

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluierung verschiedener operativer Strategien bei Endometriumkarzinom:
Minimal invasives versus klassisches offenes Verfahren
Eine retrospektive Analyse der Patientinnen des Klinikums Kassel von 2011 bis 2016

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ana Catarina de Jesus Moreira Garcez
aus Paredes (Portugal)

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 06.12.2022

Widmung

Für Alex

Ohne deine Liebe und Geduld wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG	10
1.1. EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.2. RISIKOFAKTOREN.....	13
1.3. PATHOLOGIE.....	14
1.4. SYMPTOME	15
1.5. SCREENING	16
1.6. DIAGNOSTIK UND STAGING.....	16
1.7. ÜBERBLICK ÜBER DIE THERAPIE	18
1.8. VORSTUFEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS.....	19
1.9. KONSERVATIVE THERAPIE DES FRÜHEN ENDOMETRIUMKARZINOMS	19
1.10. OPERATIVE THERAPIE	20
1.10.1. OPERATIVE TECHNIK.....	21
1.11. ADJUVANTE THERAPIE.....	24
1.12. PALLIATIVE THERAPIE.....	26
1.13. SUPPORTIVE THERAPIE, PSYCHOONKOLOGIE UND REHABILITATION.....	27
1.14. NACHSORGE.....	28
2. MATERIAL UND METHODEN	29
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV.....	29
2.2. DATENMANAGEMENT UND STATISCHE AUSWERTUNG	30
2.3. VARIABLEN	30
2.4. LITERATURRECHERCHE.....	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1. ALTER.....	32
3.2. BMI	34
3.3. HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION.....	37
3.4. LYMPHKNOTEN.....	38
3.5. DAUER DER OPERATION	42

3.6.	INTRAOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	43
3.7.	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	45
3.8.	BLUTTRANSFUSION.....	47
3.9.	DAUER DES AUFENTHALTES	48
4.	DISKUSSION	50
4.1.	AUSWAHL DER VARIABLEN	50
4.2.	ALTER.....	50
4.3.	BMI	51
4.4.	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION.....	51
4.5.	LYMPHKNOTEN.....	52
4.6.	DAUER DER OPERATION	53
4.7.	INTRAOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	54
4.8.	POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN.....	54
4.9.	BLUTTRANSFUSION.....	56
4.10.	DAUER DES AUFENTHALTES.....	56
4.11.	ALLGEMEINE LIMITATIONEN UND STÄRKEN	57
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	61
7.	DANKSAGUNG.....	68
8.	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	69

Abkürzungsverzeichnis

BMI = Body Mass Index

CI = Konfidenzintervall

CT = Computertomographie

DFS = Krankheitsfreies Überleben (engl. *disease free survival*)

DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

DKG = Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

EH = Endometriumhyperplasie

EIN = Endometriale intraepitheliale Neoplasie

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon

Gy = Gray

HNPCC = hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom oder Lynch-Syndrom

ILR = Invasion des lymphovaskulären Raumes

IQR = Interquartilsabstand

IVF = In-vitro-Fertilisation

LK = Lymphknoten

LNE = Lymphonodektomie

LSK = Laparoskopie

M = Mittelwert

MRT = Magnetresonanztomographie

n = Größe einer Teilstichprobe

N = Stichprobengröße

o.g. = oben genannt

OP = Operation

OS = Gesamtüberleben (engl. *overall survival*)

p = p -Wert

PCOS = polyzystisches Ovarialsyndrom

PET = Positronenemissionstomographie

SD = Standardabweichung

STD = Standard

TAH = totale abdominale Hysterektomie

TLH = totale laparoskopische Hysterektomie

TVS = transvaginale Sonographie

vs. = versus

WHO = World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Anzahl der Neuerkrankungen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v., 2015).....	12
Abbildung 2. Boxplot-Darstellung der Altersverteilung in beiden Verfahren.....	33
Abbildung 3. BMI-Verteilung in der gesamten Gruppe, laut WHO-Definition.	35
Abbildung 4. Boxplot-Darstellung der BMI-Verteilung in beiden Verfahren, je nach Anzahl an Operationen.	36
Abbildung 5. BMI (Prozent der Fälle) nach operativer Methode.....	37
Abbildung 6. Verteilung der histologischen Klassifikation in kumulierten Prozenten der gesamten Stichprobe, je nach Verfahren.....	38
Abbildung 7. Boxplot-Darstellung der gesamten Anzahl an untersuchten Lymphknoten nach Verfahren.....	41
Abbildung 8. Boxplot-Darstellung der Anzahl an untersuchten Lymphknoten nach Lokalisation und Verfahren.	41
Abbildung 9. Boxplot der OP-Dauer (Minuten) nach Verfahren.	43
Abbildung 10. Anzahl der Fälle mit intraoperativen Komplikationen nach operativer Methode.....	44
Abbildung 11. Anzahl der Fälle mit postoperativen Komplikationen nach operativer Methode.....	46
Abbildung 12. Boxplot der Aufenthaltsdauer (Tage) nach Verfahren.	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Endometriumkarzinoms, laut der aktuellen WHO-Klassifikation, adaptiert von Diebold (2021).....	15
Tabelle 2: Stadieneinteilungen laut TMN und FIGO.....	17
Tabelle 3: Risikogruppen, um die eventuelle Anwendung einer adjuvanten Therapie zu führen.....	24
Tabelle 4: Verteilung der Patientinnen der Studie, je nach operativer Methode.....	29
Tabelle 5: Alter aller Patientinnen (Gesamtkollektiv), die an einem Endometriumkarzinom operiert wurden, unabhängig von Verfahren.	32
Tabelle 6: Altersverteilung, abhängig von Verfahren.	33
Tabelle 7: BMI-Daten aller Patientinnen, die an einem Endometriumkarzinom operiert wurden, unabhängig vom Verfahren.....	34
Tabelle 8: BMI-Verteilung, abhängig vom Verfahren.	35
Tabelle 9: Verteilung der histologischen Klassifikation nach Verfahren.....	37
Tabelle 10: Anzahl an untersuchten Lymphknoten (LK) nach Verfahren.....	39
Tabelle 11: OP-Dauer in Minuten nach Verfahren.....	42
Tabelle 12: Verteilung der intraoperativen Komplikationen, je nach Verfahren.....	45
Tabelle 13: Verteilung der postoperativen Komplikationen, je nach Verfahren.....	46
Tabelle 14: Bluttransfusionen nach Verfahren.....	47
Tabelle 15: Aufenthalt-Dauer (nach einer Operation und nach LNE bei zwei Verfahren) in Tage.....	48

1. Einleitung

Das Endometriumkarzinom ist mit steigender Prävalenz der häufigste Tumor des gynäkologischen Bereiches in den Industriestaaten (Ferlay, J; et al., 2015). Da die Krankheit häufig symptomatisch in einem frühen Stadium ist, wird sie oft in Stadium I diagnostiziert. Betroffen sind überwiegend Frauen in der Menopause. Wichtigstes hinweisendes Symptom auf ein Endometriumkarzinom ist die uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen.

Die Standard-Behandlung besteht aus Hysterektomie mit Adnexektomie beidseitig, und, je nach histologischem Typ, zusätzlich pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie (LNE), gegebenenfalls auch Entfernung des Omentum majus. In Abhängigkeit des endgültigen histologischen Ergebnisses folgt eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie. Der erste Bericht einer Hysterektomie per Laparoskopie bei Endometriumkarzinom im Jahr 1993 hat eine neue Tür für optimierte peri- und postoperativen Ergebnisse geöffnet (Childers, et al., 1993). Was die größeren Komplikationen betrifft, scheint es keinen Unterschied zwischen beiden Methoden zu geben, aber die Laparoskopie wird mit Vorteilen wie kürzerem Krankenhausaufenthalt, weniger Schmerzen und geringerem Blutverlust verbunden. Bei der Laparoskopie (LSK) zeigt sich bei der Anzahl an entfernten Lymphknoten ebenso kein Nachteil. Als einzige Beeinträchtigung wurde eine längere Operationsdauer ermittelt, dennoch scheint die Morbidität insgesamt bei der LSK geringer.

Im Klinikum Kassel wurde das laparoskopische Verfahren ab 2011 eingeführt. Bis dahin wurden die totale Hysterektomie und die Lymphonodektomie per Laparotomie durchgeführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Analyse der zwei verschiedenen operativen Strategien bei Endometriumkarzinom mit Indikation zur Lymphonodektomie: Das Verfahren per Laparotomie versus das Verfahren per LSK. Eine wissenschaftliche Vorrecherche ergab keine analoge Studie in der deutschen Literatur.

Als Hauptfrage soll beantwortet werden, ob die Einführung der Laparoskopie im Klinikum Kassel von Vorteil für die Patientinnen war. Einbezogen in die Untersuchung wurden Daten von insgesamt 68 Patientinnen, die im Zeitraum von 2011 bis 2016 an

der Frauenklinik des Klinikums Kassel an einem Endometriumkarzinom mit Indikation zur LNE operiert wurden. Allgemeine Daten wie das Alter, der BMI und der histologische Typ des Karzinoms wurden erfasst und dargestellt. Die folgenden Varianten wurden bei den beiden Verfahren ausgewertet und verglichen:

- Anzahl an entfernten Lymphknoten
- Operationsdauer
- Intra- und postoperative Komplikationen
- Bluttransfusion
- Dauer des Aufenthalts

1.1. Epidemiologie

Im Jahr 2012 wurden weltweit ca. 319.600 neue Fälle von Endometriumkarzinom diagnostiziert (Torre, et al., 2015). Das kumulative Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, wird in entwickelten Ländern mit der höchsten Erkrankungsrate mit 1,8% angegeben. In den weniger entwickelten Ländern liegt es bei 0,6% (Torre, et al., 2015). Es finden sich regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens. Die höchste Inzidenz im Jahr 2012 wurde in den USA und Kanada (19,1/100.000), und in Nord- (12,9/100.000) und Westeuropa (15,6/100.000) geschätzt (Ferlay, J; et al., 2015). Die erhöhte Inzidenz des Endometriumkarzinoms in Europa und Nordamerika kann im Rahmen der großen Prävalenz der Adipositas und des metabolischen Syndroms interpretiert werden (Morice, Leary, Creutzberg, Abu-Rustum, & Darai, 2016).

Laut den Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. wurden 11.057 Neuerkrankungen im Jahr 2012 diagnostiziert. Insgesamt ist das vierthäufigste Malignom der Frau und die häufigste der weiblichen Genitalorgane (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Für Hessen wurden im Jahr 2010 680 neue Fälle registriert (4,7% aller Krebsfälle), was das Endometriumkarzinom als fünfhäufigstes Malignom der Frau definiert. In Kassel betrug die Neuerkrankungsrate 13,6 pro 100.000 und im Landkreis Kassel 20,5 pro 100.000 (Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (Hrsg), 2014).

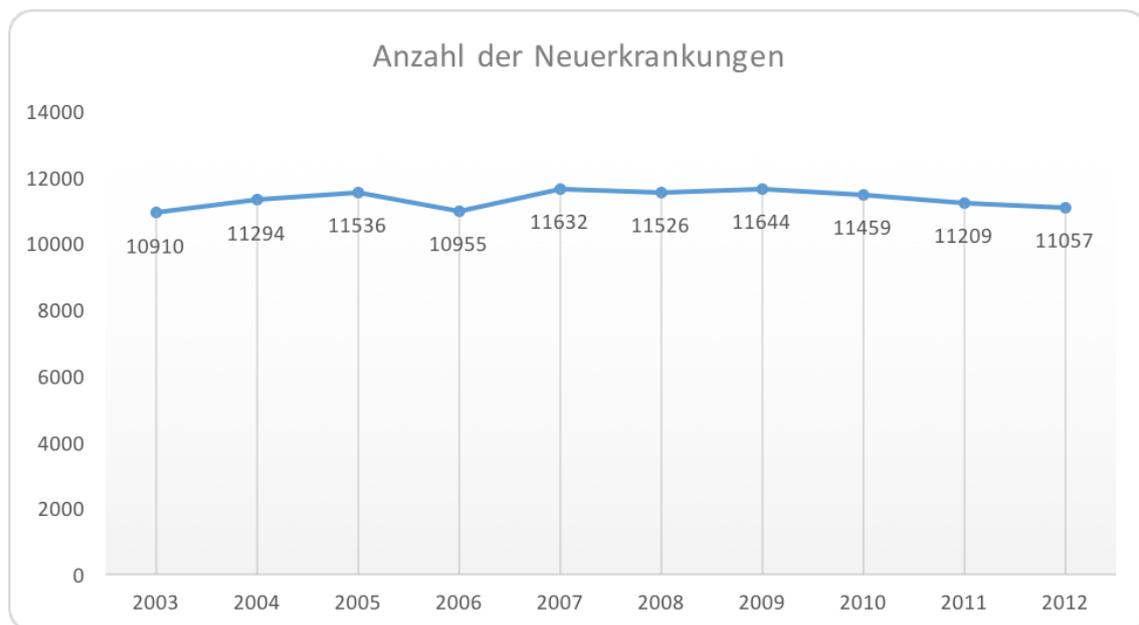


Abbildung 1. Anzahl der Neuerkrankungen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v., 2015).

Die Prognosen zeigen, dass die Zahl der Fälle auf 42,13 pro 100.000, im Jahr 2030, in den USA, ansteigen könnte (Sheikh, et al., 2014).

Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu; der Gipfel der Erkrankungen liegt zwischen 75 und 80 Jahren. Obwohl das Endometriumkarzinom als Krebs der postmenopausalen Periode angesehen wird, treten 14% der Fälle bei prämenopausalen Frauen auf. Bei der Diagnose sind sogar 5% der Frauen jünger als 40 Jahre (Evans-Metcalf, Brooks, Reale, & Baker, 1998) (Duska, et al., 2001).

Es ist weltweit die 14. häufigste Krebserkrankung bezüglich der Sterblichkeit (76.000 Todesfälle). Das kumulative Risiko des Todes im 75. Lebensjahr liegt bei 0 - 2% (Ferlay, J; et al., 2015). Mit 2,7% aller krebsbedingten Todesfälle des weiblichen Geschlechts nimmt das Endometriumkarzinom in Deutschland die neunte Stelle ein (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v., 2015). In Hessen wurden im Jahr 2010 173 Sterbefälle berichtet, was 2,5% der Gesamtsterblichkeit an Krebs entspricht (Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (Hrsg), 2014).

Das mittlere 5-Jahres-Überleben (OS) wird in den Ländern mit der höchsten Inzidenz zwischen 72% in Europa und 84% in den USA angegeben (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018). In

Deutschland betrug die Überlebensrate 81% (Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (Hrsg), 2014).

1.2. Risikofaktoren

Es gibt zwei Typen von Endometriumkarzinomen - ein östrogenabhängiges (Typ-I-Karzinom) und ein östrogenunabhängiges Karzinom (Typ-II-Karzinom).

Das Typ-I-Karzinom ist die häufigere Variante mit circa 75 bis 80% der Fälle. Als gesicherte Risikofaktoren in seiner Kanzerogenese gelten eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen (wobei die Kombination mit einer Gestagen-Gabe von mindestens 10 Tagen das Risiko senkt), Menopause nach dem 55. Lebensjahr, Tamoxifen-Therapie, Nulliparität, Adipositas und das hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom oder Lynch-Syndrom (HNPCC) als autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Fallberichte deuten darauf hin, dass ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), das etwa 5% der Frauen im reproduktiven Alter betrifft, bei jüngeren Frauen ein Risikofaktor für Endometriumkarzinom sein kann. Jedoch haben die Patienten mit PCOS auch andere isolierte Risikofaktoren für Endometriumkarzinom wie Nulliparität, sodass die populationsbasierten Kontrollen kein klares Ergebnis zeigen. Die bestehende Evidenz ist begrenzt und nicht geeignet für die Zuteilung der Einflüsse auf die verschiedenen Risikofaktoren. Unabhängig von Adipositas konnte die arterielle Hypertonie nicht als Risikofaktor bewiesen werden. Die Literaturrecherche zeigt kein signifikantes Risiko für Endometriumkarzinom im Zusammenhang mit Infertilität, obwohl einige Studien ein erhöhtes Risiko ausgewiesen haben (Smith, von Eisenbach, Wender, Levin, & Byers, 2001). Auch das metabolische Syndrom ist mit einem erhöhten Risiko verbunden. Adipositas ist der am stärksten mit der Erkrankung verbundene Risikofaktor (Esposito, et al., 2014). Die Beziehung zwischen Diabetes und Endometriumkarzinom bleibt kontrovers (Friberg, Orsini, & Mantzoros, 2007). Von den vier Kohortenstudien, in denen Anpassungen für den Body-Mass-Index (BMI) vorgenommen wurden, wurde ein Zusammenhang zwischen Endometriumkarzinom und Diabetes nur in einer Studie erkannt (Luo, et al., 2014).

