

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikums Worms, Akademisches
Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich der operativen Therapien
per Laparotomie versus minimal-invasiver Hysterektomie
bei Vorliegen eines Karzinoms des Corpus uteri am Klinikum Worms gGmbH

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

Vorgelegt von

Silke Müller
aus Worms

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand

Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter

2. Gutachter

Tag der Promotion

04.12.2025

Nachnutzunglizenz

Urheberrechtsschutz (InC-1.0)

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG UND ZIEL	1
2 LITERATURDISKUSSION	2
2.1 EPIDEMIOLOGIE	2
2.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	3
2.3 PATHOLOGIE	8
2.3.1 GRADING	8
2.3.2 KLASSIFIZIERUNG UND STADIENEINTEILUNG	9
2.3.3 SCHNELLSCHNITTUNTERSUCHUNG.....	12
2.4 SYMPTOME/KLINIK	12
2.5 DIAGNOSTIK	12
2.5.1 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK UND STAGING	16
2.6 THERAPIE	18
2.6.1 OPERATIVE THERAPIE	18
2.6.2 KONSERVATIVE THERAPIE	20
2.6.3 ADJUVANTE THERAPIE.....	21
2.6.4 NACHSORGE	22
2.7 PROGNOSEFAKTOREN	22
3 MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	24
3.2 OPERATIONSVERFAHREN	24
3.2.1 MINIMAL-INVASIVE HYSTEREKTOMIE	25
3.2.2 OFFENE OPERATIONS-METHODE.....	32
3.2.3 LYMPHONODEKTOMIE	33
3.2.4 DEFINITION ERWEITERUNG DER OPERATION	35

3.3 DATENERHEBUNG.....	35
3.3.1 ONKOLOGISCHES DOKUMENTATIONSSYSTEM EASY, ODSEASY®	35
3.3.2 KLINIKINTERNE DIGITALE PATIENTENAKTE, ORBIS®	35
3.3.3 KREBSREGISTER RHEINLAND-PFALZ	36
3.3.4 STRUKTURIERUNG DER DATEN	36
3.4 BEGRIFFLICHE DEFINITIONEN	37
3.4.1 REZIDIV	37
3.4.2 PROGRESS	37
3.4.3 EVENTFREIES ÜBERLEBEN	37
3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	37
4 ERGEBNISSE	39
4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK.....	39
4.2 EVENTFREIES ÜBERLEBEN.....	49
4.2.1 REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN.....	49
4.2.2 GESAMTÜBERLEBEN.....	50
5 DISKUSSION.....	58
5.1 PATIENTINNEN UND TUMORCHARAKTERISTIKA	58
5.2 DATEN BEZÜGLICH DER OPERATIONSMETHODE	59
5.3 EVENTFREIES ÜBERLEBEN.....	60
5.4 EINSCHRÄNKUNGEN UND STÄRKEN DER STUDIE.....	63
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	65
7 LITERATURVERZEICHNIS	66
DANKSAGUNG.....	70
LEBENS LAUF.....	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
EC	Endometriumkarzinom
EIN	endometriale intraepitheliale Neoplasie
etc.	ecetera
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HNPCC	hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinome
ICG	Indocyaningrün
i.d.R.	in der Regel
KI	Konfidenzintervall
LAVH	laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LNE	Lymphonodektomie
LSVI	Lymphovascular Space Invasion
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PCOS	polyzystisches ovarielles Syndrom
POLE	Polymerase Epsilon
SNB	Sentinel-Node-Biopsie
rTLH	roboterassistierte total laparoskopische Hysterektomie
TLH	total laparoskopische Hysterektomie

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Subtypen des EC basierend auf tumorbiologischen Charakteristika (3)</i>	11
<i>Tabelle 2: Sample differenziert nach der Operationstechnik</i>	39
<i>Tabelle 3: Häufigkeiten der eingeschlossenen Operationstechniken</i>	40
<i>Tabelle 4: Übersicht der jährlichen Fallzahlen</i>	41
<i>Tabelle 5: Alter bei Diagnosestellung</i>	42
<i>Tabelle 6: Übersicht der absoluten Häufigkeiten pro Jahr nach histologischer T-Stadieneinteilung</i>	42
<i>Tabelle 7: absolute und relative Häufigkeiten nach Einteilung des Differenzierungsgrades</i>	44
<i>Tabelle 8: Vorliegen einer Fernmetastasierung bei Diagnosestellung</i>	44
<i>Tabelle 9: Übersicht der Häufigkeiten einer OP-Erweiterung</i>	45
<i>Tabelle 10: Übersicht der Häufigkeiten der Lymphknotenentfernung</i>	45
<i>Tabelle 11: Ergebnisse histopathologische Untersuchung auf Metastasierung bei LNE</i>	46
<i>Tabelle 12: Übersicht der Stadieneinteilung nach FIGO-Kriterien</i>	46
<i>Tabelle 13: Häufigkeiten des Auftretens eines Rezidivs</i>	47
<i>Tabelle 14: Häufigkeiten des Auftretens eines Progresses</i>	48
<i>Tabelle 15: Eintreten des Ereignisses Tod</i>	48
<i>Tabelle 16: Mittelwerte für das rezidivfreie Überleben in Monaten</i>	49
<i>Tabelle 17: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten</i>	51
<i>Tabelle 18: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium IA</i>	52
<i>Tabelle 19: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO IA</i>	52
<i>Tabelle 20: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium IB</i>	54
<i>Tabelle 21: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO IB</i>	54
<i>Tabelle 22: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium II</i>	55
<i>Tabelle 23: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO Stadium III</i>	56
<i>Tabelle 24: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO III</i>	56

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs</i>	3
<i>Abbildung 2: Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms</i>	7
<i>Abbildung 3: überarbeitete (2020) Version der FIGO/TNM Klassifizierung bei Endometriumkarzinom</i> ©.....	10
<i>Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik bei azyklischer prämenopausaler Blutung</i>	15
<i>Abbildung 5, Algorithmus zur Diagnostik bei postmenopausaler Blutung</i>	16
<i>Abbildung 6: Uterusmanipulator</i>	25
<i>Abbildung 7: intraoperative Darstellung des Uterus nach vorheriger Applikation des Manipulators, distal ist die Kappe des Manipulators sichtbar, ©Frauenklinik Worms</i>	26
<i>Abbildung 8: Inspektion der Adnexe, ©Frauenklinik Worms</i>	26
<i>Abbildung 9: Absetzen, ggf. Entfernung der Adnexe beidseits, ©Frauenklinik Worms</i>	27

<i>Abbildung 10: Inzision und Präparation im Bereich der Blasenumschlagsfalte, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 11: Aufsuchen der Kappe des Uterusmanipulators und zirkuläre Inzision bis zum Absetzen des Uterus subzervikal, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 12: Verschluss der Scheide sowie anschließend des Peritoneums mit fortlaufender Naht, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 13: Eröffnung des Peritoneums im Bereich der Iliakalgefäße und Präparation dieser, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 14: Darstellung des Nervus und Schonung dessen, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 15: Vor und nach Exstirpation des Fett- und Lymphgewebes rechtsseitig, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 16: Darstellung des Situs bei Lymphonodektomie pelvin linksseitig, ©Frauenklinik Worms.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 17: Kuchendiagramm zur Veranschaulichung der Anteile minimalinvasiver Methoden.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 18: Balkendiagramm zur Übersicht der Fälle nach Jahr und Methode der Operation.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 19: absolute Häufigkeiten nach Jahr und Tumorstadium.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des rezidivfreien Überlebens abhängig der OP-Technik.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens der Gesamtpopulation abhängig der OP-Technik.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO IA abhängig der OP-Technik.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO IB abhängig der OP-Technik.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO III abhängig der OP-Technik.....</i>	<i>57</i>

1 EINLEITUNG UND ZIEL

Die onkologische Therapie ist einem stetigen Wandel ausgesetzt. Es wird fortwährend das Ziel verfolgt, durch eine Verbesserung bestehender oder durch Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren die progressionsfreie Zeit sowie das Überleben von Patientinnen und Patienten zu verlängern. Hierunter soll gleichzeitig eine bestmögliche Lebensqualität erhalten bleiben. Dabei setzen sich die Interventionsmöglichkeiten aus verschiedenen therapeutischen Säulen zusammen, unter anderem die Säule der operativen Therapie.

