79%	17,65%	0,00%	15,79%	18,18%	21,43%	17,65%	21,43%	27,78%
Anzahl 1a	3	3	0	3	2	3	3	3	5
pT1b	47,37%	58,82%	52,94%	47,37%	36,36%	64,29%	35,29%	35,71%	55,56%
Anzahl 1b	9	10	9	9	4	9	6	5	10
pT1c	10,53%	23,53%	23,53%	15,79%	9,09%	7,14%	17,65%	14,29%	16,67%
Anzahl 1c	2	4	4	3	1	1	3	2	3
Weitere	26,32%	0,00%	23,53%	21,05%	36,36%	7,14%	23,53%	28,57%	0,00%
Anzahl	5	0	4	4	4	1	4	4	0
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	19	17	17	19	11	14	17	14	18

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Gesamt
pT1a	18,75%	27,27%	14,29%	66,67%	69,57%	43,75%	52,94%	69,23%	30,48%
Anzahl 1a	3	6	3	14	16	7	9	9	92
pT1b	50,00%	54,55%	23,81%	14,29%	30,43%	25,00%	29,41%	23,08%	40,25%
Anzahl 1b	8	12	5	3	7	4	5	3	118
pT1c	18,75%	4,55%	19,05%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,62%
Anzahl 1c	3	1	4	0	0	0	0	0	31
Weitere	12,50%	13,64%	42,86%	19,05%	0,00%	31,25%	17,65%	7,69%	18,30%
Anzahl	2	3	9	4	0	5	3	1	53
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	16	22	21	21	23	16	17	13	295

Tabelle 27 Operation bei ED

Operation	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
abdominal	89,10%	93,30%	96,00%	44,30%	81,90%
Anzahl abd.	49	70	95	31	245
TLH	0,00%	0,00%	0,00%	51,40%	12,00%
Anzahl TLH	0	0	0	36	36
vaginal	10,90%	6,70%	4,00%	4,30%	6,00%
Anzahl vag.	6	5	4	3	18
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	55	75	99	70	299

Tabelle 28 Lymphonodektomie bei ED

LNE	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
ohne	78,20%	82,70%	78,60%	79,20%	79,70%
Anzahl ohne	43	62	77	57	239
pelvic	21,80%	14,70%	4,10%	2,80%	9,70%
Anzahl pel.	12	11	4	2	29
pelvic+paa	0%	2,70%	17,30%	18,20%	10,70%
Anzahl p+p.	0	2	17	13	32
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	55	75	98	72	300

Tabelle 29 Lymphknotenstatus nach Biopsie

LN Status	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
negativ	88,90%	76,90%	75,00%	62,50%	74,10%
Anzahl neg.	8	10	15	10	43
positiv	11,10%	23,10%	25,00%	37,50%	25,90%
Anzahl pos.	1	3	5	6	15
Gesamt	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Gesamt	9	13	20	16	58

Tabelle 30 Radiotherapie nach ED

Radiotherapie	Nein	Anzahl Nein	Ja	Anzahl Ja	Gesamt	Gesamtzahl
1998-2000	72,70%	40	27,30%	15	100,00%	55
2001-2005	65,80%	50	34,20%	26	100,00%	76
2006-2010	47,50%	47	52,50%	52	100,00%	99
2011-2014	56,20%	41	43,80%	32	100,00%	73
Gesamt	58,70%	178	41,30%	125	100,00%	303

Tabelle 31 Chemotherapie nach ED

Chemo	Nein	Anzahl Nein	Ja	Anzahl Ja	Gesamt	Gesamtzahl
1998-2000	94,40%	51	5,60%	3	100%	54
2001-2005	94,70%	72	5,30%	4	100%	76
2006-2010	91,90%	91	8,10%	8	100%	99
2011-2014	86,30%	63	13,70%	10	100%	73
Gesamt	91,70%	277	8,30%	25	100%	302

Tabelle 32 Endokrine Therapie nach ED

Endokrin	Nein	Anzahl Nein	Ja	Anzahl Ja	Gesamt	Gesamtzahl
1998-2000	96,40%	53	3,60%	2	100%	55
2001-2005	94,70%	72	5,30%	4	100%	76
2006-2010	97,00%	96	3,00%	3	100%	99
2011-2014	98,60%	72	1,40%	1	100%	73
Gesamt	96,70%	293	3,30%	10	100%	303