Die Faktoren, die den Östrogenspiegel verringern, senken das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Eine Metaanalyse der „Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer“ von 27.000 Patientinnen, dokumentiert in 36 epidemiologischen Studien, zeigte, dass das Risiko einer Erkrankung umso geringer ist, je länger die Nutzung der oralen Kontrazeptiva

andauert. Durchschnittlich wurden 5 Jahre Nutzung mit einem relativen Risiko von 0,76 assoziiert, somit würde nach 10-15 Jahren Einnahme das Risiko der Erkrankung halbiert. Eine Schutzwirkung hält mindestens 30 Jahre nach dem Absetzen der Therapie und erscheint nicht abhängig von der Dosis des Östrogens oder persönlichen Merkmalen wie Parität, Adipositas oder Menopausenstatus zu sein (Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies, 2015). Das Rauchen kann als Schutzfaktor gesehen werden, da es den Östrogenspiegel senkt und zur früheren Menopause führt (Zhou, Yang, Qingmin, Cong, & Gu, 2008). Eine sojareiche Ernährung kann das Risiko ebenfalls beeinflussen (Zhang, et al., 2015). Soja ist eine Isoflavonen-Quelle, die eine Hauptklasse der Phytoöstrogene (nichtsteroidale Pflanzen) ist. Diese Pflanzen zeigen strukturelle Ähnlichkeit mit endogenen Östrogenen.

1.3. Pathologie

Das Endometriumkarzinom wurde von Bokhman vor mehr als 30 Jahre in zwei Subtypen klassifiziert, abhängig von histologischen Eigenschaften, Hormonrezeptorexpression und Grad. Am häufigste tritt das Subtyp I, low-grade, endometrioid, diploide, Hormon-Rezeptor positive Endometriumkarzinom auf, das eine gute Prognose hat. Das Typ-II-Endometriumkarzinom wird als nicht-endometrioid, hochgradig, aneuploid, TP53-mutiert, hormonrezeptor-negativer Tumor beschrieben, der mit einem höheren Risiko von Metastasen und einer schlechten Prognose verbunden ist (Bokhman, 1983). Dennoch können 20% der endometrioiden Tumoren ein Rezidiv haben, während dies bei 50% der nicht-endometrioiden der Fall war (Bokhman, 1983). Deshalb stellte sich diese Klassifikation über die Zeit als begrenzt heraus, weil immer deutlicher erkannt wurde, dass das Karzinom eine Reihe von Krankheiten mit unterschiedlichen genetischen und molekularen Eigenschaften beinhaltet.

In 2020 wurde die WHO-Klassifikation geändert und damit das dualistische Konzept verlassen (Diebold, 2021). Seitdem werden die Tumore abhängig von ihren molekularen Charakteren in 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 1).

Laut Seite 79 der bei der Anfertigung dieser Dissertation gültige S3-Leitlinie soll „der Befunderstellung [...] die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden“.

(Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

Tabelle 1: Einteilung des Endometriumkarzinoms, laut der aktuellen WHO-Klassifikation, adaptiert von Diebold (2021).

	POLE-mutiert	MMR-defizient	p53-mutiert	NSMP
Histologie	Häufig high-grade, Tumoriesenzellen	Häufig high-grade	Meist high-grade mit diffusen Atypien, teils glandulär, teils solide	Meist low-grade
Klinik	Jüngere Patientinnen	evtl. mit Lynch-Syndrom assoziiert	höheres Alter	höherer BMI
Prognose	exzellent	intermediär	ungünstig	Intermediär bis exzellent
POLE: Polymerase epsilon-Gen; MMR: Mismatch-Reparatur; NSMP: No Specific Molecular Profile				

Die Low-grade-Karzinome von endometrioiden Typ fallen fast alle in der NSMP und MMR-defizient Gruppe auf. Die High-grade endometrioide und die klarzellige Karzinome sind heterogen, daher sind sie in alle vier Gruppe zu finden. Das seröse Karzinom definiert die p53-Mutation. Die Karzinosarkome zeigen mehr molekulare Ähnlichkeiten zu dem serösen Karzinom sowie keine Übereinstimmung mit dem Sarkom des Weichgewebes (Diebold, 2021).

1.4. Symptome

Mehr als 90% der Patientinnen mit Endometriumkarzinom stellen sich mit abnormen vaginalen Blutungen zur Untersuchung vor (Morice, Leary, Creutzberg, Abu-Rustum, & Darai, 2016). Etwa 10% der postmenopausalen Blutungen führt zu einer Diagnose von Endometriumkarzinom.

Erweiterte Fälle, vor allem bei Patienten mit papillären, serösen oder klarzelligen Histologien, können mit abdominalen Schmerzen und Blähungen oder anderen

Symptomen von Metastasen auftreten. Andere Symptome wie Pyometra, Gewichtsverlust oder eine Änderung der Blase- oder Stuhltätigkeit sind ebenso möglich.

Uterine Sarkome können sich in ähnlicher Weise wie Endometriumkarzinome äußern. Bedauerlicherweise ist die genaue Diagnose selten vor der endgültigen Histologie vorzunehmen.

1.5. Screening

Die aktuellen Evidenzen, um asymptomatischen Frauen ohne Risikofaktoren ein Screening zu empfehlen, sind unzureichend (Smith, von Eisenbach, Wender, Levin, & Byers, 2001).

Gegenwärtig wurde auch keine wirksame Screening-Strategie für Frauen mit HNPCC gezeigt. Das Lebensrisiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, ist in dem Fall wesentlich erhöht und liegt bei 40% bis 60%. In mehreren Studien bei Frauen mit HNPCC übertrifft das Risiko von Endometriumkarzinom sogar das Risiko von Darmkrebs (Meyer, Broaddus, & Lu, 2009). Im Hinblick auf die Häufigkeit des Krebses wäre eine jährliche klinische Untersuchung und transvaginale Sonographie wahrscheinlich ineffektiv. Eine zusätzliche Endometriumbiopsie könnte die Leistung des Screenings verbessern, aber die Compliance der Frauen bei dieser Strategie sind unbekannt (Morice, Leary, Creutzberg, Abu-Rustum, & Darai, 2016).

1.6. Diagnostik und Staging

Die verdächtigen Symptome, wie postmenopausale Blutung oder azyklische Blutung bei prä- und perimenopausalen Frauen, müssen abgeklärt werden.

Die Standard-Strategie für die Evaluierung der abnormalen uterinen Blutung ist die gynäkologische Untersuchung zur Darstellung der Blutungsquelle und die transvaginale Sonographie. Eine Revisionsarbeit von 13 Studien zeigte, dass für Frauen in der Menopause eine Endometriumsdicke von 5 mm in der Sonografie eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 54% aufwies, verglichen mit 98% und 35%, wenn der Cutoff auf 3 mm reduziert wurde (Timmermans, et al., 2010). Bei unklaren oder suspekten Befunden soll eine Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio durchgeführt werden. Allenfalls ist eine histologische Probe zur Diagnose erforderlich. Das präoperative Staging hat die Feststellung der chirurgischen Behandlung und die Risikogruppe für ein Rezidiv als Ziel. Die pTMN-Klassifikation, sowie die Klassifikation

der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), die verbindlich für ein Staging seit 1988 gilt, sind die am häufigsten genutzten Klassifikationen. Seit 01.01.2010 wird die neue modifizierte Version der FIGO-Klassifikation für die Stadieneinteilung genutzt. Diese wurde in der Tabelle 2 erfasst (Wittekind, 2017).

Tabelle 2: Stadieneinteilungen laut TMN und FIGO.

TMN	FIGO	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in T3a, b, N1 bzw. FIGO IIIA, B, C, beschrieben
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkt Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die beste Abbildungstechnik zum präoperativen Staging (Morice, Leary, Creutzberg, Abu-Rustum, & Darai, 2016). Der transvaginale Ultraschall ist weniger kostspielig als die MRT, kann aber nicht verwendet werden, um den Lymphknotenstatus zu bewerten.

Laut der bei der Erstellung gültigen S3-Interdisziplinären Leitlinie: „Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie (TVS) zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018). Sollte die TVS eine eingeschränkte Bildqualität haben, kann dann eine MRT angeboten werden. Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) evaluiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

1.7. Überblick über die Therapie

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms hat sich mit der Einführung eines neuen Staging-Systems und chirurgischen Ansätzen, begleitet von neuen adjuvanten Therapien, in den letzten Jahren wesentlich verändert. Die primäre chirurgische Behandlung ist die grundsätzliche Option, aber die Wirksamkeit und die Ausdehnung der Lymphadenektomie wurde in Frage gestellt, und seine Akzeptanz als Routineverfahren variiert je nach Land (Wright, et al., 2012). Die Behandlungsoptionen für die prämenopausalen Frauen, die einen noch unerfüllten Kinderwunsch haben, sind eingeschränkter. Die konservativen Interventionen, um die Erhaltung der Fruchtbarkeit sicherzustellen, sind beschrieben worden (Gressel, Parkash, & Lubna, 2015).

Durch die zunehmende Forschung in den Bereichen der genetischen Eigenschaften und Veränderungen können neue therapeutische Interventionen entwickelt werden. Erhebliche globale Unterschiede bei der Behandlung des Endometriumkarzinoms haben zu anerkannten Normen geführt, die sich dann in Standards entwickelt haben. Die internationale Zusammenarbeit in klinischen Studien sollte Fortschritte bei der Behandlung dieses allgegenwärtigen Karzinoms beschleunigen (Wright, et al., 2012). Die endgültige Entscheidung über die adäquate Therapie soll in Abhängigkeit der individuellen Anamnese der Patientin multidisziplinär und entsprechend der Leitlinie getroffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

1.8. Vorstufen des Endometriumkarzinoms

Die Endometriumhyperplasie (EH) ist eine Vorstufe, eine nicht-physiologische und nicht-invasive Proliferation des Endometriums. Sie führt zu einem erhöhten Volumen des endometrialen Gewebes mit Veränderungen der Drüsenarchitektur (Form und Größe) und dem Verhältnis zwischen endometrialer Drüse zu Stroma größer als 1:1 (Daud, Jalil, Griffin, & Ewies, 2011). Die tatsächliche Häufigkeit der verschiedenen Typen der Endometriumhyperplasie in der allgemeinen Bevölkerung ist unbekannt; die geschätzte Prävalenz beläuft sich auf ca. 200.000 neue Fälle pro Jahr in den westlichen Ländern (Chandra, Kim, Dwivedi, Rai, & Benbrook, 2016). Die Mehrzahl der Fälle entstehen in Gegenwart von chronischer Exposition durch Östrogen ohne Widerstand von Progesteron, wie es bei der Hormonersatztherapie der Fall ist (Daud, Jalil, Griffin, & Ewies, 2011).

Es gibt zwei Klassifikationssysteme für die EH. Die WHO-Klassifikation, das anerkannteste System, definiert in ihrer aktuellen Nomenklatur die EH ohne Atypien und die atypische EH. Bei der ersten Läsion handelt es sich um eine benigne Veränderung, die generell konservativ behandelt wird. Bei der EH mit Atypien besteht ein Entartungsrisiko von bis zu 30%. Bei prämenopausalen Frauen mit abgeschlossener Familienplanung und bei postmenopausalen Frauen ist in diesem letzten Fall ein operatives Vorgehen mittels Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie empfohlen. Für Frauen im reproduktiven Alter mit Kinderwunsch kann bei EH mit Atypie jedoch kurzfristig eine Abweichung von der Standardversorgung eingeräumt werden, bis sich der Wunsch der Patientin erfüllt hat (Gressel, Parkash, & Lubna, 2015). Eine Kohorten-Studie ist zu dem Ergebnis gekommen, dass bei Frauen mit EH mit Atypie, die nicht sofort die Hysterektomie wählen, eine Therapie mit Progestagen über 3 Monate unter strenger Überwachung das Risiko eines Karzinoms um den Faktor 3 bis 5 reduziert (Reed, Newton, Garcia, Allisom, & Voigt, 2010). Nach Erfüllung des Kinderwunsches sollte weiterhin eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Salpingektomie erfolgen. Die Ovarien können belassen werden, sofern kein Hinweis für eine hereditäre Disposition für Ovarialkarzinom besteht.

1.9. Konservative Therapie des frühen Endometriumkarzinoms

Circa 18% der Karzinomfälle werden bei Frauen jünger als 45 Jahre in Stadium IA zum Zeitpunkt der endgültigen Pathologie diagnostiziert. Ebenso kann für Patienten mit Komorbiditäten und denen, die nicht für eine Chirurgie geeignet sind, ein konservatives

Vorgehen durchgeführt werden (Trimble, Method, Leitao, Lu, & Ioffe, 2012). Alle Entscheidungen außerhalb der operativen Standardtherapie sollten nach ausführlicher Aufklärung der Patientin erfolgen. 43% der Patienten mit einer komplexen EH mit Atypie haben ein koexistierendes Adenokarzinom und 20% bis 52% der unbehandelten Patienten können ein invasives Karzinom entwickeln (Gressel, Parkash, & Lubna, 2015). Eine Studie empfiehlt sogar die Lymphonodektomie bei Patienten mit komplexer EH mit Atypie (Whyte, Gurney, Curtin, & Blank, 2010).

Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung empfiehlt die deutsche Leitlinie eine Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat, Megesterolacetat oder einem Levonorgestrel-IUP. Wenn erst nach 6 Monaten eine komplette Remission festzustellen ist, sollte eine Schwangerschaft angestrebt werden. Die Patientin sollte aber gut darüber aufgeklärt werden, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist. Der Verzicht auf die kurative Behandlung soll auf ihren eigenen Wunsch erfolgen. Gallos et al. haben in einer Metaanalyse von 2012 bestätigt, dass eine konservative Behandlung machbar ist und ausgewählte Frauen ihre reproduktiven Wünsche erfüllen können. In der genannten Studie wurde eine Lebendgeburtenrate von 28% bei Patienten mit frühen Stadien von Endometriumkarzinom und von 26,3% bei Patienten mit komplexer EH mit Atypie ermittelt. Die Verwendung von assistierten Reproduktionstechniken wie In-vitro-Fertilisation (IVF) führte zu einer Lebendgeburtenrate von 39,4% im Vergleich zu 14,9% bei Patienten, die spontan eine Schwangerschaft erreichen haben (Gallos, Yap, Rajkhowa, Luesley, & Coomarasamy, 2012). Trotz der berichteten Erfolge gibt es nicht genügend Literatur über den Anfangszeitpunkt der Fertilitätsbehandlung nach histologischer Regression. Nach der Erfüllung des Kinderwunschs ist die Hysterektomie immer noch notwendig.

1.10. Operative Therapie

Umfassendes chirurgisches Staging des Endometriumkarzinoms beinhaltet die totale Hysterektomie, Adnexektomie beidseits und systematische pelvine- und paraaortalen Lymphonodektomie (bis unterhalb der linken Vena renalis) sowie Spülzytologie.

Die alte S2k Leitlinie stellte fest, dass mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden sollten. Die gültige Leitlinie bei der Erstellung dieser Arbeit macht keine Angabe, was die Anzahl an LK betrifft (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

Das Staging ist mit verschiedenen Risiken verbunden, einschließlich Verletzungen von großen Gefäßen oder Nerven, sowie das Lymphödem. Das Lymphödem kann einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität bedeuten. Die genaue Inzidenz des Lymphödems ist nicht bekannt, aber eine aktuelle Studie ermittelte ihr Auftreten bei 47% der Patienten, die einer Lymphonodektomie unterzogen wurden (Yost, et al., 2014). Dennoch kann die Lymphonodektomie die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie und die damit verbundene Morbidität verändern oder beseitigen.

Keine randomisierten Studien haben eine Nutzung der Lymphadenektomie im Frühstadium des Karzinoms (Krankheit bis auf Corpus uteri oder Zervix beschränkt) nachgewiesen (ASTEC study group, 2009) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

Aufgrund des geringen Risikos eines Lymphknotenbefalls und einer damit verbundenen generell sehr guten Prognose, sollte keine Lymphonodektomie in den Stadien pT1a G1 oder G2 durchgeführt werden. Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1a, G3, pT1b, G1/2 kann eventuell die LNE durchgeführt werden. Beim Vorliegen eines serösen oder klarzelliges Karzinoms sollte zusätzlich eine Omentektomie, die Entnahme multipler Peritonealbiopsien (inklusive Zwerchfellkuppeln) und maximales Tumordebulking bei extrauterinen Manifestationen erfolgen.

Bei inoperablen Patientinnen soll als Alternative die primäre Strahlentherapie erfolgen. Diese besteht in der Regel aus einer kombinierten Perkutanbestrahlung und Brachytherapie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

1.10.1. Operative Technik

Das Verfahren, mit dem die Operation durchgeführt wird, hat sich in den letzten Jahrzehnten verändert. Traditionell wurde das Staging mit offener Laparotomie über einen Längsschnitt durchgeführt. Im 1993 beschrieb Childers die laparoskopische Methode mit Einschluss der Lymphonodektomie als eine attraktive Alternative zu dem traditionellen offen chirurgischen Ansatz bei Patienten mit Stadium I Endometriumkarzinom (Childers, et al., 1993). Die Ergebnisse wurden auch durch Mourits et al. (2010) bestätigt. Seine Ergebnisse zeigten keine Vorteile im Nutzen der totalen laparoskopischen Hysterektomie (TLH) gegenüber der totalen abdominalen Hysterektomie (TAH) durch die größeren chirurgischen Komplikationen. Die TLH war jedoch (durchgeführt von erfahrenen Chirurgen) vorteilhaft in Bezug auf einen

kürzeren Krankenhausaufenthalt, weniger Schmerzen und einer schnelleren Wiederaufnahme der täglichen Aktivitäten.

Janda et al. führten eine Studie durch, um zu beurteilen, ob die TLH eine gleichwertige oder höhere Lebensqualität zum Vergleich mit TAH zeigte (2010). Die Verbesserung der Lebensqualität während der frühen und späten Phasen der Erholung favorisierten die TLH in der Behandlung des Stadiums I.