Im onkologischen Setting wird die operative Therapie vornehmlich bei der Möglichkeit der vollständigen Elimination von Tumorgewebe eingesetzt, kann jedoch auch zumindest zur Reduktion der Tumormasse beziehungsweise zur Behebung einer mechanischen Problematik dienen.

Gleichzeitig soll dabei ein operativer Eingriff so schonend wie möglich für Patientinnen und Patienten sein, um die Morbidität und Mortalität zu verbessern. Dies ist einerseits durch eine reduzierte Dauer einer Operation, andererseits durch ein möglichst minimal-invasives und schonendes Vorgehen sowie das Ausmaß der Intervention zu erreichen, um peri- und postoperative Risiken und konsekutiv die Morbidität zu reduzieren. Jedoch ist ein solches Vorgehen unter anderem mittels laparoskopischer Techniken nicht immer zielführend und muss individuell präoperativ geprüft werden.

In der folgenden Arbeit soll im Speziellen beim Vorliegen eines Karzinoms des Corpus uteri als eines der häufigsten Karzinome des weiblichen Geschlechts die Vorgehensweise der operativen Therapie betrachtet werden. Hierbei sollen konkret die offene Methode mittels Laparotomie der minimal-invasiven Methode mit laparoskopischer Technik, auch roboterassistiert, gegenübergestellt werden und hinsichtlich des Patientenkollektivs sowie des weiteren Verlaufs im Sinne des Auftretens eines Rezidivs sowie des Überlebens beschrieben werden. Das Kollektiv bezieht sich auf Patientinnen, die im Zeitraum von 2011 - 2021 am Klinikum Worms gGmbH operiert worden sind.

Da die betrachtete Tumorentität lediglich das weibliche Geschlecht betrifft, wird in der folgenden Arbeit auf ein Gendering verzichtet.

2 LITERATURDISKUSSION

2.1 Epidemiologie

Weltweit stellt das Endometriumkarzinom (EC) die siebthäufigste onkologische Erkrankung der Frau mit einer Inzidenz von 142.000 neuauftretenden Erkrankungen pro Jahr dar, wobei geographisch deutliche Unterschiede bestehen und Regionen wie Nordamerika sowie westeuropäische Länder die höchsten Fallzahlen aufweisen. In Deutschland selbst liegt die Inzidenz bei ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr, und ist hier als fünfhäufigstes Karzinom der Frau gelistet. (1)

Insgesamt zeigt sich der Trend einer weltweit steigenden Inzidenz. Dies ist auf eine Zunahme metabolischer Erkrankungen insbesondere der Adipositas sowie das steigende durchschnittliche Alter als Risikofaktor des Endometriumkarzinoms zurückzuführen. Die progrediente Anzahl der Diagnose bezieht sich auf alle Altersgruppen, jedoch konnte im Bereich der Patientinnen unter 40 Jahren eine Verdoppelung beobachtet werden. (2) Es werden 15% aller Karzinome bei prämenopausalen Patientinnen diagnostiziert. (3)

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 68 Jahren und die Feststellung erfolgt meist in einem frühen Erkrankungsstadium, sodass das Endometriumkarzinom bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 72% im Mittel in Europa zu den prognostisch günstigeren Krebserkrankungen zählt. (1) Bei fortgeschrittener Erkrankung hingegen (Stadium III und IV) zeigt sich das 5-Jahres-Überleben mit ca. 20% prognostisch ungünstig. (3) Insgesamt liegt das Risiko einer Frau, innerhalb eines Lebens an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, in Deutschland bei 1,9%. (1)

Abbildung 1 stellt die prozentualen Häufigkeiten der Krebserkrankungen geschlechterspezifisch gegenüber. Das Endometriumkarzinom wird mit einem Anteil von 4,7% gelistet und tritt als fünfthäufigstes Karzinom des weiblichen Geschlechts nach den Lokalisationen Brust, Darm, Lunge und dem malignen Melanom der Haut auf. (4)

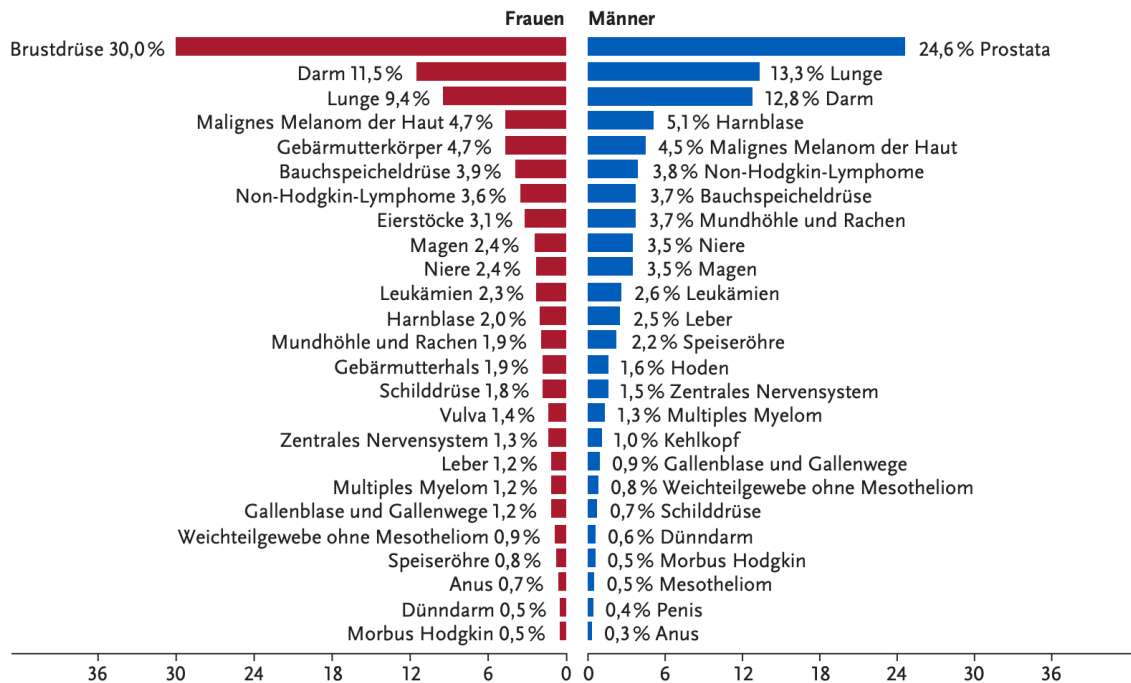


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44) (Krebs in Deutschland 2017/2018, Robert-Koch-Institut ©)

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Im Allgemeinen wird die Einteilung des Endometriumkarzinoms in zwei Subtypen vorgenommen, in die östrogenabhängigen (Typ 1) sowie -unabhängigen (Typ 2) Tumoren. Die erstgenannte Gruppe macht hierbei den deutlich größeren Anteil von ca. 90% aus, sodass der hormonelle Einfluss von Östrogen im Bezug auf die Entstehung des Karzinoms auf dem Boden von Hyperplasien des Endometriums deutlich wird. (1)

Typ-2-Karzinome treten entsprechend erheblich seltener auf, sind jedoch aufgrund ihrer geringen Zelldifferenzierung als high-grade Karzinome mit einer schlechteren Prognose einhergehend. (5)

Mit Änderung der Leitlinie zur Behandlung des Endometriumkarzinoms 2020 fokussiert sich die Klassifizierung nun auf die durchgeführten immunhistologischen und

molekulargenetischen Untersuchungen, da diesbezüglich ein prognostischer sowie therapierelevanter Einfluss gezeigt werden konnte. (1) Eine genauere Erläuterung wird im Kapitel 2.3 auf Seite 8 zur Beschreibung der Pathologie vorgenommen.