Tabelle 33 Hospitationsdauer nach ED (in Tagen)

Erstdiagnose	Mittelwert	Medianwert	Teilnehmer
1998	21,29	16	17
1999	20,4	21	17
2000	21	18	17
2001	18,4	15	19
2002	16,3	16	11
2003	14,75	14,5	12
2004	9,6	9	17
2005	13	13,5	14
2006	10,27	10	18
2007	11,1	10	17
2008	10,95	9	22
2009	11,8	10	18
2010	8,9	9	21
2011	9,9	8	24
2012	8,17	7	17
2013	7,55	6	18
2014	7,6	6	13
Gesamt	12,8	11	292

Tabelle 34 Hospitationsdauer nach ED Intervalle (in Tagen)

ED Intervall	1998-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2014	Gesamt
Mittelwert	20,9	14,4	10,7	8,5	12,8
Medianwert	17	14	9	7	11
Teilnehmer	51	73	96	72	292

Tabelle 35 Hospitationsdauer nach FIGO (in Tagen)

FIGO	I	II	III	IV	Gesamt
Mittelwert	12,12	13,05	15,81	24,00	12,87
Medianwert	10	11,5	13	24	11
Teilnehmer	223	20	37	5	285

Tabelle 36 Hospitationsdauer nach OP (in Tagen)

Operation	Keine	HE	TLH	Vaginal	Andere OP
Mittelwert	6,5	13,92	6,58	11,3	25
Medianwert	6,5	12	6	8,5	25
Teilnehmer	2	238	36	28	1

Tabelle 37 Hospitationsdauer nach OP +Modifikation (in Tagen)

Operation	Mittelwert	Medianwert	Teilnehmer
keine	6,5	6,5	2
HE	11,25	11,5	9
+Adnex	14,4	12	184
+Weitere	15,9	15	45
TLH	6,3	7	3
+Adnex	6,46	6	28
+Weitere	7,4	8	5
Vaginal	11,3	8,5	28
Andere	25	25	1

Tabelle 38 R-Status nach Operation

R-Status	R0	Anzahl 0	R1	Anzahl 1	R2	Anzahl 2	Gesamt	Gesamtzahl
1998-2000	93,30%	42	4,40%	2	2,20%	1	100%	45
2001-2005	94,60%	70	1,40%	1	4,10%	3	100%	74
2006-2010	92,20%	83	3,30%	3	4,40%	4	100%	90
2011-2014	97,00%	65	1,50%	1	1,40%	1	100%	67
Gesamt	94,20%	260	2,50%	7	3,30%	9	100%	276

Tabelle 39 Gesamtüberleben bei ED (in Monaten)

ED	Mittelwert	Medianwert	Teilnehmer
2000	32	32	1
2002	128	128	1
2005	33	33	1
2007	13,5	13,5	2
2008	23,33	12	3
2009	29	34	4
2010	16,4	16	5
2011	17,67	18	6
2012	2	2	1
2013	6	6	1
2014	2	2	1
Gesamt	23,23	18	26

Tabelle 40 Gesamtüberleben bei ED Intervalle (in Monaten)

ED	Mittelwert	Medianwert	Teilnehmer
1998-2000	32	32	1
2001-2005	80,5	80,5	2
2006-2010	21,07	17,5	14
2011-2014	12,89	9	9
Gesamt	23,23	18	26

Tabelle 41 Rezidiv-freies Überleben (in Monaten)

ED	Mittelwert	Medianwert	Teilnehmer
1998-2000	18	18	6
2001-2005	13,75	13,5	4
2006-2010	23,7	19	11
2011-2014	16	14	4

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. med. Marion T. van Mackelenbergh, die mich mit diesem spannenden Thema betraut hat, die für mich jederzeit erreichbar war, und mit guten Ratschlägen, konstruktiver Kritik und zahlreichen Hilfestellungen unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Alma Mater bedanken, welche mir die Datengrundlagen, sowie Räumlichkeiten zur Ausarbeitung zur Verfügung gestellt hat.

Nicht zuletzt muss ich meiner Ehepartnerin Vanessa meinen Dank äußern, die mir stets zur Seite stand und mich motiviert hat.

Meinen Eltern und Brüdern danke ich für ihre immerwährenden Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.