Die randomisierte Studie des *Gynecologic Oncology Group Study LAP2* mit mehr als 2600 Patienten im Stadium I oder IIA (Walker J. , et al., 2009) verglich beide Verfahren ebenfalls. Die Laparoskopie (LSK) ist mit längerer Operationsdauer verbunden, aber einem kürzeren Krankenhausaufenthalt als die Laparotomie. Die Laparoskopie wurde bei 1682 Patienten begonnen und bei 1248 abgeschlossen ohne Konversion auf Laparotomie (74.2%). Die Hauptvorteile der LSK lagen an der schnelleren Genesung, kürzeren Krankenhausaufenthalten und insgesamt geringerer Morbidität. Die mittlere Anzahl der entfernten Lymphknoten lag bei 24 bei der LSK und bei 25 bei der offenen Chirurgie.

Ein Cochrane-Review verglich das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) für beide Methoden beim vermuteten frühen Stadium des Endometriumkarzinoms (Galaal, Donkers, Bryant, & Lopes, 2018). Eine Meta-Analyse von 6 Studien mit 3993 Patientinnen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den Frauen, die sich einer Laparotomie oder LSK unterzogen. Es wurde ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied für ein Rezidiv in 5 Studien (N = 3710) festgestellt. Die Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied in der perioperativen Todesrate (innerhalb von 30 Tagen bis 6 Wochen). Eine Meta-Analyse von 3 randomisierten, kontrollierten Studien (N = 313) zeigte, dass die LSK mit einer statistisch signifikanten Senkung des Blutverlusts verbunden war. Zwei Studien (n = 3344) zeigten, dass keine Differenz in dem Risiko für schwere postoperative Komplikationen gibt. Die drei Studien, die die Lebensqualität beurteilen, berichten über bessere Ergebnisse in den ersten Monaten nach LSK. Allgemein wurde die LSK als sicher beurteilt und mit reduzierter operativer Morbidität und kurzem Krankenhausaufenthalt korreliert.

In den letzten Jahren begann eine wissenschaftliche Diskussion, ob die Nutzung eines uterinen Manipulators bei der Laparoskopie einen Einfluss auf die Prognose nach der chirurgischen Behandlung hat. Ein Review mit 11 Studien von Capozzi und seinen Kollegen aus dem Jahr 2020 bewertete die Nutzung eines Manipulators als sicher. In

dem Review wurde die Applikation vom Manipulator mit der Inzidenz an Lymphgefäßeinbrüchen (L-Status) und retrograder Tumor-Streuung durch die Tuben untersucht (Capozzi et al., 2020).

Die ROMANHY-Studie bestätigte ebenso in einer multizentrischen randomisierten Studie, dass die Nutzung vom Manipulator keinen negativen Effekt auf den L-Status hat (Gueli Alletti et al., 2021). Dagegen zeigte eine spanische multizentrische retrospektive Studie schlechte Outcomes und eine reduzierte Überlebensrate bei Patientinnen mit FIGO-Stadium I-II zum Zeitpunkt der Chirurgie (Padilla-Iserte et al., 2021). Dies unterstreicht, dass weitere Studien erforderlich sind und die wissenschaftliche Diskussion bleibt bis dahin offen.

Aktuell werden in der Literatur bereits die laparoskopische und robotische Ansätze verglichen. Im Jahr 2005 wurde durch die US-amerikanische FDA (Food and Drug Administration) der da Vinci® Roboter für gynäkologische Operationen zugelassen. Seitdem wurden mehr als 3 Millionen roboterassistierte Operationen durchgeführt.

Berichtete Vorteile der Roboter-Hysterektomie gegenüber herkömmliche LSK sind die dreidimensionale Bildgebung, eine größere Reichweite der Bewegung, eine kürzere Lernzeit der Technik und möglicherweise verbesserte Durchführbarkeit der Lymphonodektomie bei adipösen Patientinnen (Wright, et al., 2012). In einer retrospektiven Kohorte-Studie wurde die Roboter-, die laparoskopische und die offene Hysterektomie verglichen. Der Roboter-Ansatz wurde mit der höchsten Lymphknotenanzahl, kürzestem Krankenhausaufenthalt und niedrigsten Blutverlust in Verbindung gebracht (Boggess , et al., 2008). Trotz der potenziellen Vorteile der Roboter-Hysterektomie werden erhebliche Ressourcen benötigt und die Kosten der Nutzung sind größer als bei der LSK (Holtz, Miroshnichenko, Finnegan, Chernick, & Dunton, 2010).

Im Klinikum Kassel wird routinemäßig seit 2015 das laparoskopische Verfahren nicht roboterunterstützt angewendet. Laut Daten aus dem Jahr 2015 gab es in Deutschland 77 da Vinci®-Systeme (Ibrahim, et al., 2016). Es liegen keine Daten vor, wie viele roboterunterstützten Operationen bei Endometriumkarzinom durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, dass sich die hohen Kosten durch die Nutzung des Roboters in der Zukunft reduziert werden.

1.11. Adjuvante Therapie

Die Mehrheit der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hat ein geringes Risiko für ein Rezidiv und ist durch eine Operation ausreichend behandelt (Amant, et al., 2005). Risikogruppen für eine Rezidiv wurden abhängig von klinisch-pathologischen Prognosefaktoren definiert, um die Patienten zu identifizieren, die von einer adjuvanten Therapie profitieren können. Gut definierte Prognosefaktoren umfassen das Alter, das FIGO-Stadium, die Tiefe der Myometriums Invasion, der Tumordifferenzierungsgrad, der Tumortyp (endometrioid gegen serös/klarzellig) und die Invasion des lymphovaskulären Raumes (ILR) (Creasman, et al., 1987). Nach diesen hat ein Konsens-Panel von 3 europäischen Fachgesellschaften eine Definition von Risikogruppen erstellt (Tabelle 3). Die Faktoren wie Tumorgröße und mehrere molekularen Faktoren (zum Beispiel TP53, L1CAM) zeigen in Beobachtungsstudien einen prognostischen Wert. Allerdings wurden sie in dieser Klassifizierung nicht aufgenommen, da sie noch untersucht werden und derzeit keine klinische Nutzung haben (Colombo, et al., 2015).

Tabelle 3: Risikogruppen, um die eventuelle Anwendung einer adjuvanten Therapie zu führen.

Risikogruppe	Bezeichnung
Low risk	Endometrioides Karzinom, Grad 1–2, <50% Invasion des Myometriums, keine ILR
Low-Intermediate risk	Endometrioides Karzinom, Grad 1–2, ≥50% Invasion des Myometriums, keine ILR
High-Intermediate risk	Endometrioides Karzinom, Grad 3, <50% Invasion des Myometriums, ohne Rücksicht der ILR
	Endometrioides Karzinom, Grad 1-2, ILR positiv, ohne Rücksicht auf die invasion des Myometriums
High risk	Endometrioides Karzinom, Grad 3, ≥50% Invasion des Myometriums, ohne Rücksicht der ILR, FIGO/TMN-Stadium II/T2
	Endometrioides Karzinom, FIGO/TMN-Stadium III/T3, R0

Risikogruppe	Bezeichnung
	Nicht-endometrioides Karzinom (serös/klarzellig, undifferenziertes- oder Karzinosarkom)

Die adjuvante Behandlung von Frauen mit low-risk und intermediate-risk Endometriumkarzinom ist einer der umstrittensten Themen in der gynäkologischen Onkologie. Nach dem aktuellen Konsens wird keine adjuvante Behandlung bei low-risk Patientinnen empfohlen.

Frauen mit intermediate-risk wurden in großen, randomisierten Studien, die die Rolle der adjuvanten Radiotherapie in dem Frühstadium untersuchen, eingeschlossen (Colombo, et al., 2015). Die geeignete adjuvante Therapie beim Frühstadium auszuwählen ist schwierig. Erschwerend im Entscheidungsprozess ist die Tatsache, dass Endometriumkarzinom im Frühstadium tatsächlich zwei Arten von Patienten umfasst: Diejenigen, die umfassendes Staging mit entsprechender Lymphnoten-Evaluation erhalten und diejenigen, die kein umfassendes Staging erhalten (Burke, et al., 2014) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). Die adjuvante Brachytherapie kann empfohlen werden, um eine vaginale Rezidivrate zu verringern (Colombo, et al., 2015).

Die deutsche S3-Leitlinie macht klare Angaben, was die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms betrifft (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018). Bei Patientinnen mit Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, Typ I-Karzinom, kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden. Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, Typ I-Karzinom, sollte postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie erfolgen. In den Stadien pT1b und pT2 pNX, G3, Typ I-Karzinom, sollte eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. Hier ist die perkutane Strahlentherapie auch eine Alternative. Nach systematischer LNE im Stadium pT1b pN0 G3 oder im Stadium pT2, pN0, Typ I-Karzinom, sollten eine vaginale Brachytherapie erfolgen. Die perkutane Bestrahlung ist in diesem Fall keine Alternative. Die Indikation zur postoperativen Bestrahlung bei Typ II-Karzinom schließt sich an die Empfehlung für den Typ I-Karzinom G3 an.

Für Patientinnen mit endometrioidem Karzinom oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0 liegen keine ausreichenden

Daten für die Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie vor. Bei sowohl Typ I- als auch Typ II-Karzinom G3 pT1b und pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Frauen mit einem Tumor im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie erhalten.

Die optimale chemotherapeutische Kombination wird weiter erforscht. Die meisten Daten liegen für eine Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel vor. Die Studien zeigten eine ähnliche Aktivität zu Paclitaxel und Carboplatin wie andere Therapien, aber mit deutlich weniger Toxizität (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

Weitere Subgruppen von Patienten, die von einer Kombinationstherapie profitieren könnten, sowie die optimalen Mittel und die ideale Sequenzierung werden aktiv gesucht (Wright, et al., 2012).

In der GOG249-Studie wurden sowohl high-intermediate und high-risk Patienten zwischen Becken Teletherapie und vaginaler Brachytherapie, gefolgt von Chemotherapie (3 Zyklen von Carboplatin und Paclitaxel) randomisiert untersucht. Die Ergebnisse wurden nur in einem Abstrakt vorgestellt und zeigen keinen Nutzen der adjuvanten Chemotherapie auf das progressionsfreie Überleben gegenüber der Teletherapie (Colombo, et al., 2015).

Der *Gynecologic Oncology Group* hat prospektiv die Strahlentherapie in Kombination mit Doxorubicin und Cisplatin mit oder ohne Paclitaxel in dem FIGO Stadium III und IV untersucht. Die Zugabe von Paclitaxel hat keinen Einfluss auf das Überleben und war mit erhöhten toxischen Effekten verbunden (Homesley , et al., 2009).

Obwohl die optimale onkologische Chirurgie einen therapeutischen Nutzen haben kann, haben Patienten mit metastasierter Erkrankung ein hohes Risiko für Rezidive. Sie profitieren von einer adjuvanten Therapie. In fortgeschrittenen Fällen ist die kombinierte Verwendung von Chemotherapie und Strahlentherapie mit besseren Ergebnissen verbunden im Vergleich zu einer Single-Modalität der Behandlung (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

1.12. Palliative Therapie

Die Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oder rezidivierender Erkrankung sollten nur für die Operation in Betracht gezogen werden, wenn erwartet wird, dass eine Zytoreduktion ohne makroskopische Resterkrankung erreicht werden kann. Die Zytoreduktion umfasst auch das Entfernen von vergrößerten Lymphknoten, aber es

gibt keine Beweise dafür, dass eine systematische Becken- und para-aortale Lymphonodektomie das PFS oder OS beeinflusst. Deshalb sollte dies nicht routinemäßig durchgeführt werden (Colombo, et al., 2015).

Die Strahlentherapie ist für Patienten mit vaginalen oder Becken-Knoten-Rezidiv von Bedeutung. Die Entwicklung der Strahlentechniken ermöglicht eine bessere Behandlung oder möglicherweise eine erneute Behandlung von Patienten, die zuvor die Radiotherapie erhalten haben. Es ist unklar, ob eine Chemotherapie einen zusätzlichen Vorteil bringt (Colombo, et al., 2015). Die laufende randomisierte Phase-II Studie GOG0238 vergleicht die Beckenbestrahlung von 45 Gy in 25 Fraktionen entweder mit Brachytherapie oder Teletherapie mit dem gleichen Zeitplan und gleichzeitige Cisplatin-Gabe (40 mg/m² wöchentlich) bei Frauen mit vaginalem/ Becken-Rezidiv, die zuvor keine Strahlentherapie erhalten haben (Colombo, et al., 2015).

Die Strahlentherapie kann auch zur Palliation der Symptome wie Blutungen, Knochenmetastasen oder schmerzhaften Lymphknoten effektiv sein (Colombo, et al., 2015).

Die Mehrzahl der Frauen mit fortgeschrittener oder rezidivierender Krankheit wird für eine systemische palliative Therapie geeignet sein. Der empfohlene Standard ist die Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in 6 Zyklen alle 3 Wochen. Dies wird auf der Grundlage der vorläufigen Mitteilung basiert, die eine ähnliche Wirksamkeit und geringere Toxizität im Vergleich zu Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel zeigt (Colombo, et al., 2015). Hinweise auf die Verwendung einer *second line* Therapie nach platinhaltiger Chemotherapie sind begrenzt; dies vor allem in Fällen, in denen das behandlungsfreie Intervall nach der ersten Chemotherapie in weniger als 6-12 Monate folgte. Obwohl verschiedene Therapien erforscht wurden, gibt es keine randomisierten Studien. Daher wird kein *second line* Standard empfohlen.

Bei Patienten, die keine aggressiven Therapien erhalten können, sind die Ergebnisse von Studien mit Hormontherapie vielversprechend, und zwar unabhängig von Tumorgrad oder Hormonrezeptorstatus (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

1.13. Supportive Therapie, Psychoonkologie und Rehabilitation

In Deutschland ist gemäß Leitlinien eine Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumor-bedingter Symptome erforderlich

(Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018).

Auch die psychoonkologische Unterstützung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom ist ein integraler Bestandteil der Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar. Der Einfluss der Erkrankung und Therapie auf die Lebensqualität der Patientin soll regelmäßig geprüft werden, auch um einen möglichen psychoonkologischen Handlungsbedarf zu erkennen.

Alle Patientinnen profitieren auch von einer gesetzlichen Möglichkeit zur Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Rehabilitation-Angeboten.

1.14. Nachsorge

Das Hauptziel der Nachsorge nach der Behandlung ist der Nachweis von einem Rezidiv, wodurch Heilung oder verbessertes Überleben ermöglicht wird. Untersuchungen sollen „in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren vier und fünf halbjährlich durchgeführt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018). Dazu gehört eine vollständige Anamnese mit Abklärung aller neuen Symptome, die mit einem Rezidiv verbunden sein können (vaginale Blutungen, Beckenschmerzen, Gewichtsverlust oder Lethargie). Es folgt eine Spiegeleinstellung sowie Becken- und rectovaginale Palpationsuntersuchung. Eine weiterführende bildgebende Diagnostik mittels Thorax-, Abdomen- oder Becken-Computertomographie ist nur bei symptomatischen Patientinnen erforderlich. Der Nutzen von dem Tumormarker CA 125, vaginaler Zytologie und Röntgen-Thorax bleibt umstritten (Burke, et al., 2014).

2. Material und Methoden

2.1. **Patientenkollektiv**

In dem Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2016 wurden in der Frauenklinik des Klinikums Kassel insgesamt 269 Patientinnen an einem Endometriumkarzinom operiert. Davon bestand bei 101 Patientinnen eine Indikation für pelvine und infrarenal-paraaortale LNE, unter den folgenden Kriterien:

- Endometriumkarzinom Typ I, pT1b, G3
- Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3
- Endometriumkarzinom Typ II
- Karzinosarkomen
- Eventuell Endometriumkarzinom Typ I, pT1a, G3, pT1b, G1-2, wenn die Entscheidung für LNE gemeinsam mit der Patientin nach ausführlicher Aufklärung getroffen wurde.

Aufgrund des Alters der Patientinnen, begleitenden Komorbiditäten oder auf Wunsch der Patientinnen, erfolgte in 33 Fälle nur ein Sampling oder gar keine systematische Lymphonodektomie.

Zwei erfahrene Gynäkologen haben die Operationen per Laparoskopie durchgeführt. Diese Studie umfasst insgesamt 68 Patientinnen, davon wurden 36 per Laparotomie und 32 per Laparoskopie operiert. Die Lymphonodektomie erfolgte teilweise in einer zweiten Operation, wenn die Indikation dafür nicht bei der ersten Operation abschließend geklärt war.

Die Verteilung der Patientinnen nach operativer Methode findet sich in der Tabelle 4.

Tabelle 4: Verteilung der Patientinnen der Studie, je nach operativer Methode.

Operative Methode	Laparotomie	Laparoskopie	N
Einzeloperation	32	11	43
Zwei Operationen	4	21	25
N	36	32	68

2.2. Datenmanagement und Statische Auswertung

Die relevanten Daten wurden über das Krankenhausinformationssystem des Klinikums Kassel medico® erhoben. Fehlende Daten wurden anschließend in den betreffenden Patientenakten im Papierarchiv eingesehen.

Die Daten wurden zunächst in Excel-Files (Microsoft Office Excel für MAC Version 16.16.21) exportiert.

Zur Analyse und Erstellung von Tabellen und Grafiken wurde die Version 25 des IBM SPSS® Statistics-Programms genutzt.

Die Überprüfung der Normalverteilung der Variablen wurde durch den Shapiro-Wilk Test unterstützt. Zusätzlich wurde die Verteilung der Daten grafisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mit dem unverbundenen T-test (bei Normalverteilung) oder mit dem Mann-Whitney-U Test (bei Nicht-Normalverteilung) auf statistische Signifikanz überprüft. Der p -Wert für statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

2.3. Variablen

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Alter, BMI, histologische Klassifikation, Anzahl an entfernten Lymphknoten, Dauer der Operation, intraoperative Komplikationen, postoperativen Komplikationen, Bluttransfusion und Aufenthaltsdauer.