Risikofaktoren zur Entstehung des Endometriumkarzinoms beziehen sich vorwiegend auf die Expression von Östrogen, da dies einen proliferativen Effekt auf das Endometrium vorweist. Im fertilen Alter sorgen das Progesteron und das zyklische Abbluten für ein Gleichgewicht der Entwicklung der Schleimhaut. (2)

Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz und insgesamt das metabolische Syndrom gelten als Risikofaktoren für das Auftreten eines Karzinoms des Corpus uteri. Der Begriff des metabolischen Syndroms beinhaltet darüber hinaus die Adipositas, die in ihrem Schweregrad durch den Body-Mass-Index (BMI) mit der Berechnung von kg/m^2 ausgedrückt wird. Ein erhöhter BMI weist mit Zunahme des Gewichtes und zudem des Fettanteils einen linearen Anstieg des Risikos der Karzinomentstehung auf. Ursächlich ist hierbei die Östrogenproduktion des Fettgewebes durch Aromatisierung adrenaler Androgene zu Östrogen. (2) Daher ergibt sich vornehmlich bei adipösen, postmenopausalen Frauen durch den fehlenden Einfluss des Progesterons eine ungehemmte Proliferation des Endometriums und konsekutiv ein erhöhtes Risiko der Entartung. (2)

Darüber hinaus scheint durch Adipositas ein proinflammatorisches Milieu im Bereich des Endometriums mit einem hohen Spiegel an C-reaktivem Protein, Interleukin-6 sowie dem Tumornekrose-Faktor alpha zu entstehen. Dem gegenüber steht ein in Relation stehender niedriger Anteil protektiver Immunzellen, sodass eine Karzinomentstehung begünstigt wird. (2) Frauen mit einem BMI, der über 30kg/m^2 liegt, haben im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ein fünffach erhöhtes Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Ab einem BMI von mehr als 40kg/m^2 steigt das Risiko bereits um das Zwanzigfache. (2)

Im Rahmen der Hormonersatztherapie gilt die Substitution von Östrogenderivaten ohne zusätzliche Gabe eines Gestagens bei nicht hysterektomierten Frauen sowie eine Langzeiteinnahme auch einer kombinierten Hormonersatztherapie über 5 Jahre als risikoerhöhend. (1)

Eine frühe Menarche (<12 Jahre) sowie eine späte Menopause (>55 Jahre) setzen den Körper einer längeren Zeitdauer der endogenen Expression von Östrogen aus. Darüber hinaus hat eine Nulliparität zur Folge, dass es keine Unterbrechung des proliferativen Zeitraumes durch eine Schwangerschaft und eine mögliche Stillzeit gab. Diese Einflüsse zeigen ebenfalls einen risikosteigernden Einfluss.

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator, der in der Therapie hormonsensitiver Mammakarzinome eingesetzt wird. Eine Therapie mit Tamoxifen stellt ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms durch die proliferative Wirkung auf das Endometrium dar. (2) Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig. Daher ergibt sich ein ca. zwei- bis siebenfach erhöhtes Risiko bei einer Anwendung von mehr als zwei Jahren. (1)

Bei Patientinnen mit einem polyzystischen ovariellen Syndrom (PCOS) liegt aufgrund der Anovulation eine geringere Exposition der Uterusschleimhaut mit Gestagen vor. Zudem ist aufgrund hormoneller sowie assoziierter metabolischer Störungen auch häufiger eine gestörte Glucosetoleranz auftretend, sodass in der Summe bei diesem Kollektiv ein erhöhtes Risiko für ein EC festgestellt wurde. (1)

Darüber hinaus spielen in der Entstehung des Endometriumkarzinoms genetische Faktoren eine Rolle. Eine deutliche Erhöhung des Risikos ist bei einer Trägerschaft von Keimbahnmutationen im Rahmen des Lynch- oder Cowden-Syndroms zu beobachten. Das Lynch-Syndrom umfasst die hereditären, nichtpolypösen Kolonkarzinome (HNPCC-assoziierte Karzinome), wozu auch das Endometriumkarzinom gezählt wird und in manchen Fällen als Indikator-Karzinom des Syndroms auftritt. Es handelt sich um eine autosomal-dominante Vererbung einer Mutation von Desoxyribonukleinsäure-Mismatch-Reparaturgenen. Daher geht das Vorliegen dieses Syndroms mit einer deutlichen Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom einher und liegt bei 40 bis 60%. (6)

Unabhängig eines Nachweises einer genetischen Mutation zeigt sich rein anamnestisch bei einem aufgetretenen Endometriumkarzinom einer erstgradigen Verwandtschaft eine höhere Wahrscheinlichkeit des eigenen Erkrankungsrisikos. (1)

Dem gegenüber stehen protektive Faktoren, die zu einer Minderung der Entstehung eines Karzinoms des Corpus uteri führen. Sowohl die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als auch die lokale Applikation von Levonorgestrel mittels Einlage eines Intrauterinpeessars erwirken durch einen antiproliferativen Einfluss auf die Uterusschleimhaut eine Risikoreduktion um die Hälfte. Insgesamt zeigt sich ein Intrauterinpeessar auch in Form einer Kupferspirale vorteilhaft, wobei allerdings eine lokale hormonelle Applikation in Anbetracht der Prävention überlegen bleibt. (1)

Ein spätes Alter bei der Menarche, eine höhere Anzahl an Paritäten sowie ein spätes maternales Alter bei der Geburt des letzten Kindes sorgen für weniger proliferative Phasen im Rahmen des Zyklus sowie für eine hohe endogene Expression von Progesteron, was in der

Folge zu einer Risikoreduktion führt. Auch das Stillen nimmt diesbezüglich einen protektiven Einfluss. (1)

Ein wichtiger Faktor stellt wie oben beschrieben das Körpergewicht der Patientin dar. Daher sind Maßnahmen zur Reduktion des Gewichtes und damit einhergehend des körperlichen Fettanteils bei Adipositas wie Diät, körperliche Aktivität sowie ggf. eine pharmakologische Therapie und bei bestehender Indikation die Durchführung einer bariatrischen Operation von Bedeutung zur Risikoreduktion. (2)

Zusammenfassender Überblick der beeinflussenden Risikofaktoren

... ist erhöht...	... ist erniedrigt...
<ul style="list-style-type: none">• mit zunehmendem Alter• durch eine Therapie mit Tamoxifen in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie.• durch eine alleinige Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz bei nicht hysterektomierten Frauen in Abhängigkeit von der Dauer der Anwendung.• bei Langzeitanwendung (> 6 bzw. > 10 Jahre) einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie.• bei sequenziell-kombinierter Hormontherapie in Abhängigkeit von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung.• bei Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten und einer sequenziellen Hormontherapie.• bei Tiboloneinnahme.• bei spätem Menopausenalter.• bei Diabetes mellitus, gestörter Glucosetoleranz, metabolischem Syndrom und polyzystischem Ovarialsyndrom.• bei erhöhtem Body-Mass-Index.• bei erhöhtem Taille-Hüft-Verhältnis.• beim Vorliegen einer hereditären Disposition (insbesondere Lynch - oder Cowden-Syndrom).• bei positiver Familienanamnese hinsichtlich Endometrium- und/oder Kolonkarzinom.	<ul style="list-style-type: none">• bei einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen bei Einnahme oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Einnahmedauer,• bei spätem Menarchealter,• bei spätem Alter bei Geburt des letzten Kindes,• bei körperlicher Aktivität.• bei IUP-Anwendung, insbesondere Levonorgestrel-IUP,• bei Raucherinnen.,• bei zunehmender Parität.