Das **Alter** wurde beim Zeitpunkt der Lymphonodektomie in Jahren berechnet.

Der **BMI** jeder Patientin wurde in kg/m^2 gerechnet (Körpermasse in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern). Um den Prozess zu erleichtern, wurde die Hilfe einer kostenfreien Applikation für mobile Geräte genutzt und auf eine Dezimalstelle abgerundet. Die Daten für Größe und Gewicht wurden in dem Narkoseprotokoll der betreffenden Patientin eingesehen.

Die **histologische Klassifikation** hat zwar keinen Einfluss auf die Entscheidung der operativen Methode, ist allerdings wesentlich in der eventuellen Indikation für die Lymphonodektomie. Um die Einteilung der Tumore zu erleichtern, wurden sie abhängig von seinen biologischen Merkmalen in 3 Gruppen eingeteilt. Die Typ I-Karzinom Gruppe enthält allen hormon-abhängig Karzinomen, wie das endometrioides Karzinom mit ihren Varianten sowie die muzinösen Karzinome. Als Typ II-Karzinom werden alle hormon-unabhängig Karzinome bezeichnet, wie das seröses oder klarzelliges Karzinom. In der Gruppe des gemischten Typs wurden die Tumore, die

beide Eigenschaften aufweisen, inkludiert, hierbei auch die Karzinosarkome (in der Vergangenheit auch als Maligne Müllersche Mischtumore bezeichnet).

Die **Anzahl an untersuchten Lymphknoten** (insgesamt, pelvin und paraaortal) wurde direkt aus dem histologischen Bericht von der Pathologie ausgelesen.

Die **Dauer der Operation** wurde als Schnitt-Naht-Zeit in Minuten präsentiert. Wenn zwei Operationen stattgefunden haben, wurde hier die Dauer der zweiten Operation (mit Lymphonodektomie) betrachtet.

Die **intraoperativen Komplikationen** beschreiben alle in der Dokumentation (Operationsbericht, Kodierungssystem und Krankenakte) erfasste, unerwünschte Ereignisse während einer Operation. Sie wurden in 5 Gruppen erfasst: Kompartmentsyndrom, Verletzungen von Nachbarorganen, Verletzungen von Gefäßen, Blutung mit erforderlicher Bluttransfusion und Konversion auf Laparotomie. Diese letzte Kategorie betraf nur die Proben, die ursprünglich per Laparoskopie behandelt wurde. Ereignisse, die eine Notwendigkeit der Umstellung der operativen Methode im Verlauf der Operation hervorrufen, wurde somit zusätzlich als Komplikation bewertet.

Die **postoperativen Komplikationen** bezeichnen die dokumentierten Ereignisse im Verlauf des stationären Aufenthalts nach der/den Operation(-en), die eine zusätzliche Behandlung, eine Verlängerung des Aufenthalts und/oder eine persistierende Unfähigkeit verursacht haben. Sie wurden unabhängig von der Anzahl an Verfahren erfasst.

Die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten (**Bluttransfusion**) wurde insgesamt beurteilt, von seiner Applikation während einer der Operationen oder in dem stationären postoperativen Verlauf. Indikationskriterien für die Anwendung wurden in diesem Punkt nicht betrachtet.

Die **Dauer des Aufenthaltes** wurde in gesamten Tagen vom Datum der Chirurgie bis zum Entlassungsdatum gerechnet. Wenn zwei Operationen stattgefunden haben, wurde nur die Dauer der zweiten Operation betrachtet.

2.4. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgt elektronisch in der Datenbank von Pubmed mit einer Kombination von verschiedenen Schlüsselworten auf Englisch: *endometrial cancer, treatment, management, Lymphonodectomy, Laparotomy, Laparoscopy, minimal invasive surgery, Germany*.

3. Ergebnisse

Die Daten wurden, wenn sinnvoll, auf Dezimalstellen abgerundet.

3.1. Alter

Die Altersverteilung für die gesamte Stichprobe wurde in der Tabelle 5 erfasst.

Tabelle 5: Alter aller Patientinnen (Gesamtkollektiv), die an einem Endometriumkarzinom operiert wurden, unabhängig von Verfahren.

Alter	
N	68
Mittelwert	66,47
95% CI des Mittelwerts	
- Untergrenze	64,19
- Obergrenze	68,75
Median	66,50
Varianz	88,402
Standard-Abweichung	9,402
Minimum	37
Maximum	81
Interquartilbereich	14

Das durchschnittliche Alter von allen Patientinnen an einem Endometriumkarzinom operiert betrug 66,47 Jahre, mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) zwischen 64,19 und 68,75 Jahre. Der Median der Alter lag bei 66,50.

Tabelle 6: Altersverteilung, abhängig von Verfahren.

	Laparotomie n = 36	Laparoskopie n = 32	p
Mittelwert	65,44	67,63	0,498
95% CI des Mittelwerts			
- Untergrenze	62,03	64,54	
- Obergrenze	68,86	70,71	
Median	65,50	69,50	
Varianz	102,025	73,274	
Standard-Abweichung	10,101	8,560	
Minimum	37	42	
Maximum	81	78	
Interquartilbereich	11	14	

Das minimale Alter von einer Patientin, die per Laparotomie behandelt wurde, lag bei 37 Jahre versus 42 Jahre bei Laparoskopie. Die älteste Patientin, die per Laparotomie operiert wurde war 81 Jahre alt versus 78 Jahre bei Laparoskopie. Der Median des Alters lag bei 65,5 Jahre in der Laparotomie und 69, Jahre in der Laparoskopie-Gruppe.

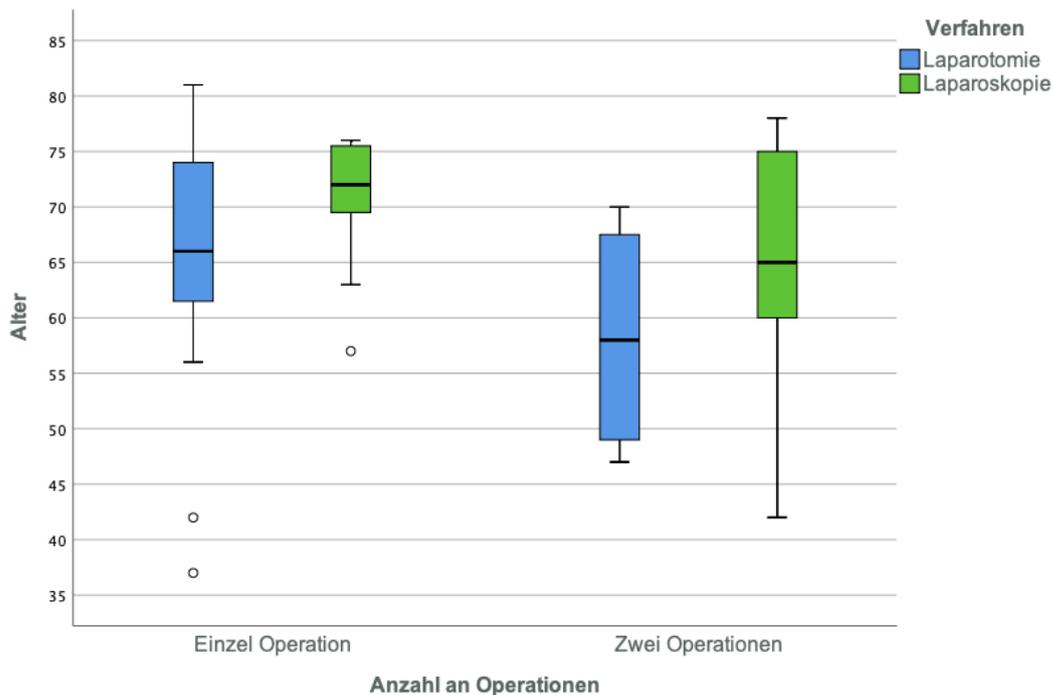


Abbildung 2. Boxplot-Darstellung der Altersverteilung in beiden Verfahren.

Für die Darstellung der Altersverteilung wurden die beiden Methoden zusätzlich nach Anzahl an Operationen verteilt. Das minimale Alter von einer Patientin, die in einem Einzelverfahren operiert wurde, stellte sich bei beiden Methoden als Ausreißer dar - 37 Jahre bei Laparotomie versus 57 Jahren bei Laparoskopie. Die älteste Patientin, die per Laparotomie operiert wurde, war 81 Jahre alt versus 76 Jahre bei der Laparoskopie.

In der Gruppe mit zwei Verfahren war die jüngste Patientin bei Laparotomie 47 Jahre alt und 42 Jahre bei der Laparoskopie. Die älteste Patientin, die per Laparotomie operiert wurde, war 70 Jahre alt versus 78 Jahre per Laparoskopie.

3.2. BMI

In der Tabelle 7 wurden die BMI-Daten der gesamten Stichprobe eingetragen.

Tabelle 7: BMI-Daten aller Patientinnen, die an einem Endometriumkarzinom operiert wurden, unabhängig vom Verfahren.

BMI (kg/m ²)	
N	68
Mittelwert	29,487
95% CI des Mittelwerts	
- Untergrenze	28,117
- Obergrenze	30,856
Median	29,400
Varianz	32,004
Standard-Abweichung	5,6572
Minimum	15,2
Maximum	45,5

Insgesamt lag den Mittelwert des BMI bei 29,49 und der Median bei 29,4. Der minimale BMI betrug 15,2 und der höchste BMI lag bei 45,5.

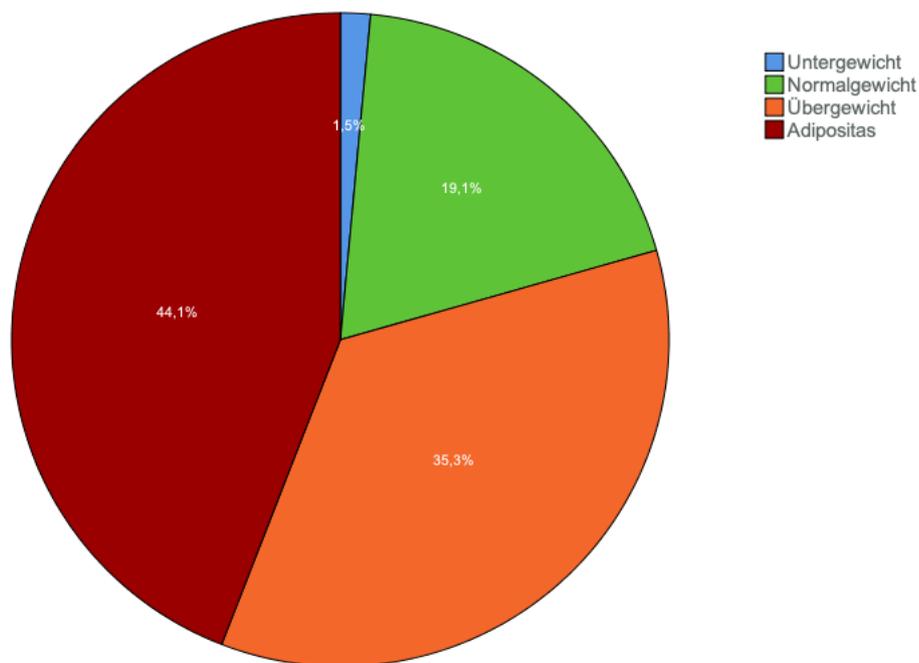


Abbildung 3. BMI-Verteilung in der gesamten Gruppe, laut WHO-Definition.

Unabhängig der operativen Methode zeigten 19,1% aller behandelten Patientinnen ein Normalgewicht (BMI zwischen 18,5 und 24,9). Die Patientinnen mit einem BMI unter 18,5 (Untergewicht) sorgten für 1,5% der Fälle. Der Rest der Patientinnen hatte ein Gewicht oberhalb der Norm. 35,3% der Patientinnen präsentierte sich mit Übergewicht (BMI zwischen 25,0 und 29,9). 44,1% aller Patientinnen litten an Adipositas (BMI $\geq 30,0$).

Tabelle 8: BMI-Verteilung, abhängig vom Verfahren.

	Laparotomie n = 36	Laparoskopie n = 32	p
Mittelwert	29,483	29,491	0,996
95% CI des Mittelwerts			
- Untergrenze	27,66	27,316	
- Obergrenze	31,307	31,665	
Median	29,550	29,250	
Varianz	29,043	36,381	
Standard-Abweichung	5,3891	6,0317	
Minimum	15,2	20,2	
Maximum	39,8	45,5	
Interquartilbereich	8,0	8,1	

Die Patientin mit dem niedrigsten BMI wurde per Laparotomie operiert. Die Patientin mit dem höchsten BMI wurde per Laparoskopie behandelt. Der Mittelwert beider operativen Methoden lag bei circa 29,5 und damit im Bereich des Übergewichts.

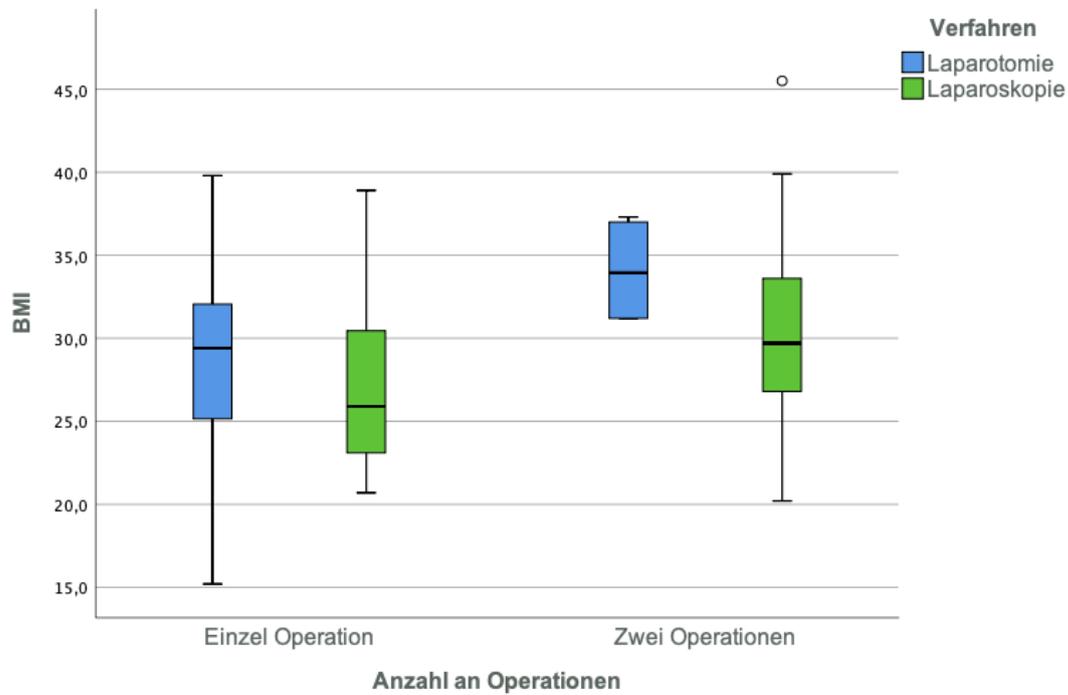


Abbildung 4. Boxplot-Darstellung der BMI-Verteilung in beiden Verfahren, je nach Anzahl an Operationen.

Bei Patientinnen, die in einem Einzelverfahren behandelt wurden, betrug der minimale BMI 15,2 bei der Laparotomie und 20,7 bei der Laparoskopie. Der höchste BMI lag bei 39,8 bei der Laparotomie und 38,9 bei der Laparoskopie.

Wenn die Lymphonodektomie zweiseitig erfolgte, lag der minimalen BMI bei 31,2 bei der Laparotomie und bei 20,2 bei der Laparoskopie. Der höchste BMI betrug 37,3 bei der Laparotomie und 45,5 bei der Laparoskopie.

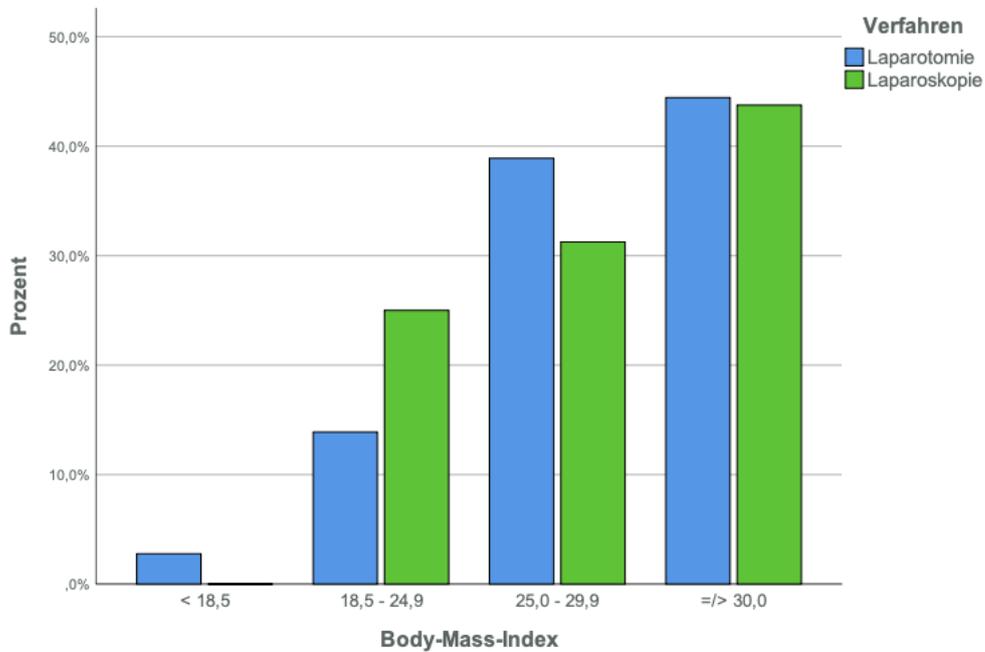


Abbildung 5. BMI (Prozent der Fälle) nach operativer Methode.