Abbildung 2: Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMFRegisternummer: 032/034-OL

<https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am [05.05.2023 (1)]©

2.3 Pathologie

Die histopathologische Beurteilung beruht auf den Kriterien der morphologischen Betrachtung sowie der Durchführung einer immunhistochemischen und molekularen Diagnostik. Sie gilt als wichtiges Kriterium zur Therapieentscheidung sowie als Hinweis zur Prognose.

Der größte Anteil von ca. 80% der Karzinome des Corpus uteri ist vom endometrioiden Typ. Sie zählen zum zuvor erwähnten Subtyp 1. Die Histologie ist charakterisiert durch neoplastisch veränderte tubuläre Drüsen. Sie zeigen sich in Form und Größe unterschiedlich und stellen sich verwinkelt und verzweigt dar. (5)

Die atypische Hyperplasie des Endometriums oder auch endometrioide intraepitheliale Neoplasie (EIN) gilt als Präkanzerose und weist in der entgeltigen histologischen Aufarbeitung in 15-50% der Fälle den Nachweis einer bereits vorliegenden Invasion und damit eines endometrioiden Karzinoms vor. Daher besteht bei dem Nachweis einer EIN die Empfehlung zur Hysterektomie.

Typ 2-Karzinome zeichnen sich durch eine geringe Differenzierung aus und liegen histopathologisch am häufigsten als seröse (3-10%) oder klarzellige (2-3%) Neoplasien vor.

Weitaus seltenere Tumortypisierungen werden im Folgenden aufgezählt: (1)

- muzinöses EC vom intestinalen Typ
- Plattenepithelkarzinom
- mesonephric-like EC
- gemischtes EC (mindestens 2 verschiedene histologische Subtypen, hiervon eine entweder serös oder klarzellig)
- un- bzw. dedifferenziertes EC (< 1%)
- Karzinom/Müllerscher Misch tumor (jeweils hochmaligne epitheliale sowie mesenchymale Komponente)

2.3.1 Grading

Ein histopathologisches Grading erfolgt bei endometrioiden Tumoren nach den Kriterien festgelegt durch die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) und erfasst den prozentualen Anteil der soliden, nicht plattenepithelialen Strukturen des Karzinoms. (5)

- G1: <5% solide Anteile, gut differenziert
- G2: 6-50% solide Anteile, mäßig differenziert
- G3: >50% solide Anteile, schlecht differenziert

Hierbei werden Tumore vom Grading G1 und G2 als FIGO low grade, G3 entsprechend als FIGO high grade eingestuft.

Bei anderen histomorphologischen Endometriumkarzinomen wird kein Grading vorgenommen, sondern seröse, klarzellige, de- bzw. undifferenzierte Karzinome (G4) sowie Karzinom Sarkome fallen per se in die Einstufung der High-grade-Karzinome. (1)

2.3.2 Klassifizierung und Stadieneinteilung

Die Klassifizierung nach TNM dient der Einteilung der Entwicklungsstufen maligner Erkrankungen im Allgemeinen. Hierbei steht der Name als Abkürzung der zu beschreibenden Kriterien im Englischen: tumor, node und metastasis. In der Einteilung wird das Maß der Ausbreitung wiedergegeben: (7)

T (tumor) – Größe und Ausbreitung des Primärtumors

N (node) – Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen

M (metastasis) – Vorhandensein von Fernmetastasen

Hier wird zur Unterscheidung einer klinischen bzw. bildgebenden Diagnostik das Präfix „c“ vergeben, wohingegen nach pathologischer Bestimmung der Ausbreitung entsprechend ein „p“ vorangestellt wird.

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) bzw. von Fernmetastasen (M) wird durch die Bezeichnung N1 bzw. M1 gekennzeichnet. N0 bzw. M0 beschreibt, dass entsprechend die Staginguntersuchungen unauffällig ausfielen.

Wurde keine Untersuchung durchgeführt, so wird der Zusatz „X“ dem jeweiligen Kriterium beigefügt, bspw. pNX oder MX.

Die Abkürzung R nimmt Bezug auf den Resttumor nach erfolgter Resektion. Somit drückt die Bezeichnung R0 eine vollständige, ggf. mit definiertem Abstand zum gesunden Gewebe, Entfernung des Karzinoms aus. R1 beschreibt eine mikroskopisch mindestens randbildende Resektion des Tumorgewebes, R2 hingegen einen makroskopisch sichtbaren Residualtumor.

Darüber hinaus gibt es im Speziellen bezogen auf die gynäkologischen Tumore eine klinische Einteilung festgelegt von der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, die sich mit der Ausbreitung des Tumors beschäftigt und allgemein in fünf verschiedene Stadien unterteilt wird. (8)

Stadium 0 – Carcinoma in situ

Stadium I – Tumor auf das Ausgangsorgan beschränkt

Stadium II – Tumor auf das angrenzende Organ ausgedehnt

Stadium III – Ausdehnung bis zum nächsten Organ

Stadium IV – Tumor bricht in angrenzendes Organ ein, Fernmetastasen

Abbildung 3 stellt tabellarisch die genaue Einordnung nach FIGO und TNM bezüglich des Karzinoms des Corpus uteri gegenüber.

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ¹	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 oder N2	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ³
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

1 Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.
 2 Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.
 3 Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

Abbildung 3: überarbeitete (2020) Version der FIGO/TNM Klassifizierung bei Endometriumkarzinom©
 (1)

Weiterhin hat die immunhistochemische und molekularpathologische Differenzierung des Karzinoms an Bedeutung gewonnen.

Die Einteilung erfolgt in vier Subgruppen: (2, 3)

- Mutation des Polymerase-Epsilon-Gens (POLE)
- p53-Mutation / copy number high
- MMRd: Defizienz der Mikrosatelliten
- NSMP: non specific molecular profile, wenn keine der oben genannten Nachweise gezeigt werden / copy number low

Die aufgeführte Charakterisierung erfordert eine optimale Fixierung, die anhand des Präparates der Abrasio uteri gewährleistet werden kann und sollte daher am Abradat durchgeführt werden. Zudem ist hiermit eine präoperative Einschätzung der Prognose sowie die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens möglich. (3) Die Diagnostik sollte folgende Bestimmungen umfassen: Mikrosatellitenstabilität, p53-Mutationsstatus, Expression von Hormonrezeptoren sowie bei serösen Karzinomen der HER2-Status. Die POLE-Mutationsanalyse wird aktuell zunächst im Falle einer möglicherweise indizierten adjuvanten Therapie durchgeführt und kann auch postoperativ erfolgen. Dies liegt im Falle eines Grading der Stufe 3 oder ab der Einstufung eines intermediate risks vor. (3)

Tabelle 1: Subtypen des EC basierend auf tumorbiologischen Charakteristika (3)

	Pole Ultramutiert	MSI Hypermutiert	Copy Number Low	Copy Number High
Anteil (%)	10	30	50	10
Molekulare Charakteristika	POLE-Mutation (Polymerase-ε-Gen)	MMR-defizient	MMR-profizient	P53-mutiert
Prognose	Sehr gut	Intermediär	Intermediär	Schlecht
Systemtherapie	CTX oder Radiatio i.d.R. verzichtbar; Option der Therapie mit Checkpointinhibitoren	Ansprechen auf CTX reduziert, Ansprechen auf Checkpointinhibitoren, Hohe Sensitivität auf Radiatio	Ansprechen auf CTX heterogen, reduziertes Ansprechen auf Checkpointinhibitoren	Gutes Ansprechen auf CTX, Ansprechen auf Checkpointinhibitoren
Weiteres	Oft G3, häufiger bei jungen Patientinnen, ultramutiert und damit hochimmunogen	z.T. mit Lynch-Syndrom assoziiert	Oft bei Adipositas	Meist G3, meist höheres Stadium, BRCA1/2-assoziert, 25% HER2 positiv

2.3.3 Schnellschnittuntersuchung

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung soll der Beurteilung der Infiltrationstiefe ins Myometrium sowie der Invasion im Bereich der Zervix uteri sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch dienen, um so entsprechend eine leitliniengerechte operative Therapie im Sinne einer notwendigen Lymphonodektomie (LNE) umgehend intraoperativ anpassen zu können und bestmöglich ein zweizeitiges Vorgehen im Sinne der Patientin zu verhindern. (1)

Falls der Pathologe in der Untersuchung definitiv ein Upgrading des Karzinoms festlegen kann, soll dies ebenfalls als therapeutische Konsequenz mitgeteilt werden. (9)

Ohne Konsequenz stellt sich eine Schnellschnittuntersuchung bei Endometriumkarzinomen vom serösen Typ sowie bei Karzinosarkomen dar, sodass in diesem Fall keine Indikation einer solchen Untersuchung besteht.

2.4 Symptome/Klinik

Die maligne Entartung des Endometriums äußert sich bereits im Frühstadium vornehmlich mit einer azyklischen oder postmenopausalen vaginalen Blutung als häufigstes Symptom. Schmerzen werden in den meisten Fällen hierbei zunächst nicht angegeben. Darüber hinaus kann ein blutiger, fleischwasserfarbener Ausfluss ein Hinweis auf eine neoplastische Veränderung sein.

Insbesondere Patientinnen mit entsprechenden Risikofaktoren, wie Nulliparität, Adipositas, dem metabolischen Syndrom oder ein höheres Alter sind dringend angehalten, sich einer gynäkologischen Untersuchung zu unterziehen.

Die meisten Endometriumkarzinome können so im Frühstadium diagnostiziert werden. Lokal fortgeschrittene Karzinome können sich durch abdominale Schmerzen, einem geblähten Abdomen sowie Funktionsstörungen des Harntraktes und der Darmentleerung äußern. (2)

2.5 Diagnostik

Ein routinemäßiges Screening im Sinne einer Sekundärprävention existiert bezüglich des Endometriumkarzinoms aktuell nicht. Hierbei hat sich erwiesen, dass die Durchführung einer transvaginalen sonographischen Untersuchung zur Beurteilung des Endometriums als Screening keinen prognostischen Vorteil bei asymptomatischen Frauen bietet. Eine

Prävention sollte aktuell vor allem in der Aufklärung und Sensibilisierung der Patientinnen über eine gynäkologische Vorstellung bei Auftreten einer postmenopausalen Blutung sowie die Folgen bei Tamoxifeneinnahme liegen. (1)

Wie bereits erläutert stellen sich die meisten Patientinnen aufgrund einer atypischen oder postmenopausalen Blutung vor. Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich bestehender Risikofaktoren oder einer eventuellen familiären Karzinombelastung erfolgen. Dem schließt sich eine strukturierte klinische Untersuchung an.

Diese beginnt mit einer Inspektion der Vagina sowie der Portio uteri mittels SpekulumEinstellung, sodass die Blutungsquelle sowie die Eigenschaften des Fluors eruiert bzw. beurteilt werden können. Hiernach folgt die vaginale Tastuntersuchung zur Beurteilung der Mobilität des Uterus sowie möglicher tastbarer Resistenzen, auch im Bereich der Parametrien sowie rektal, an. Zudem kann erhoben werden, ob auf Druck Schmerzen bei der Patientin bestehen. Anschließend sollte ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt werden. In der Leitlinie wird die doppelte Endometriumdicke gemessen und ab dem Cut-off-Wert von >3 mm als suspekt gewertet, wobei bei prämenopausalen oder Patientinnen unter Hormonersatztherapie diese Messung aufgrund des hormonellen Einflusses nicht verwertbar ist und eine andere Bewertung gilt. Bei erstmaliger postmenopausaler Blutung und einer Endometriumdicke unter 3 mm ist in der Leitlinie zunächst eine Kontrolluntersuchung in einem Abstand von drei Monaten empfohlen. Sollte die vaginale Blutung fortbestehen oder erneut auftreten, bzw. eine Zunahme der Endometriumdicke in der Kontrolluntersuchung festgestellt werden, ist eine histologische Abklärung indiziert. Zusätzlich wird die Homogenität der Schleimhaut beurteilt. Eine unscharfe Begrenzung sowie ein nicht darstellbarer Cavumspalt sind hierbei als suspekter Befund anzusehen. Weiterhin werden die Struktur der Ovarien sowie das Vorhandensein freier Flüssigkeit intraabdominal betrachtet.

Bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen kann durch die Sonographie das Vorliegen von Zervixveränderungen, Myomen oder einer Schwangerschaft als differentialdiagnostische Blutungsursache erörtert werden. (1)

Bei Karzinomverdacht gilt anschließend die Hysteroskopie mit begleitender fraktionierter Abrasio zur Gewinnung einer Histologie als Goldstandard der Diagnosesicherung, die in den meisten Fällen als ambulante Operation durchgeführt werden kann. Dabei hat sich eine alleinige Abrasio zur Biopsiegewinnung als nicht ausreichend sicher erwiesen, da unter Umständen fokale Läsionen des Endometriums nicht sicher bioptisch erfasst werden können. Mit der Hysteroskopie hingegen kann das Cavum visualisiert und entweder etwaige andere Pathologien wie Polypen oder Adhäsionen erkannt und gezielt biopsiert bzw. entfernt werden,

oder eben bereits makroskopisch bezüglich der Dignität eingeschätzt werden. Somit kann das Risiko einer falsch negativen Biopsie gesenkt werden. (1)

In der Leitlinie werden alternative bioptische Maßnahmen mittels Pipelle oder Tao Brush genannt. Diese Verfahren können ohne Narkoseverfahren durchgeführt werden. Die Probengewinnung wird im Falle der Pipelle mittels Erzeugung eines Vakuums, bei der Tao Brush durch Rotation einer Bürste intracavitär erreicht. (1)

Jedoch ist zu erwähnen, dass die aufgeführte Diagnostik mittels Tao Brush oder Pipelle in Deutschland nicht flächendeckend verfügbar ist und eine höhere Versagerquote im Sinne der Durchführbarkeit sowie gezielten Probengewinnung aufweist, und damit nicht routinemäßig durchgeführt wird.

Im Folgenden sind jeweils die Schemata zum Vorgehen bei diagnostischen bei prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen aufgeführt.