Sowohl bei der Laparotomie als auch bei der Laparoskopie präsentierten sich mehr als drei Viertel der Patientinnen mit einem BMI >25,0. Davon hatten sogar mehr als 40% der Patientinnen in beiden operativen Methoden einen BMI im Bereich von Adipositas (Abbildung 5).

3.3. Histologische Klassifikation

Die gesamten Daten der Verteilung der histologischen Klassifikation nach der alten WHO-Klassifikation von 2014 wurden in der Tabelle 9 eingetragen.

Tabelle 9: Verteilung der histologischen Klassifikation nach Verfahren.

Verfahren		Häufigkeit	Gültige Prozepte	<i>p</i>
Laparotomie	Typ I	22	61,11	0,769
	Typ II	9	25,00	
	gemischter Typ	5	13,89	
	Gesamt	36	100	
Laparoskopie	Typ I	18	56,25	
	Typ II	10	31,25	
	gemischter Typ	4	12,50	
	Gesamt	32	100	

Bei der Laparotomie waren 61,11% aller operierten Tumore hormon-abhängig. Bei der Laparoskopie waren ebenfalls die Typ I Tumore mit 56,25% diejenigen, die am häufigsten behandelt wurden. Die gemischten Tumore sorgten nur für geringe Anzahl der Fälle, mit 13,89% der Tumore bei der Laparotomie und 12,5% bei der Laparoskopie.

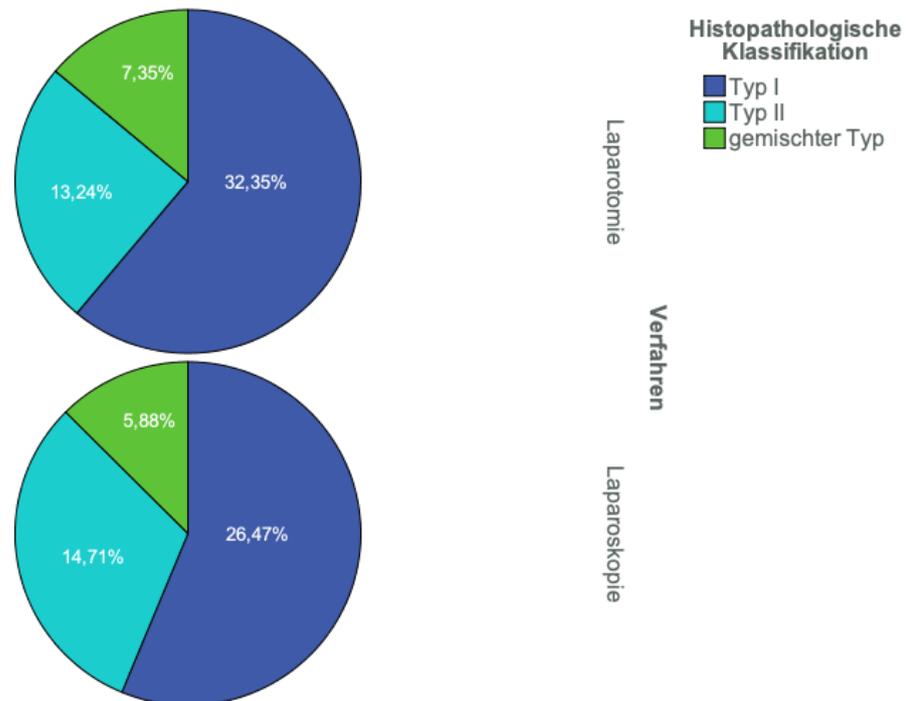


Abbildung 6. Verteilung der histologischen Klassifikation in kumulierten Prozenten der gesamten Stichprobe, je nach Verfahren.

Unter Berücksichtigung aller Fälle verbleibt die Tendenz, dass am häufigsten Tumoren des Typ I behandelt wurden. Insgesamt wurde diese histologische Klassifikation in 58,82% aller 68 Fälle dieser Arbeit angetroffen, wobei diese Einteilung etwas häufiger bei der Laparotomie (32,35%) als bei der Laparoskopie (26,47%) vorkam.

Die Klassifikation Typ II Tumore trafen auf insgesamt 27,95% der Fälle zu, davon zu 13,24% bei der Laparotomie und 14,71% bei der Laparoskopie. Mit geringerer Häufigkeit von 13,23% der Fälle zeigten sich gemischte Karzinome, davon 7,35% in der Laparotomie versus 5,88% in der Laparoskopie.

3.4. Lymphknoten

Bei der Laparotomie wurden durchschnittlich 61,75 Lymphknoten entfernt, während bei der Laparoskopie des Mittelwertes bei 44,97 lag (Tabelle 10).

Der Zentralwert des Datensatzes (Median) betrug 58,50 bei der Laparotomie und 43,50 bei der Laparoskopie.

Was die Zahl an pelvinen LK bei der Laparotomie betrifft, lag der Mittelwert bei 36,89 und der Median bei 35,0. Bei der Laparoskopie lag der Mittelwert bei 27,88 und der Median bei 27,00.

Der Mittelwert der paraaortalen LK ergab 25,03 bei der Laparotomie und 16,78 bei der Laparoskopie. Der Median betrug 23,5 bei der Laparotomie und 14,5 bei der Laparoskopie.

Tabelle 10: Anzahl an untersuchten Lymphknoten (LK) nach Verfahren.

Verfahren		Insgesamt LK	Pelvine LK	Paraaortale LK
Laparotomie	n	36	36	36
	Mittelwert	61,75	36,89	25,03
	95% CI des Mittelwerts			
	- Untergrenze	54,03	31,97	21,49
	- Obergrenze	69,47	41,81	28,57
	Median	58,50	35,00	23,50
	Varianz	520,479	211,530	109,628
	Standard-Abweichung	22,814	14,544	10,470
	Minimum	28	15	11
	Maximum	132	83	61
Interquartilbereich	33	19	16	

Verfahren		Insgesamt LK	Pelvine LK	Paraaortale LK
Laparoskopie	n	32	32	32
	Mittelwert	44,97	27,88	16,78
	95% CI des Mittelwerts			
	- Untergrenze	41,53	25,72	14,33
	- Obergrenze	48,40	30,03	19,23
	Median	43,50	27,00	14,50
	Varianz	90,805	35,790	46,047
	Standard-Abweichung	9,529	5,983	6,786
	Minimum	30	16	11
	Maximum	75	40	42
Interquartilbereich	13	10	8	
p		0,001	0,003	< 0,001

Wenn die Operation per Laparotomie erfolgt, lag die höchste Zahl an entfernten LK bei 132. Diese Zahl stellte sich als Ausreißer dar (Abbildung 7). Das Minimum lag in diesem Fall bei 28. Das Maximum an untersuchten pelvinen LK lag bei 83 (Ausreißer) und das Minimum bei 15. Die höchste Zahl an paraaortalen LK betrug 61 (Ausreißer) und die niedrigste Zahl betrug 11 (Abbildung 8).

Bei der laparoskopischen Methode wurden maximal 75 Lymphknoten entfernt. Dies stellte sich als Ausreißer dar (Abbildung 7). Die geringste Zahl lag bei 30 LK. Das Maximum an untersuchten pelvinen LK war 40 und das Minimum war 16. Die höchste Zahl an paraaortalen LK beträgt 42 (Ausreißer) und die niedrigste Zahl betrug 11 (Abbildung 8).

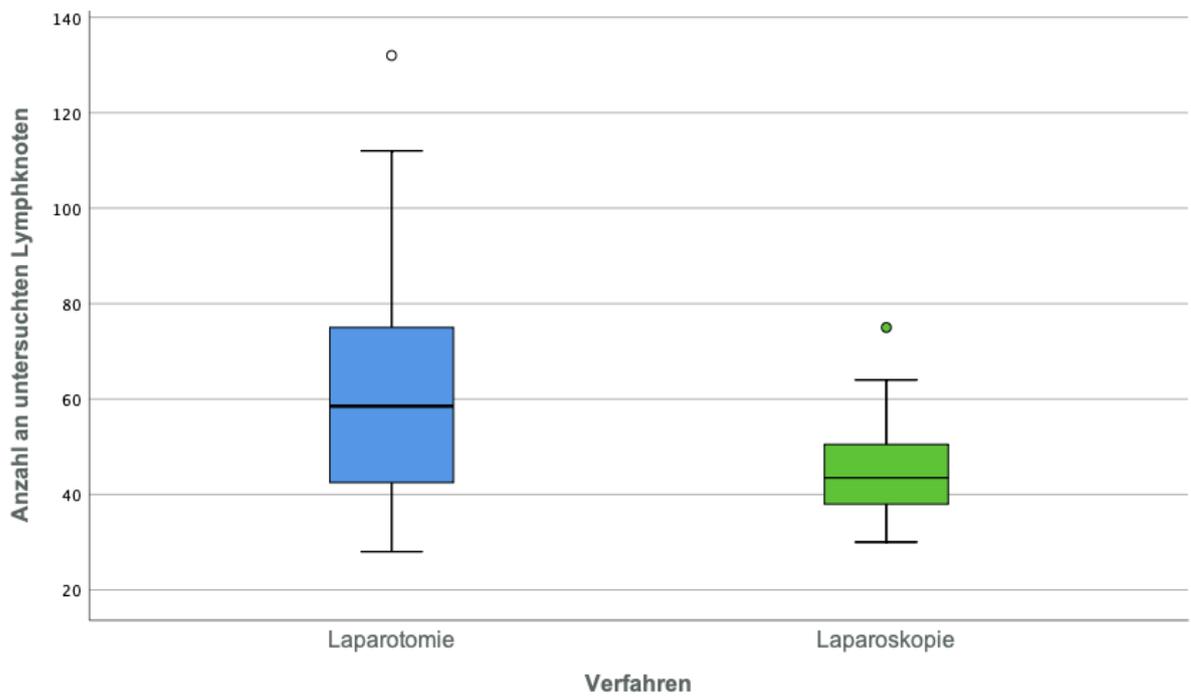


Abbildung 7. Boxplot-Darstellung der gesamten Anzahl an untersuchten Lymphknoten nach Verfahren.

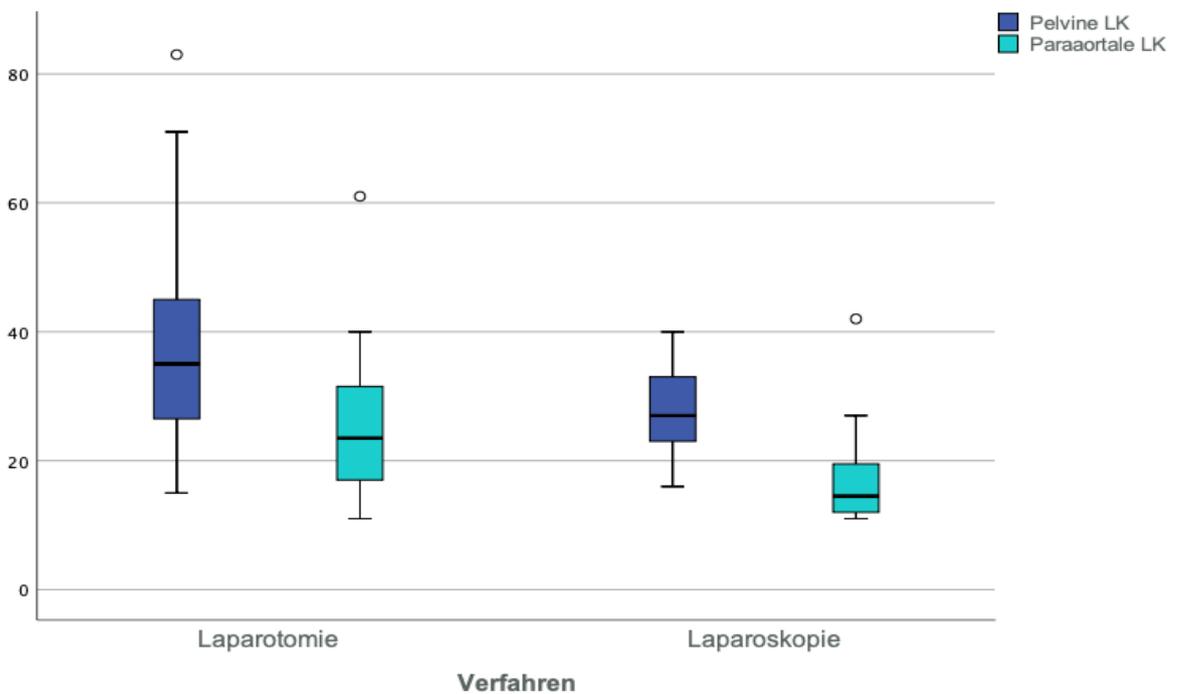


Abbildung 8. Boxplot-Darstellung der Anzahl an untersuchten Lymphknoten nach Lokalisation und Verfahren.

3.5. Dauer der Operation

Die Dauer der Operation (OP-Dauer) wurde über die Schnitt-Naht-Zeit in Minuten kalkuliert.

Wenn zwei Operationen stattgefunden haben, wurde zunächst nur die Dauer der zweiten Operation mit der Lymphonodektomie betrachtet. Dabei handelte sich bei der zweiten Operation in allen Fällen (Laparotomie n=4, Laparoskopie n=21) um die längere der beiden Operationen.

Der Mittelwert der Behandlung per Laparotomie lag bei 285 Minuten. Bei der Laparoskopie lag der Wert bei 344 Minuten. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: OP-Dauer in Minuten nach Verfahren.

	Laparotomie n = 36	Laparoskopie n = 32	p
Mittelwert	285,39	344,09	0,004
95% CI des Mittelwerts			
- Untergrenze	258,08	315,39	
- Obergrenze	312,70	372,79	
Median	248,50	357,50	
Varianz	6513,79	6336,54	
Standard-Abweichung	80,71	79,60	
Minimum	167	195	
Maximum	462	514	
Interquartilbereich	132	116	

Bei der Chirurgie per Laparotomie dauerte die kürzeste Operation 167 Minuten und die längste Operation 462 Minuten. In 50% der Fälle lag die Dauer der Laparotomie in einer Chirurgie zwischen 229 Minuten (25.Perzentile) und 361 Minuten (75.Perzentile), dargestellt als innerer Bereich des Kastens der Grafik (Abbildung 9).

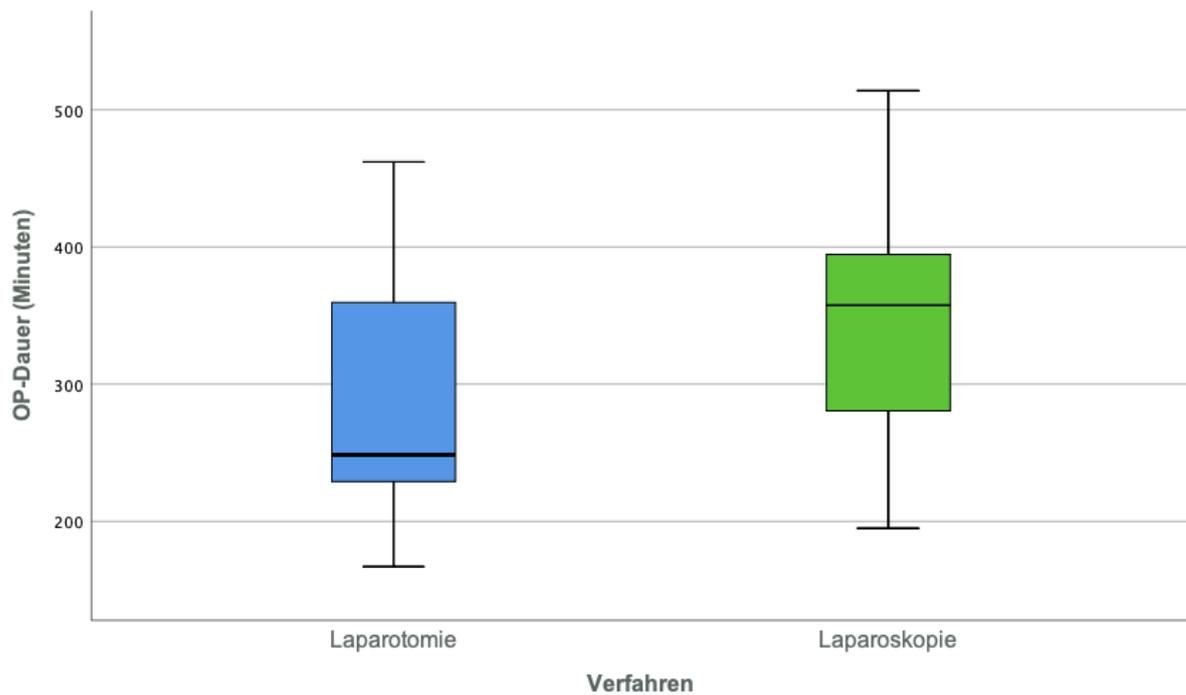


Abbildung 9. Boxplot der OP-Dauer (Minuten) nach Verfahren.