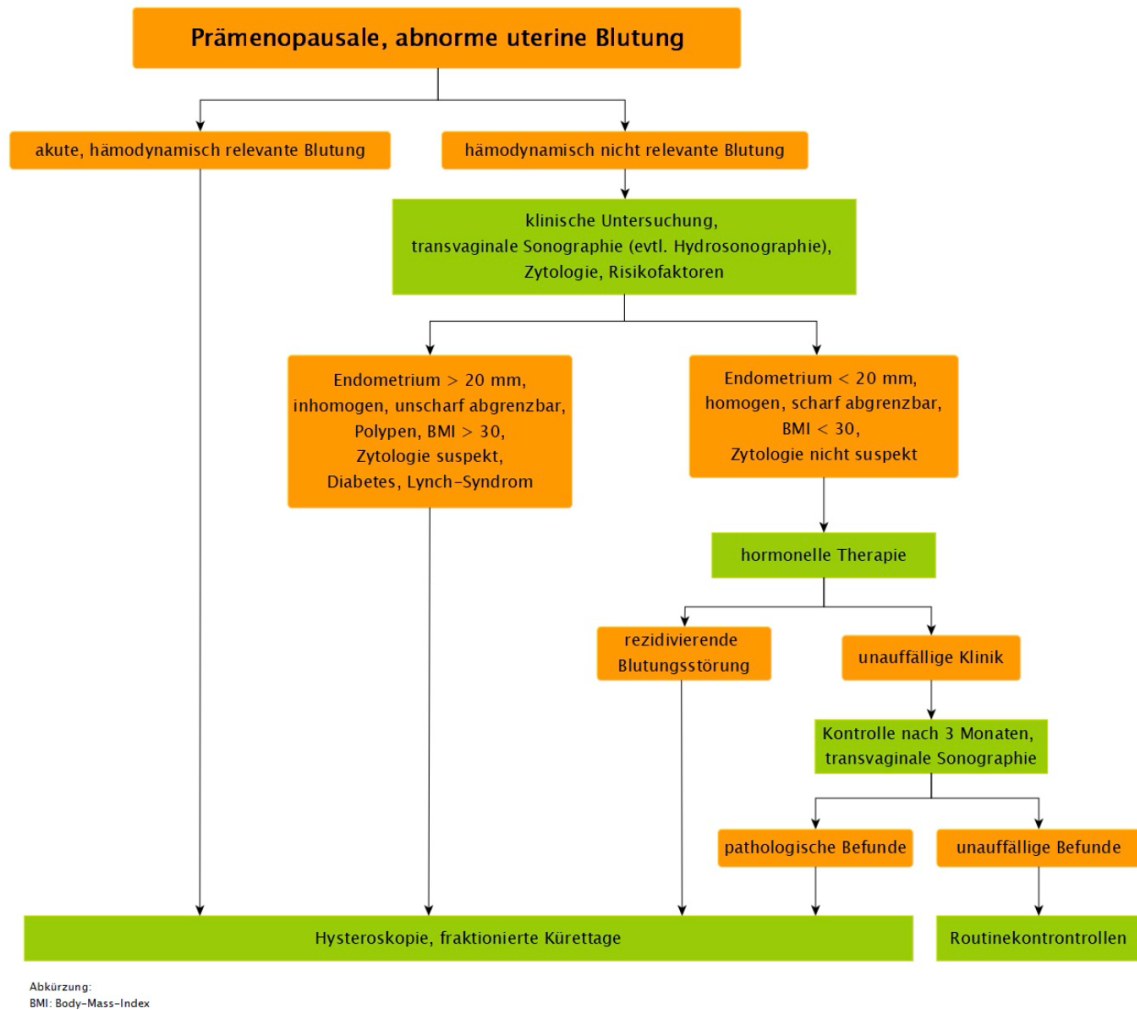


Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik bei azyklischer prämenopausaler Blutung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMFRegisternummer: 032/034-OL <https://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am 09.06.2023 (1)©

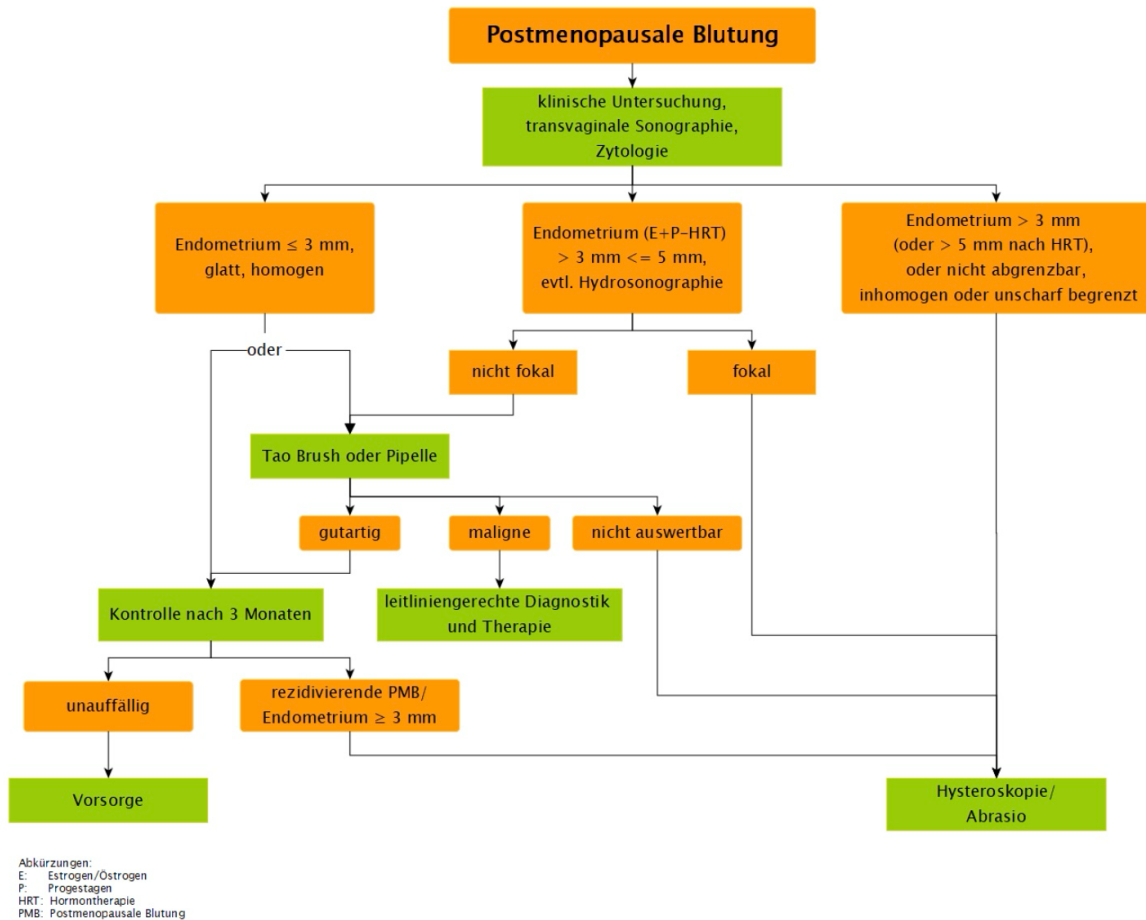


Abbildung 5, Algorithmus zur Diagnostik bei postmenopausaler Blutung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMFRegisternummer: 032/034-OL <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am 09.06.2023 (1)©

2.5.1 Bildgebende Diagnostik und Staging

Im Falle eines histologischen Nachweises zum Vorliegen eines Endometriumkarzinoms ist konsekutiv eine bildgebende Umfelddiagnostik zur Beurteilung des Stadiums vorgesehen. Es dient zur Detektion weiterer tumorsuspekter Herdbefunde bzw. Metastasen. Diese Information hat einen wesentlichen Einfluss auf die Planung des weiteren therapeutischen Procedere und zur Beurteilung des möglichen operativen Vorgehens. Die bildgebende Diagnostik bietet zudem die Möglichkeit, präoperativ den Situs einzuschätzen. Darüber hinaus ist im Verlauf ein Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen.

Insgesamt gilt das operative Staging als Referenzmethode mit histologischer Untersuchung für die Beurteilung der lokalen Ausbreitung.

Sofern ein operatives Staging nicht komplett möglich oder nicht vorgesehen ist, bieten bildgebende Untersuchungen einen Hinweis auf die lokale Ausbreitung sowie das Vorhandensein von Absiedelungen. (1)

2.5.1.1 Röntgen Thorax

Zur Beurteilung des kardiopulmonalen Status sowie zur Detektion pulmonaler Metastasen, die jedoch bei Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms insgesamt selten vorliegen, wird die Durchführung einer röntgenologischen Untersuchung des Thorax in 2 Ebenen empfohlen. (1)

2.5.1.2 Transvaginale Sonographie

Nach histologischer Sicherung des Endometriuskarzinoms dient die transvaginale Sonographie als Basisdiagnostik zur Einschätzung der Infiltrationstiefe in das Myometrium oder um abzuklären, ob eine Infiltration der Zervix oder der Parametrien vorliegt. Demnach ist sie auch Teil der Grundlage zur Planung der Operationsmethode. Durchgeführt von einem erfahrenen Untersucher bietet die Sonographie keine Einschränkung diesbezüglich gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT). (1)

2.5.1.3 Schnittbilddiagnostik

Sofern die oben beschriebene transvaginale Sonographie keine sichere Aussagekraft bezüglich der Ausbreitung bietet, sollte eine weiterführende Beurteilung mittels MRT erwogen werden. Diese ist ebenfalls indiziert zur Beurteilung des lokoregionären Lymphknotenstatus bspw. vor geplanter primärer Radiotherapie oder zur Einschätzung des operativen Vorgehens bei fortgeschrittener Karzinomerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder entsprechender Risikoklassifizierung.

Bei einem Verdacht auf Fernmetastasen wird darüber hinaus die Durchführung einer kontrastmittelgestützten Computertomographie des Thorax sowie des Abdomens zur Staginguntersuchung empfohlen, da vornehmlich eine Metastasierung bei High-risk-Karzinomen in der Lunge, der Leber, im Skelett oder in nicht regionalen Lymphknoten auftreten kann. (1)

2.5.1.4 Operation

Das operative Staging gilt als Referenz zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung.

Eine histologische Beurteilung der Lymphknoten erfolgt bei gegebener Indikation mittels systematischer Lymphonodektomie pelviner und ggf. paraaortaler Lymphknotenexstirpation und der Entfernung makroskopisch auffälliger Lymphknoten (Bulky nodes).

Inzwischen wird es auch außerhalb klinischer Studien empfohlen, eine Sentinel-Node-Biopsie durchzuführen. Eine Markierung wird durch die vorherige Applikation von Indocyaningrün in die Zervix ermöglicht. Hierbei muss eine beidseitige Darstellung eines pelvinen Sentinellymphknotens gegeben sein, um das Verfahren weiter verfolgen zu dürfen. (1)

2.6 Therapie

Im Folgenden wird auf die Therapieoptionen abhängig von der erfolgten stadiengerechten Einordnung des Endometriumkarzinoms eingegangen.

2.6.1 Operative Therapie

2.6.1.1 Endometriumhyperplasie

Beim Vorliegen einer einfachen Endometriumhyperplasie, also ohne histopathologischen Nachweis von Atypien, besteht die Empfehlung zur klinischen Beobachtung bzw. die Möglichkeit einer konservativen Behandlung mittels Gestagentherapie sowie bei adipöser Patientin einer Gewichtsreduktion.

Weisen die Zellen histologisch Atypien auf, gilt dies als Vorliegen einer Präkanzerose. In der Konsequenz ergibt sich die Indikation zur operativen Therapie mittels totaler Hysterektomie sowie mindestens einer beidseitigen Salpingektomie bei postmenopausalen bzw. prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung, da hierbei ein hohes Entartungsrisiko von bis zu 30% vorliegt und bei bis zu 60% im Präparat bereits ein invasives Wachstum nachweisbar ist. Eine Ovarektomie sollte bei postmenopausalen Frauen ergänzend durchgeführt werden. Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die Entfernung abhängig vom Vorliegen eines hereditären Risikos diskutiert und ggf. eine humangenetische Beratung hinzugezogen werden. (1)

2.6.1.2 Endometriumkarzinom

Beim frühen Endometriumkarzinom vom endometrioiden Typ im Stadium pT1a G1/G2 ist die operative Methode mittels totaler Hysterektomie einschließlich beidseitiger Salpingoovarektomie der Goldstandard. Hierdurch wird ein 5-Jahres-Überleben von 99% erzielt. (1) Diese Empfehlung zeigt sich auch unabhängig der molekularen Klassifizierung des Karzinoms. (3)

Eine bilaterale Salpingoovarektomie wird gefordert, da in 3% der Fälle eines Endometriumkarzinoms synchron ein frühes Ovarialkarzinom vorliegt oder eben eine kontinuierliche Ausbreitung oder Metastasierung bestehen kann. Dies gilt es histologisch streng zu differenzieren, da es prognostisch einen deutlichen Unterschied darstellt und somit bei einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom einer adjuvanten Therapie bedarf. (3)

Entsprechend der vorherigen Erläuterung kann unter strenger Aufklärung ohne Vorliegen von Risikofaktoren bei prämenopausalen Patientinnen das Belassen der Ovarien diskutiert werden, sofern ein endometrioides Karzinom im Stadium pT1a G1/2 vorliegt. (5)

In einem frühen FIGO-Stadium sollte das Operationsverfahren laparoskopisch erfolgen, sofern eine gute Beatmung aufgrund der Trendelenburg-Lagerung gewährleistet ist und kein Missverhältnis bezüglich des Uterus zur Scheide besteht, da ein Morcellement streng kontraindiziert ist. (5) Gerade das robotisch assistierte Vorgehen bietet hier bezüglich eines reduzierten intraoperativen Blutverlustes, einer geringeren Rate an notwendigen Konversionen, der Dauer der Operation sowie Verletzungen umliegender Strukturen einen Vorteil gegenüber der konventionellen laparoskopischen Methode. (3)

Das minimal-invasive Vorgehen in Kombination einer Sentinel-Node-Biopsie hat eine geringere Morbidität gezeigt, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu verringern. (2)

Sofern die vorher beschriebenen Kriterien nicht erfüllt werden können, oder bei Vorliegen eines höhergradigen Tumorstadiums besteht die Indikation zur offenen Operationsmethode, insbesondere bei einem Befall der Parametrien, da hier eine radikale Hysterektomie erforderlich ist. (5)

Bisher galt bezüglich der Lymphknotenexstirpation die Empfehlung, dass diese systematisch ab einem Stadium von pT1b G3 erfolgen sollte, ebenso die Entfernung von makroskopisch vergrößerten oder suspekten Lymphknoten, den sogenannten Bulky Nodes. (5) Ohne Vorliegen einer Fernmetastasierung (M0) sollte auch bei höhergradigen Stadien die Lymphonodektomie durchgeführt werden, sofern hierdurch eine makroskopische

Tumorfreiheit erzielt werden kann. Die systematische Exstirpation beinhaltet hierbei die pelvinen Lymphknoten beidseitig sowie die infrarenal-paraaortalen Lymphknoten.