Was die laparoskopische Behandlung betrifft, betrug das Minimum 195 Minuten. Das Maximum lag bei 514 Minuten.

Die 25. Perzentile befand sich bei 279 Minuten und die 75. Perzentile bei 395 Minuten. Der etwas höhere Interquartilbereich bei der Laparotomie zeigt, dass die Daten weiter auseinander liegen und daher weniger konsistent als bei der Laparoskopie sind.

3.6. Intraoperative Komplikationen

Die intraoperativen Komplikationen wurden zunächst unabhängig von der Anzahl an Verfahren erfasst (Abbildung 10).

Insgesamt wurden bei der Laparotomie 4 Fälle mit intraoperativen Komplikationen dokumentiert, dies entspricht 11,1% aller in dieser Methode operierten Fälle. Davon entstanden die Komplikationen in drei Fällen bei der Durchführung im Einzelverfahren.

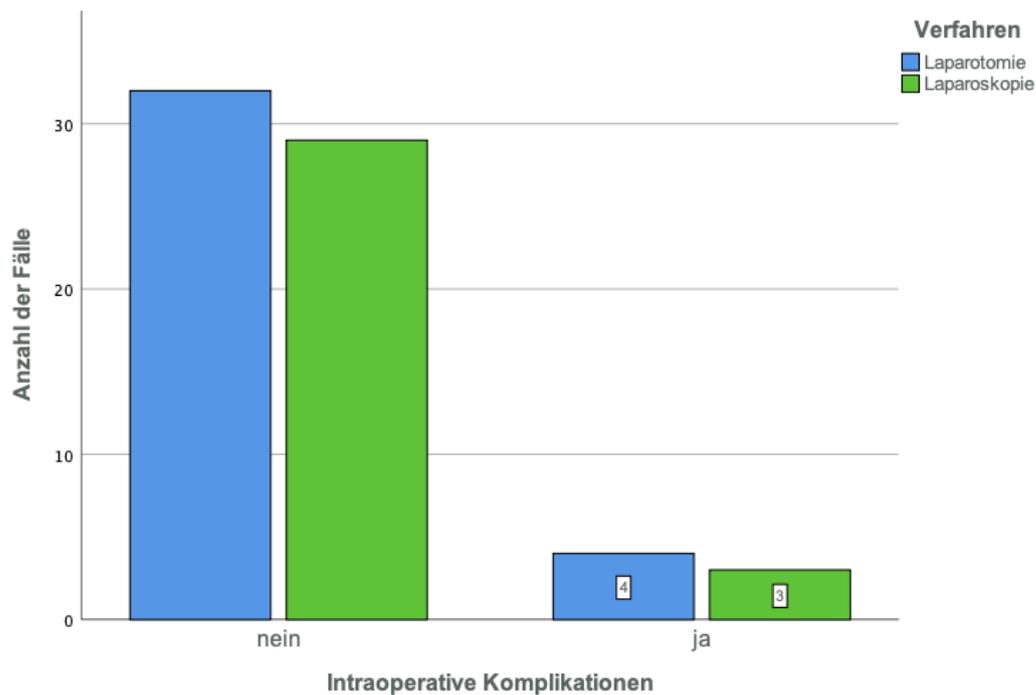


Abbildung 10. Anzahl der Fälle mit intraoperativen Komplikationen nach operativer Methode.

Bei der Laparoskopie wurden drei Fälle beschrieben (9,4% der laparoskopischen Eingriffe), davon zwei beim einzelnen Eingriff.

Was der Laparotomie betrifft, führten die zwei Fälle von Verletzungen von Nachbarorganen jeweils zu iatrogenen Verletzungen von Ureter und Harnblase (Tabelle 12).

Bei der Laparoskopie wurden die iatrogenen Verletzungen der Vena iliaca externa und der Arteria renalis in die Gruppe „Verletzungen von Gefäßen“ eigeordnet. Die Konversion auf Laparotomie erfolgte zweimal. Zunächst wurde es bei dem Fall mit Verletzung der Arteria renalis notwendig, und in einem anderen Fall bei diffuser Blutung und allgemeinen Schwierigkeiten im Verlauf, ohne iatrogene Verletzung von Strukturen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der intraoperativen Komplikationen, je nach Verfahren.

Intraoperative Komplikationen	Häufigkeit		Gesamt
	Laparotomie	Laparoskopie	
Kompartmentsyndrom	1	0	1
Verletzung von Nachbarorganen (Ureter und Harnblase)	2	0	2
Verletzung von Gefäßen	0	2	2
Blutung mit erforderlicher Bluttransfusion	1	1	2
Konversion auf Laparotomie	0	2	2
<i>p</i>	0,815		

3.7. Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen sind unerwünschte Operationsfolgen, die nach jeder Operation auftreten können und eventuell die Genesung und/oder den stationären Aufenthalt verlängern können. Diese Definition ist annähernd, da als postoperative Komplikationen eine heterogene Gruppe von Erscheinungen bezeichnet werden können. Jede Patientin reagiert unterschiedlich auf die Operationen und verschiedenen Faktoren können eine Rolle dabei spielen, unter anderem zum Beispiel das Alter, der Ernährungszustand, die Vorerkrankungen, etc. In dieser Arbeit wurden als postoperative Komplikationen alle dokumentierten Geschehen angesehen, die im Verlauf des stationären Aufenthalts nach der/den Operation(-en) eine zusätzliche Behandlung, eine Verlängerung des Aufenthalts und/oder eine persistierende Unfähigkeit verursachten. Spätere Komplikationen, die nach der Entlassung eingetroffen sind, wurden nicht in dieser Arbeit betrachtet.

Bei der Laparotomie wurden bei 16 Patientinnen postoperative Komplikationen dokumentiert und damit in 44,4% aller Fällen dieser Behandlungsmethode. Davon entstanden diese Komplikationen in 13 Fällen bei der Durchführung in Einzelverfahren und die restlichen drei Fälle nach einer der zwei Operationen.

Bei der Laparoskopie wurden 6 Fälle mit postoperativen Komplikationen dokumentiert, demzufolge 18,8% der Patientinnen, die per Laparoskopie operiert wurde. Hier waren zwei Fälle nach Einzelverfahren aufgezeichnet worden, und 4 Fälle nach einer der zwei Operationen (unabhängig davon, welcher der beiden Eingriffe).

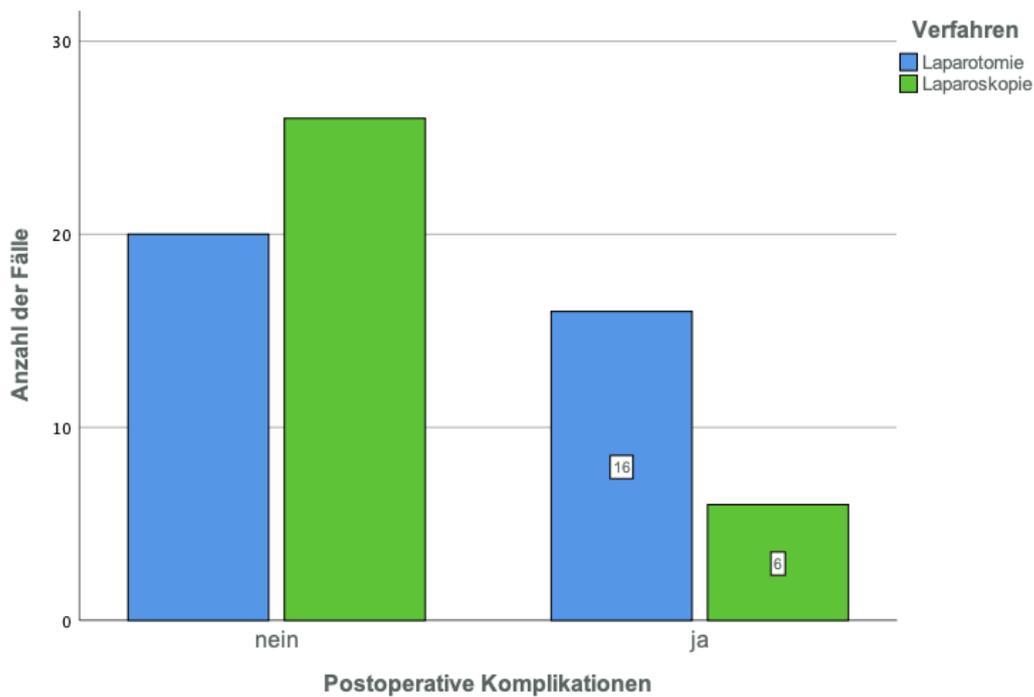


Abbildung 11. Anzahl der Fälle mit postoperativen Komplikationen nach operativer Methode.

Die Einteilung der verschiedenen Komplikationen in Kategorien erwies sich als unspezifisch, deswegen wurden die verschiedenen Komplikationen genau aufgelistet (Tabelle 13). Die Patientinnen zeigten eine bis maximal drei Komplikationen.

Tabelle 13: Verteilung der postoperativen Komplikationen, je nach Verfahren.

Postoperative Komplikationen	Häufigkeit		Gesamt
	Laparotomie	Laparoskopie	
Anämie	9	3	12
Wundheilungsstörung	4	2	6
Nachblutung mit OP-Revision	2	2	4
Zystitis	2	1	3
Subileus	2	0	2
Verbrennung 2.Grades	1	0	1
Thrombophlebitis	1	0	1
Pneumonie	1	0	1
Glaukomanfall	1	0	1
p	0,025		

Die Anämie ist bei beiden Verfahren die häufigste Komplikation. Für diese Arbeit wurde der Cut-Off für die Definition der Anämie bei einem Hämoglobin-Wert <10g/dL gesetzt, bei Patientinnen, die vor der ersten Operation einen Hämoglobin-Wert >11g/dL hatten. Grund dafür ist, dass in der Frauenklinik des Klinikums Kassel nur bei Hämoglobin-Werten <10g/dL eine eventuelle therapeutische Konsequenz im Sinn der Eisensubstitution oder Bluttransfusion besteht. Der Wert wurde jeweils vor jeder Operation bei der vorstationären Aufnahme (1 bis 4 Tage vor der Operation) bestimmt. Ebenso erfolgten normalerweise mehrere Kontrollen nach der Operation. Für diese Arbeit wurde der letzte vorhandene Wert vor der Entlassung der Patientin nach der letzten Operation genutzt. ..

Die Wundheilungsstörung stellte sich als zweithäufigste Komplikation dar.

Die anderen Komplikationen trafen in vereinzelt Fällen vor.

3.8. Bluttransfusion

Eine Bluttransfusion, wenn erforderlich, erfolgte mittels mindestens zwei Erythrozytenkonzentraten und maximal 12 (Ausreißer und in Verbindung mit anderen Komplikationen).

Bei der Laparotomie wurden in 8 Fällen Bluttransfusionen appliziert und somit bei 22,2% aller Fällen der in diesen Verfahren behandelten Patientinnen.

Bei der Laparoskopie wurden zwei Fälle mit Bluttransfusionen dokumentiert (6,3%).

Die Daten wurden in der Tabelle 14 aufbereitet.

Tabelle 14: Bluttransfusionen nach Verfahren.

Verfahren		Häufigkeit	Gültige %	<i>p</i>
Laparotomie	nein	28	77,8	0,065
	ja	8	22,2	
	Gesamt	36	100	
Laparoskopie	nein	30	93,8	
	ja	2	6,3	
	Gesamt	32	100	

3.9. Dauer des Aufenthaltes

Die Dauer des Aufenthaltes wurde vom Operationstag bis zum Entlassungstag in gesamten Tagen kalkuliert. Wenn zwei Operationen stattgefunden haben, wurde nur der Aufenthalt nach der komplettierenden zweiten Operation mit LNE betrachtet. Bei der Laparotomie in zwei Verfahren (n=4) konnte man in zwei Fällen verifizieren, dass der Aufenthalt nach der zweiten Chirurgie ein bis zwei Tage kürzer war, als bei der ersten Operation ohne LNE. In der Laparoskopie-Gruppe mit zwei Operationen (n=21) war der erste Aufenthalt nur in einem einzelnen Fall kürzer als nach der zweiten Operation.

Die Daten wurden in der Tabelle 15 erfasst.

Tabelle 15: Aufenthalt-Dauer (nach einer Operation und nach LNE bei zwei Verfahren) in Tage.

	Laparotomie n = 36	Laparoskopie n = 32	p
Mittelwert	12,86	9,22	<0,001
95% CI des Mittelwerts			
- Untergrenze	11,24	7,82	
- Obergrenze	14,48	10,61	
Median	12,00	8,00	
Varianz	22,98	14,951	
Standard-Abweichung	4,794	3,867	
Minimum	6,0	5,0	
Maximum	32,0	23,0	
Interquartilbereich	4,0	5,0	

Der Median der Laparotomie lag bei 12 Tagen. Bei der Laparoskopie betrug der Median 8 Tage.

Bei der Behandlung per Laparotomie wurde ein Mittelwert von 13 Tagen berechnet. Der kürzeste Aufenthalt dauerte 6 Tage, der längste 32 Tage. Dieser letzte Fall wurde als extremer Ausreißer bewertet. Zwei andere Fälle mit Aufenthalten von 21 und 22 Tagen wurden ebenso als Ausreißer qualifiziert. 50% aller Fälle in dieser Probe hatten eine Aufenthaltsdauer zwischen 10 (25.Perzentile) und 14 Tagen (75.Perzentile).

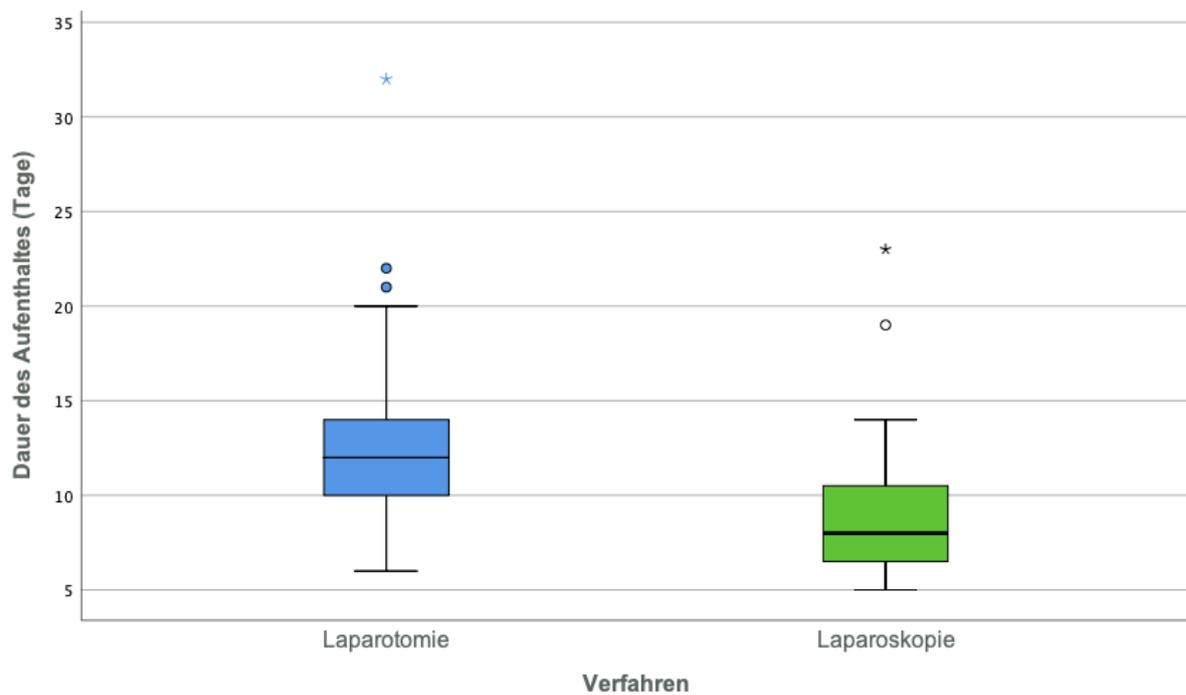


Abbildung 12. Boxplot der Aufenthaltsdauer (Tage) nach Verfahren.

In der Gruppe der Laparoskopie dauerte der stationäre Aufenthalt durchschnittlich 9 Tage. Die kürzeste Dauer lag bei 5 Tagen, während die längste Dauer 23 Tage betrug. Dieser letzte Fall wurde als extremer Ausreißer betrachtet. Ein anderer Fall mit einem Aufenthalt von 19 Tagen wurde ebenfalls als Ausreißer bewertet. 50% der Patientinnen hatten eine Aufenthaltsdauer zwischen 6 Tagen (25.Perzentile) und 11 Tagen (75.Perzentile).

4. Diskussion

4.1. Auswahl der Variablen

Die verfügbaren Studien über das hier betrachtete Thema stammen ausschließlich aus dem Ausland, die meisten davon sind sogar randomisierte Analysen. Die Gynecologic Oncology Group Study LAP2 von Walker et al. hat mit einer größeren Probe die Wirksamkeit der Laparoskopie im Vergleich zu der Laparotomie als Behandlung für Endometriumkarzinom bewiesen. Die hier vorliegenden Variablen sind dementsprechend zum Teil dieselben, wie in der LAP2-Studie analysierten und diese Arbeit unterstützt ebenfalls im Großteil die dortigen Ergebnisse.

Die Beurteilung und Erhebung von Daten aus der Nachsorge ist aufgrund der Struktur des Gesundheitswesens in Deutschland in einer retrospektiven Analyse nicht komplett möglich und Rückschlüsse daher schwer. Die onkologische Nachsorge wird vorwiegend in der Praxis durch niedergelassene Ärzte durchgeführt und Daten werden nicht zentral gesammelt und archiviert.

4.2. Alter

Die Häufigkeit des Endometriumkarzinoms nimmt mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt in Deutschland bei 69 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). In dieser Arbeit war das mittlere Alter bei der Operation 66,5 Jahren. Diese geringe Abweichung kann an der Größe der Stichprobe dieser Arbeit (N=68) liegen. Die Daten für das Land Deutschland basieren auf einer Inzidenz von jährlich 10.930 Fällen.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auch darauf hin, dass das Alter kein Kriterium für die Auswahl der operativen Methode war.

Bourgin et al. stellten die Frage, dass sowohl der Operateur als auch die Anästhesisten häufig zögern, bei älteren Patientinnen mit schweren Komorbiditäten eine minimalinvasive Operation durchzuführen. Grund dafür wären die eventuellen Komplikationen durch die Auswirkungen der Trendelenburg-Lagerung und der Hyperkapnie bei Pneumoperitoneum.

4.3. BMI

Der BMI hatte keinen Einfluss auf die Auswahl der Operationsmethode. Es bestand in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Laparotomie und Laparoskopie. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei der Laparotomie, als auch bei der Laparoskopie, der Durchschnitt der Patientinnen an Übergewicht leidet. Insgesamt fast 80% der operierten Patientinnen haben einen BMI ≥ 25 , und 44,1% sogar eine Adipositas. Dies passt zu der allgemeinen Erkenntnis, dass die Erkrankung eine enge Verbindung zur Adipositas hat. Die eigenen Daten sind mit den Ergebnissen von der LAP2-Studie von Walker et al. vollständig vereinbar.

Capozzi et al. haben in einer Studie aus dem Jahr 2019 gezeigt, dass die Laparoskopie sowohl hinsichtlich der Kosten pro Patientin, als auch der perioperativen Komplikationen bei adipösen Patientinnen vorzuziehen ist. Für jede Frau, die an der Universität von Parma laparoskopisch operiert wurde, wurden im Vergleich zur Laparotomie mehr als 3.000€ eingespart. Eine gewisse Limitierung der Aussagekraft besteht hier allerdings, da nur bei einer geringen Anzahl an Patientinnen dieser Studie eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde.

4.4. Histologische Klassifikation

Nach der Beurteilung der Daten wurden die Tumore in drei Gruppen eingeteilt. In der gesamten Probe der 68 Patientinnen gab keinen seltenen histologischen Typ wie das neuroendokrine Karzinom. Bei der Ausführung dieser Arbeit und die Herausgabe der histologischen Befunde war die neue WHO-Klassifikation von 2020 noch nicht veröffentlicht, daher wurden die Daten nach der alten Klassifikation von 2014 präsentiert (Lax, 2016). Die neue Klassifikation ist deutlich spezifischer, da sie die Tumore in vier Gruppen abhängig von den molekularen Eigenschaften einteilt (Diebold, 2021). Nichtsdestotrotz, blieb unverändert die Unterteilung des Endometriumkarzinoms in die Hauptgruppen der endometrioiden, klarzelligen und serösen Karzinome (Diebold, 2021).

Nach einer Studie von Bokhman betrug die Häufigkeit des Typ I Karzinoms 65%, während die Häufigkeit des Typ II 35% betrug. Die Befunde der hier vorliegenden Studie sind mit dem Ergebnis von Bokhman nicht direkt vergleichbar, da die Einteilung anders erfolgt. Murali, Soslow & Weigelt haben bereits die Limitationen des dualistischen Modells herausgearbeitet. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit mit den vorliegenden detaillierten Daten des Klinikums Kassel eine damit verhältnismäßig

kleine Probe genutzt und nur die Karzinome mit Indikation für Lymphonodektomie eingeschlossen. Dennoch unterstreichen die eigenen Daten die allgemeinen Ergebnisse, die den endometrioiden Typ als häufiger auftretend klassifizieren.

4.5. Lymphknoten

Die Anzahl an entfernten Lymphknoten war bei der Laparotomie größer als bei der Laparoskopie. Dies betrifft sowohl die pelvine, als auch die paraaortale Lymphknoten. Sicherlich besteht bei diesen Ergebnissen ein signifikanter Zusammenhang mit der Erfahrung des Operateurs. In dieser Arbeit wurden die ersten Jahren der Durchführung der LNE per Laparoskopie am Klinikum Kassel beurteilt. Insbesondere bei der paraaortalen LNE sind spezielle Fähigkeiten bei der LSK gefordert.

Walker et al. haben in ihrer Studie LAP2 mit mehr als 2500 Patientinnen nur einen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl an paraaortalen LK gefunden. Hier lag den Median sowohl bei der Laparotomie (843 Patientinnen), als auch bei der Laparoskopie (1482 Patientinnen) bei 7 entfernten paraaortalen LK. Insgesamt ist die Anzahl an entfernten LK in dieser Studie deutlich höher als bei der LAP2 Studie. Die Autoren selbst erklären die Diskrepanz bezüglich der Lokalisation und Anzahl an LK als sekundär zu intraoperativen Entscheidungen basierend auf der Einschätzung eventueller operativer Morbidität oder individuellem Bias durch die verschiedenen Operateure.

Das Ergebnis der hiesigen klinischen Studie stimmt mit den gewonnenen Daten von Tanaka et al. aus einer Probe von 153 Patientinnen aus 5 verschiedenen Krankenhäusern in Japan überein. Allerdings spiegelt die höhere Anzahl an Lymphknoten (pelvine LK: Median von 31,8 bei der LSK und 39,9 bei der Laparotomie; paraaortale LK: Median von 26,2 bei der LSK und 31,1 bei der Laparotomie) höchstwahrscheinlich den technischen Fortschritt der Operateure in Japan wieder. Todo et al. haben in ihrer SEPAL-Studie aus dem Jahr 2010 ebenso aus Japan einen Median von 23 entfernten paraaortalen LK per Laparotomie präsentiert.

Letztendlich werden die Abweichungen größtenteils an der Erfahrung der verschiedenen Gynäkologen und der technischen Ausstattung liegen.

Die therapeutische Wirkung der Lymphonodektomie bleibt ein großes Debattenthema. Im Jahr 2018 haben die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aus den USA die Sentinel-Lymphknotenbiopsie für low and high-risk Endometriumkarzinome genehmigt. Bogani et al. haben in ihrer Metaanalyse mit mehr

als 3500 Patientinnen ebenso die Sicherheit und Effektivität dieser Methode gezeigt. Die bei der Anfertigung dieser Arbeit gültige deutsche S3-Leitlinie legte dennoch fest, dass die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden sollte. Diese Leitlinie wurde inzwischen überarbeitet.

4.6. Dauer der Operation

Die Befunde dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die OP-Dauer bei der Laparoskopie länger war. Dieses Ergebnis war erwartbar. Ein Zusammenhang mit den noch unerfahrenen ersten Jahren der Durchführung der laparoskopischen LNE wird propagiert. Inwiefern sich diese Abweichungen in der OP-Dauer genauer quantifizieren lassen, wird aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich. An dieser Stelle müssen eventuelle Fehlerquellen erwähnt werden. Die beiden Gruppen dieser Arbeit waren, was die Anzahl an Verfahren angeht, ungleichmäßig verteilt, daher lässt sich ein direkter Vergleich zwischen erster Operation und komplettierender Lymphonodektomie jeweils per Laparotomie und Laparoskopie nicht konkludieren. Wenn die Behandlung als doppeltes Verfahren erfolgte, wurde nur die Dauer der zweiten Operation bewertet, die in allen Fällen auch die längere der beiden Chirurgien war. Unabhängig von der Methode ist es möglich, dass nach einer Operation Adhäsionen entstehen können. Dadurch kann eine zweite Chirurgie erschwert werden, was zu einer Zeitverlängerung führen könnte.

Die vorhandenen Studien vergleichen die OP-Dauer in nur einem Verfahren. Tanaka et al. haben keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden gefunden, allerdings mit deutlich höherem Median bei der Operationszeit (481 Minuten bei der Laparotomie und 483 Minuten bei der Laparoskopie) als in der vorliegenden Arbeit. Zu bemerken ist dabei die auch größere Anzahl an entfernt LK. Unabhängig davon lassen sich die Median-Werte dieser Arbeiten nicht vergleichen, weil die sich die Verteilung beider Methoden unterscheidet. Daher kann den Mann-Whitney-U-Test mit $p=0.004$ weiterhin betrachten, aber er ermöglicht keine Aussage über den Unterschied der Mediane.

Mouraz et al. haben ebenso eine längere OP-Dauer bei der Laparoskopie ermittelt, allerdings mit einem Median von 175 Minuten vs. 130 Minuten bei der Laparotomie. Eine Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden eigenen Ergebnissen ist nicht möglich, da in nur 43,8% der per LSK behandelten Fällen eine pelvine und paraaortale LNE erfolgte.

Die am vorliegenden Patientinnenkollektiv erhobenen Ergebnisse erfordern zur abschließenden Klärung weitere Untersuchungen mit größerer Stichprobe und homogenerer Verteilung beider Gruppen, eventuell unter Nutzung von Daten anderer Krankenhäuser, die ebenfalls beide Verfahren in der Umstellungszeit parallel angewendet haben.

4.7. Intraoperativen Komplikationen

In der vorliegenden Studie besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Laparotomie und Laparoskopie, was die intraoperativen Komplikationen betrifft. Das Ergebnis passt zu den gewonnenen Daten von Walker et al. in der LAP2-Studie.

Allerdings berichten Walker et al. über die Konversion auf Laparotomie in 25,8% der per LSK operierten Fälle gegen die 6,25% der aktuellen Studie. Die Autoren stellen einen Zusammenhang mit höherem BMI, Metastasen und höherem Alter her.

Ebenso bestätigten die Ergebnisse von Tanaka et al. die eigenen Resultate. Bei einer Probe von 54 per Laparoskopie behandelten Patientinnen erfolgte die Konversion auf Laparotomie in nur 2 Fällen.

In einer Metaanalyse von Cochrane mit 5 verschiedenen Studien und insgesamt 3401 Patientinnen fand sich keinen statisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren, was das Risiko für die Verletzung von Gefäßen angeht. In der hiesigen klinischen Studie wurden zwei Fälle in der LSK-Gruppe beschrieben und keiner bei der Laparotomie. Die mögliche Ursache liegt in der Größe der vorkommenden Stichprobe und die damit verbundene Unschärfe.

4.8. Postoperativen Komplikationen

Die hier erhobenen Daten legen nahe, dass die Laparoskopie mit reduzierten postoperativen Komplikationen verbunden ist (18,8% der Fälle gegen 44,4% bei der Laparotomie). Die eigenen Daten sind mit dem Ergebnissen von der LAP2-Studie von Walker et al. gut vereinbar. Allerdings waren die häufigsten beobachteten Komplikationen selbst unterschiedlich. Die LAP2-Studie bleibt aufgrund der großen Zahl betrachteter Fälle eine Referenz, was den Vergleich zwischen Laparotomie und Laparoskopie in der Behandlung des Endometriumkarzinoms betrifft. Die Autoren der LAP2-Studie haben am häufigsten Ileus beschrieben, gefolgt von Transfusion, Fieber und Wundinfektion (in dieser Reihenfolge).

Das Ergebnis der hiesigen Studie passen weiterhin gut im Bezug auf die postoperative Komplikation der OP-Revision, in der diese Studie und auch die Studie von Walker et al. kein Unterschied zwischen beiden Methoden feststellen konnte.

Auf der anderen Seite weichen die vorliegenden Daten von denen der Cochrane Analyse von Galaal, Donkers, Bryant & Lopes (2018) ab. Die Autoren haben in ihrer Metaanalyse von 2 randomisierten Studien mit 3344 Patientinnen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Bezug auf schwerere postoperative Komplikationen zwischen beiden Verfahren gefunden. Dieser Befund kann mit bedeutsamer Heterogenität der untersuchten Fälle (Alter, Entfernung LK, etc.) erklärt werden.

Am häufigsten wurde in beiden Verfahren der aktuellen Studie die Anämie als Komplikation dokumentiert. In dem untersuchten Gruppen wurde diese Diagnose deutlich häufiger nach der Behandlung per Laparotomie gestellt. Der Cut-Off für die Definition der Anämie wurde bei einem Hämoglobin-Wert $<10\text{g/dL}$ gesetzt. Nach Definition der WHO entspricht bei einer Frau einen Hämoglobin-Wert $<12\text{g/dL}$ einer Anämie. Circa 20% der Patientinnen in dieser Arbeit präsentierten sich somit schon vor der ersten Operation mit einem Hämoglobin-Wert $<12\text{g/dL}$, und dementsprechend mit präoperativer Anämie. Die Entscheidung gegen die WHO-Definition wurde getroffen, da sich keine therapeutische Konsequenz bei einem Hämoglobin-Wert $>10\text{g/dL}$ ergibt. Der hier definierte Cut-Off kann allerdings ein Bias hervorrufen.

Die Wundheilungsstörung war die zweithäufigste Komplikation und trat häufiger bei der Laparotomie auf. Das Resultat passt zu dem allgemeinen Wissen, dass bei größerer Wundfläche eine steigende Gefahr für eine Wundheilungsstörung vorliegt.

Die postoperativen Komplikationen wurden nur während des stationären Aufenthalts bewertet. Eine Schwäche dieser Arbeit ist, dass die späteren postoperativen Komplikationen nach Entlassung der Patientin nicht beurteilt wurden, da diese durch die Nachsorgen in den Praxen niedergelassener Ärzte nicht zur Bewertung vorlagen. Walker et al. haben die postoperativen Komplikationen durch einen 6 Wochen Follow-up beurteilt.

Die größeren Studien beschreiben Todesfälle in Verbindung mit der Behandlung, was bei dieser Arbeit aufgrund der Größe der Probe nicht verifiziert werden konnte. Es kam zu keinem bekannten Todesfall als postoperative Komplikation in den betrachteten 68 Fällen.

Interessanterweise enthält diese Arbeit auch keine Beschreibung von Fällen von Fieber oder thromboembolischen Phänomenen, was bei 68 Patientinnen zu erwarten

gewesen wäre. Die Gründe hierfür bieten Raum für weitere wissenschaftliche Analysen, beispielsweise Details der Nachsorge innerhalb des Klinikums.

4.9. Bluttransfusion

Die Befunde der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass sich kein größeres Risiko für eine Transfusion bei der Laparoskopie ergibt. Die eigenen Daten sind gut mit den Ergebnissen von einer Metaanalyse von Cochrane mit 3894 Teilnehmern vereinbar. Allerdings liefern die vorliegenden Daten Hinweise, dass eine Tendenz für eine größere Häufigkeit der Bluttransfusion bei der Laparotomie besteht. Man kann hier über einen β -Fehler (Fehler zweiter Art) spekulieren, bei der die Annahme der Nullhypothese „Laparotomie und Laparoskopie unterscheiden sich nicht, was die Bluttransfusion angeht“, irrtümlich ist. Dieses Ergebnis könnte an der Größe der Stichprobe liegen. Das Signifikanzniveau wurde, wie in wissenschaftlichen Arbeiten üblich, bei 5% festgelegt. In diesem Fall besteht eine Signifikanz von 6%, was bedeutet, dass das Ergebnis durch die Definition des relevanten Signifikanzniveaus nicht signifikant ist. Dennoch liegt das Ergebnis nahe einer Signifikanz und eine größere Probe mit mehr Daten könnte hier letztlich einen Zusammenhang bestätigen. Ein anderer Grund für diesen Befund kann sein, dass die Nutzung einer Transfusion durch die heterogene Datenlage unabhängig von seiner Applikation während einer der Operationen oder in dem postoperativen Verlauf beurteilt wurde. In diesem Punkt wurde somit keine Rücksicht auf die Indikationskriterien für die Anwendung genommen, wodurch sich Unschärfe ergeben können. Tanaka et al. haben in ihrer retrospektiven Studie mit 153 Patientinnen eine reduzierte Transfusionsrate bei der LSK als bei der Laparotomie bestimmt (3,7% versus 10,0%).

4.10. Dauer des Aufenthaltes

Die Laparoskopie ist normalerweise mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden. Diese Hypothese wird von den Ergebnissen dieser Studie gestützt, die einen signifikanten Unterschied zwischen der Dauer des Aufenthaltes in beiden Verfahren zeigen.

Aufgrund der ungleichmäßig verteilten Gruppen bezüglich der Anzahl an Verfahren (bei der Laparoskopie erfolgte in circa 65% die LNE in einer zweiten Operation versus 11% bei der Laparotomie) kann die Wahl des Vergleiches, basierend lediglich auf der

Dauer des Aufenthalts der zweiten Operation, einen Bias in die Ergebnisse eingeführt haben.

Die vorliegenden Daten passen zum Teil zu der Zusammenfassung der Cochrane Revision von Galaal und Kollegen, bei der ein signifikanter Unterschied mit kürzerem Aufenthalt bei der Behandlung per LSK erfasst wurde. Interessanterweise findet man in der Revision nur eine Studie mit einem Median größer als 8 Tagen, die aus Deutschland stammt. Malur und Kollegen von der Universität Jena sind für diese Ergebnisse in einer Studie aus dem Jahr 2001 verantwortlich, mit einem Median von 8,6 Tagen bei der Laparoskopie und 11,7 bei der Laparotomie. Zu bemerken ist, dass nur circa 67,6% der Patientinnen bei der LSK und 72,7% bei der Laparotomie eine LNE erhalten haben.

Ebenso hat Walker et al. einen kürzeren Aufenthalt nach Laparoskopie festgestellt, mit einem Median von 3 Tagen vs. 4 Tage bei der Laparotomie. Die internationalen Studien, meistens aus USA, präsentieren allgemein eine deutliche kürzere Aufenthaltsdauer bei beiden Verfahren, was sicherlich an anderer Struktur des Gesundheitssystems liegt.

Es wird angemerkt, dass es aktuell in der Praxis im Klinikum Kassel auch zu kürzeren Patientinnen-Aufenthaltsdauern nach Laparoskopie kommt, was sich aber in dem genutzten Datensatz noch nicht widerspiegelt.

4.11. Allgemeine Limitationen und Stärken

Die vorkommende Arbeit präsentiert die allgemeinen Limitationen einer retrospektiven Analyse. Als mögliche Fehlerquellen ist die Erfassung der verschiedenen Daten durch unterschiedliche Personen über mehreren Jahren zu nennen. Weiterhin wurde, wie unter Punkt 4.1 erwähnt, ein Zeitraum gewählt, in dem beide Verfahren unter ähnlichen Bedingungen (Team, Ausstattung etc.) im Klinikum Kassel parallel durchgeführt wurden. Dadurch reduziert sich die Probengröße aber steigt die Qualität jeder einzelnen Probe.

Was die Variablen angeht, wurde keine Rücksicht auf die Komorbiditäten der Patientinnen genommen, was eventuell für Gegensätze in den Gruppen und in der Beurteilung mancher Faktoren sorgen kann.

Um diese Studie zu vervollständigen, wäre die Beurteilung des Gesamtüberleben, rezidivfreiem Intervall und der Lebensqualität erforderlich. Die Nachsorge wird in Deutschland beim niedergelassenen Gynäkologen durchgeführt, weswegen es

oftmals nach der Entlassung aus der Klinik keinen weiteren Kontakt zu der Patientin gibt und die Daten zur Beurteilung der oben genannten Parameter außer Reichweite dieser Arbeit sind.

Obwohl die Zukunft in der robotischen Chirurgie zu liegen scheint, ist als positive Seite dieser Auswertung eine ausführliche Erfassung qualitativ hochwertiger und vergleichbarer Daten aus einem einzelnen Zentrum zu erwähnen.

Hervorzuheben ist, dass es sich um eine Arbeit im deutschsprachigen Raum handelt, die Lymphonodektomie, sowohl pelvine als auch paraaortale bei allen betrachteten Patientinnen berücksichtigt. Deutschlandweit finden sich nur wenige Publikationen zum diesen Thema, die meisten davon in Form von Reviews und keine vergleichenden Studien.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war der Vergleich zwischen Laparotomie und Laparoskopie bei der Behandlung des Endometriumkarzinoms, wenn eine Indikation für Lymphonodektomie besteht. Dabei war besonders bedeutsam, zu klären, welche Methode für die Patientin in Hinsicht auf die Dauer der Operation, intra- und postoperative Komplikationen, Gabe von Erythrozytenkonzentrate und Dauer des Aufenthalts vorteilhafter ist. Auch die Anzahl an entfernten Lymphknoten scheint eine Rolle in dem Überleben und Rezidiv zu spielen.

Das Endometriumkarzinom ist in Deutschland das vierthäufigste Malignom bei Frauen. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr zu. Im Klinikum Kassel werden jedes Jahr mehr als 40 Patientinnen mit dieser Diagnose behandelt. Angepasst auf die medizinischen Entwicklungen und auf die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie, werden aktuell fast allen Patientinnen per Laparoskopie therapiert. Allerdings gibt es in Deutschland wenige vergleichende Daten über diese Methode gegenüber der gut erprobten Laparotomie.

In der aktuellen Studie wurde die Stichprobe in zwei Gruppen eingeteilt: 36 Patientinnen wurden per Laparotomie behandelt, 32 Patientinnen wurden per Laparoskopie operiert. Dabei wurden den ersten Jahren der Durchführung des laparoskopischen Verfahrens beurteilt, was im Hinblick auf Lerneffekte noch Chancen bietet. Beide Gruppen präsentieren keinen statistisch signifikanten Unterschied, was Alter, BMI und histologischen Typ betrifft.

Ähnlich wie bei anderen Studien, zeigte sich bei der Laparoskopie eine geringere Anzahl an entfernten pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Es lässt sich an der Stelle spekulieren, ob mit zunehmender Erfahrung des operativen Teams sich diese Zahl bis auf das gleiche Niveau der Laparotomie verbessert. Jedenfalls scheint die LAP2-Studie von Walker et al., bei der der Median an entfernten LK deutlich geringer als in dieser Arbeit war, keinen signifikanten Unterschied im Risiko eines Rezidivs bei einem Follow-up von 3 Jahren zu zeigen. Dies würde die Entscheidung von Gynäkologen und Patientinnen für die weniger morbide Laparoskopie erleichtern.

Das vorhandene Ergebnis ist für die Operationsdauer nicht konklusiv. Zu erwarten war in den ersten Jahren der laparoskopischen Lymphonodektomie eine längere Dauer der Chirurgie im Vergleich zu der Laparotomie. Dies hat sich in dieser Studie bestätigt. Allerdings ist fraglich, in wie fern der hier genannte Median die aktuelle Realität

wiederspiegelt. Die Laparoskopie-Gruppe enthält deutlich mehr Patientinnen, die in zwei Verfahren operiert wurden.

Ähnlich wie anderen Arbeiten, besteht in der vorliegenden Studie bei der Laparoskopie kein zunehmendes Risiko für intraoperative Komplikationen. Was die postoperativen Komplikationen angeht, bewies sich die Laparoskopie sogar als vorteilhaft. In dieser Gruppe präsentieren die Patientinnen seltener Anämie, Wundheilungsstörung und Ileus.

Es besteht kein Unterschied in dem Risiko für Bluttransfusion. Diese Daten sind ebenso mit anderen Studien gut vereinbar.

Bei der Aufenthaltsdauer wurde ebenso in dieser Studie eine signifikante Differenz festgestellt. Dies stimmt multiplen Studien zu, die eine kürzere postoperative Aufnahme nach LSK eindeutig nachgewiesen haben.

Insgesamt erweist sich die Umstellung auf Laparoskopie für die im Klinikum Kassel behandelten Patientinnen von Vorteil. Somit ist die eingangs gestellte Hauptfrage dieser Analyse beantwortet.

Die Entscheidung über die operative Methode sollte weiterhin individuell bleiben, aber die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Laparoskopie als aktuelle Methode der Wahl, da sie mit weniger Morbidität verbunden ist und die gleiche Wirksamkeit aufweist.

6. Literaturverzeichnis

- Agorastos, T., Bontis, J., Vakiani, A., Vavillis, D., & Constantinidis, T. (1997). Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynecol Oncol*, 65, 102-14.
- Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E., & Vergote, I. (2005). Endometrial cancer. *Lancet*, 366, 491-505.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Endometrial cancer. Practice Bulletin No. 149. *Obstet Gynecol*, 125, 1006-26.
- ASTEC study group. (2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 373, 125-36.
- Bogani, G., Murgia, F., Ditto, A., & Raspagliesi, F. (2019). Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 153, S. 676-683.
- Boggess, J., Gehrig, P., Cantrell, L., Shafer, A., Ridgway, M., Skinner, E., & Fowler, W. (2008). A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 360.e1-9.
- Bokhman, J. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15, 10-17.
- Bourgin, C., Lambaudie, E., Houvenaeghel, G., Foucher, F., Levêque, J., & et al. (2017). Impact of age on surgical staging and approaches (laparotomy, laparoscopy and robotic surgery) in endometrial cancer management. *EJSO - European Journal of Surgical Oncology*, 43 (4), S. 703-709.
- Burke, W., Orr, J., Leitao, M., Salom, E., Gehrig, P., Olawaiye, A., & Brewer, M. (2014). Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. *Gynecologic Oncology*, 134, 393-402.
- Cancer Genome Atlas Research Network. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497, 67-73.
- Capozzi et al. (2020). Role of uterine manipulator during laparoscopic endometrial cancer treatment. *Translational Cancer Research*, 9(12), 7759-7766.

- Capozzi, V., Sozzi, G., Gambino, G., Cianciolo, A., Riccò, M., & Monfardini, L. (2019). Laparoscopy versus laparotomy for surgical treatment of obese women with endometrial cancer: A cost-benefit comparative analysis. *Molecular and Clinical Oncology*, *11*, S. 335-342.
- Chandra, V., Kim, J., Dwivedi, A., Rai, R., & Benbrook, D. (Jan 2016). Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*, *27*(1), e8.
- Childers, et al. (Oct 1993). Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*, *51*(1), 33-8.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. (2015). Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, *16*, 1061-70.
- Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., & Marth, C. (2015). ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*, *117*, 559–581.
- Creasman, W., Morrow, C., Bundy, B., Homesley, H., Graham, J., & Heller, P. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, *60*, 2035-41.
- Creutzberg, C., van Putten, W., Koper, P., Lybeert, M., Jobsen, J., Wárlám-Rodenhuis, C., & De Winter, K. (2003). Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.*, *89*, 201-9.
- Daud, S., Jalil, S., Griffin, M., & Ewies, A. (Nov. 2011). Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *159*, 172-175.
- Denschlag, D., Ulrich, U., & Emons, G. (2011). The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*, *108*, 571-77.
- Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2008). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms (Internet). zitiert am 08.05.2016.

- Diebold, J. (2021). Was ist neu in der WHO-Klassifikation 2020? *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, 2, S. 6-11.
- Duska, L., Garrett, A., Rueda, B., Haas, J., Chang, Y., & Fuller, A. (2001). Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*, 83, 388-93.
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M., & Giugliano, D. (2014). Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*, 45, 28-36.
- Evans-Metcalf, E., Brooks, S., Reale, F., & Baker, S. (1998). Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 91, 349-54.
- Ferlay, J; et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136, E359–86.
- Friberg, E., Orsini, N., & Mantzoros, C. (2007). Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, 50, 1365-74.
- Galaal, K., Donkers, H., Bryant, A., & Lopes, A. (2018). Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.*, 10: article no. CD006655.
- Gallos, I., Yap, J., Rajkhowa, M., Luesley, D., & Coomarasamy, A. (2012). Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 207, e1-12.
- Gatius, S., Velasco, A., Ainara, A., Santacana, M., & Pallares, J. (2011). FGFR2 alterations in endometrial carcinoma. *Modern Pathology*, 24, 1500-10.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. (2015). Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). *Datenlieferung: Dezember 2014, Lübeck*, Verfügbar über: <http://www.gekid.de>.
- Gressel, G., Parkash, V., & Lubna, P. (2015). Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 131, 234–239.
- Gueli Alletti et al. (2021). A Multicentric Randomized Trial to Evaluate the ROle of Uterine MANipulator on Laparoscopic/Robotic HYsterectomy for the Treatment of Early-Stage Endometrial Cancer: The ROMANHY Trial. *Frontiers in Oncology*, 11: 720894.

- Hannemann, M., Alexander, H., Cope, N., Acheson, N., & Phillips, A. (2010). Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 20*, 116-120.
- Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (Hrsg). (2014). Krebs in Hessen. Inzidenz und Mortalität 2010. 2. Ausgabe, 74-77 verfügbar über <http://www.laekh.de>.
- Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. (kein Datum). Krebs in Hessen - Inzidenz und Mortalität 2010. 74-77, verfügbar über <http://www.laekh.de>.
- Holtz, D., Miroshnichenko, G., Finnegan, M., Chernick, M., & Dunton, C. (2010). Endometrial cancer surgery costs: robot vs laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol, 17*, 500-3.
- Homesley , H., Filiaci, V., Gibbons, S., Long, H., Cella, D., Spirto, N., & Morris , R. (2009). randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol, 112*, 543-52.
- Ibrahim, A., Maass, N., Egberts, J.-H., Jünemann , K.-P., Ackermann, J., & Kimmig, R. (2016). Roboterchirurgie in der Gynäkologie – Status quo. *Gynäkologe, 16*, 470-476.
- Janda , M., Gebski, V., Brand, A., Hogg, R., Jobling, T., & Land, R. (2010). Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol, 11*, 772-80.
- Kistner, R. (1959). Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer, 12*, 1106-22.
- Kornblith, A., Huang, H., Walker, J., Spirto, N., Rotmensch, J., & Cella , D. (2009). Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol, 27*, 5337-42.
- Lax, S. F. (2016). Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Der Pathologe, 37*, S. 500–511.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der

Patientinnen mit Endometriumkarzinoms, Langversion 1.0. abgrefugen am:
02.09.2019.

- Luo, J., Beresford, S., Chen, C., Chlebowski, R., Garcia, L., & Küller, L. (2014). Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *British Journal of Cancer*, *111*, 1432–39.
- Malur, S., Possover, M., Michels, W., & Schneider, A. (2001). Laparoscopic-assisted Vaginal Versus Abdominal Surgery in Patients With Endometrial Cancer - A Prospective Randomized Trial. *Gynecologic Oncology*, *80*, S. 239-44.
- Meyer, L., Broaddus, R., & Lu, K. (2009). Endometrial Cancer and Lynch Syndrome: Clinical and Pathologic Considerations. *Cancer Control*, *16*, 14-22.
- Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E. (2016). Endometrial cancer. *Lancet*, *387*, 1094-108.
- Mouraz, M., Ferreira, C., Gonçalves, S., Nogueira Martins, N., & Nogueira Martins, F. (2019). Laparoscopic Approach in Surgical Staging of Endometrial Cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*, *41*, S. 306-311.
- Mourits, M., Bijen, C., Arts, H., ter Brugge, H., van der Sijde, R., Paulsen, L., & Wijma, J. (2010). Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, *11*, 763-71.
- Murali, R., Soslow, R., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*, *15*, S. e268-78.
- Navarria, I., Usel, M., Rapiti, E., Neyroud-Caspar, I., & Pelte, M.-F. (2009). Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecologic Oncology*, *114*, 448-451.
- Nout, R., Smit, V., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I., Jobsen, J., & Lutgens, L. (2010). Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, *375*, 816–823.
- Padilla-Iserte et al. (2021). Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *224*(65), e1-11.
- Reed, S., Newton, K., Garcia, R., Allisom, K., & Voigt, L. (August 2010). Complex Hyperplasia With and Without Atypia: Clinical Outcomes and Implications of Progestin Therapy. *Obstet Gynecol*, *116*, 365-373.

- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin.
- Sheikh, M., Althouse, A., Freese, K., Soisson, S., Edwards, r., RP, & Welburn, S. (2014). USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.*, *10*, 2561-68.
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, *65*, 5–29.
- Smith, R., von Eisenbach, A., Wender, R., Levin, B., & Byers, T. (2001). American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers (Update 2001). *CA Cancer J Clin*, *51*, 38-75.
- Soliman, P., Oh, J., Schmeler, K., Sun, C., & Slomovitz, B. (2005). Risk Factors for Young Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*, *105*, 575-580.
- Tanaka, T., Terai, Y., Hayashi, S., Aoki, D., Miki, M., Kobayashi, E., . . . Baba, T. (2017). Comparison Between Laparoscopy and Laparotomy in Systematic Para-Aortic Lymphadenectomy for Patients With Endometrial Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Journal of Gynecologic Surgery*, *33*, S. 105-110.
- Thomas, C., Wingo, P., Dolan, M., Lee, N., & Richardson, L. (2009). Endometrial Cancer Risk Among Younger, Overweight Women. *Obstet Gynecol*, *114*, 22-27.
- Timmermans, A., Opmeer, B., Khan, K., Bachmann, L., Epstein, E., & Clark, J. (2010). Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, *116*, 160-7.
- Todo, Y., Kato, H., Kaneuchi, M., Watari, H., Takeda, M., & Sakuragi, N. (2010). Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, *375*, S. 1165–72.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, *65*, 87-108.
- Trimble, C., Method, M., Leitao, M., Lu, K., & Ioffe, O. (2012). Management of Endometrial Precancers. *Obstet Gynecol.*, *120*, 1160-75.

- Walker, J. L., Piedmonte, M. R., Spirtos, N. M., Eisenkop, S. M., Schlaerth, J. B., Mannel, R. S., . . . Pearl, M. (2012). Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(7), S. 695–700.
- Walker, J., Piedmonte, M., Spirtos, N., Eisenkop, S., Schlaerth, J., Mannel, R., & Spiegel, G. (2009). Laparoscopy Compared With Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, *27*, 5331–36.
- Whyte, J., Gurney, E., Curtin, J., & Blank, S. (2010). Lymph node dissection in the surgical management of atypical endometrial hyperplasia. *202*, 176.e1–176.e4.
- Wittekind, C. (2017). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: 8. Auflage. Wiley-VCH.
- Wright, et al. (2012). Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet*, *379*, 1352-60.
- Yost, K., Cheville, A., Al-Hilli, M., Mariani, A., Barrette, B., & McGree, M. (2014). Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol*, *124*, 307-15.
- Zhang, G.-Q., Chen, J.-L., Liu, Q., Zhang, Y., Zeng, H., & Zhao, Y. (2015). Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, *94*, e2281.
- Zhou, B., Yang, L., Qingmin, S., Cong, R., & Gu, H. (2008). Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Med*, *121*, 501-508.

7. Danksagung

8. Tabellarischer Lebenslauf