Es wird zunehmend die Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie nach Applikation von Indocyaningrün (ICG) bzw. eine sentinel-guided Lymphonodektomie diskutiert, da die Untersuchung der Lymphknoten in den frühen Tumorstadien der Diagnostik und Entscheidung bezüglich einer weiteren adjuvanten Therapie dient und keine direkte therapeutische Maßnahme darstellt. (3)

Jedoch bleibt es zukünftig herauszufinden, ob dies bereits durch die molekularpathologische Differenzierung sicher einzuschätzen ist und damit das höhere Risiko durch die Lymphonodektomie reduziert werden kann. (3)

Der aktuelle Konsens zur Indikation einer Lymphonodektomie (LNE) sieht vor, dass bei Vorliegen einer p53-Mutation in jedem Fall eine Abklärung mittels Sentinel-Lymphonodektomie und ggf. anschließender systematischer Exstirpation der Lymphknoten erfolgen sollte. Ohne Nachweis einer p53-Mutation wird im Falle eines G3-Karzinoms im cT1a/b Stadium keine systematische LNE mehr empfohlen, sondern ebenfalls zunächst die sentinel node biopsy (SNB). (3)

Dies findet jedoch auf die in dieser Arbeit ausgewerteten Fälle keinen Einfluss, da diese unter den vorherigen Leitlinien und im Falle einer bestehenden Indikation mittels systematischer Lymphonodektomie behandelt wurden.

2.6.2 Konservative Therapie

Unter strenger Indikationsstellung kann bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch der vorübergehende Erhalt der Fertilität diskutiert werden und zunächst auf eine operative Therapie verzichtet werden. Dabei muss klar erläutert und diskutiert werden, dass die totale Hysterektomie der Standardtherapie im kurativen Ansatz entspricht und die Patientin mit diesem Wissen eigenverantwortlich zunächst darauf verzichtet. Zudem sollte das genaue Prozedere unter strengen Kontrollintervallen und gemeinsam mit der Anbindung an die Reproduktionsmedizin erfolgen, um die Möglichkeit den Kinderwunsch zeitnah zu realisieren zu gewährleisten. (1)

Als Voraussetzung gilt das Vorliegen eines gut differenzierten Endometriumkarzinoms mit Expression von Progesteronrezeptoren, sodass ein gutes Ansprechen der konservativen Therapie vermutet werden kann. Darüber hinaus sollte eine Beurteilung des lokalen Umfeldes

mittels diagnostischer Laparoskopie oder MRT-Untersuchung durchgeführt und damit ein fortgeschrittenes Stadium ausgeschlossen werden. (5)

Die konservative Therapie besteht in der Substitution eines Gestagens, entweder oral mittels Medroxyprogesteron oder Megestrolacetat oder lokal durch das Einlegen eines Levonorgestrel-Intrauterinpessars. (5) Nach sechsmonatiger Anwendung erfolgt die histopathologische Kontrolle durch Gewinnung von Endometrium in Form einer Abrasio. Liegt eine Komplettremission vor, sollte eine Schwangerschaft angestrebt oder, sofern zum aktuellen Zeitpunkt aus persönlichen Gründen nicht möglich, die Therapie fortgesetzt werden. Ist keine komplette Remission gegeben, sollte dringend die Empfehlung zur Durchführung der Hysterektomie ausgesprochen werden. (1)

2.6.3 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie besteht im Bezug auf das Endometriumkarzinom aus den Säulen der Radiotherapie in Form der Brachytherapie oder einer perkutanen Bestrahlung sowie der medikamentösen Therapie.

Der Nachweis einer POLE-Mutation ermöglicht eine Deeskalation der Therapie, sodass im Stadium I und II auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden kann. In den fortgeschrittenen Stadien herrscht diesbezüglich noch keine Klarheit. (3)

2.6.3.1 Strahlentherapie

Die Radiatio dient vornehmlich der lokalen Kontrolle nach erfolgter operativer Therapie, weist jedoch im frühen Stadium keine Verbesserung des Gesamtüberlebens auf. Dabei ist die Brachytherapie in frühen Stadien zu bevorzugen. Ab einer Größe von T2 mit Myometriuminfiltration wird die perkutane Bestrahlung empfohlen. (1)

Die Indikation zur perkutanen Bestrahlung ist ab dem FIGO-Stadium III gegeben, wobei hier meist ergänzend eine Systemtherapie notwendig ist. (3)

2.6.3.2 Medikamentöse Therapie

Die Chemotherapie mit platinhaltigen Substanzen zeigt eine Verbesserung der progressionsfreien Zeit sowie des Gesamtüberlebens bei Endometriumkarzinom. Ein gutes Ansprechen ist vornehmlich bei p53-mutierten Karzinomen nachgewiesen, wohingegen POLE-mutierte aufgrund der ohnehin guten Prognose dieser Therapie nicht bedürfen.

Im Dezember 2023 erfolgte die Zulassung des Checkpointinhibitors Dostarlimab im Falle eines fortgeschrittenen oder metastasierten mikrosatelliteninstabilen Endometriumkarzinoms. (3)

Darüber hinaus können Endometriumkarzinome im metastasierten Status bei nachgewiesener Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2-Positivität (HER2) mittels Hinzugabe von Trastuzumab zur platinbasierten Chemotherapie behandelt werden. (3)

Hormonrezeptorpositive Karzinome können in der metastasierten Situation mittels Kombination aus endokriner Therapie und Palbociclib therapiert werden.

2.6.4 Nachsorge

Innerhalb der ersten drei Jahre nach Abschluss der primären Therapie sollte eine Nachsorgeuntersuchung im Intervall von drei bis sechs Monaten erfolgen. Die Untersuchung beinhaltet nach Sensibilisierung der Patientin für mögliche Frühsymptome eines Rezidivs die genaue Anamnese sowie eine klinische Untersuchung mit Inspektion und rektovaginaler Palpation. Auf eine Bildgebung oder Tumormarkerbestimmung sollte bei asymptomatischen Patientinnen verzichtet werden, da diesbezüglich kein Vorteil im Outcome nachgewiesen werden konnte. Im Anschluss sollte die Untersuchung für weitere zwei Jahre halbjährlich durchgeführt werden. (5)

2.7 Prognosefaktoren

Die Prognose der an einem Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen ist im Wesentlichen abhängig vom Ausbreitungsstadium. Dies wird durch die Einteilung der FIGO-Stadien wiedergespiegelt.

Darüber hinaus haben sowohl die histopathologische und inzwischen molekularbiologische Spezifizierung einen wesentlichen Einfluss auf die Risikobewertung. (5, 10)

Histologisch zeigt sich der undifferenzierte oder seröse Tumortyp mit einer signifikant schlechteren Prognose als die deutlich häufiger auftretenden Karzinome vom endometrioiden oder klarzelligen Typ. (5)

Eine Infiltration von Lymphgefäßen (LSVI) wird inzwischen an der Anzahl der betroffenen Lymphbahnen gemessen, da diese mit dem (späteren) Auftreten von Lymphknotenmetastasen sowie einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Darüber hinaus stellt die vollständige Tumorresektion einen wichtigen Faktor hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidives sowie des Gesamtüberlebens dar. (5)

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Die Datensammlung als Grundlage dieser Arbeit schließt Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Endometriumkarzinoms im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2021 und der Durchführung der operativen Therapie am Klinikum Worms gGmbH ein. Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv. Die Diagnosestellung selbst sowie die Weiterbehandlung konnten an anderen Standorten erhoben bzw. durchgeführt worden sein.

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Operationen ab 01/2011 bis einschließlich 12/2021 am Klinikum Worms gGmbH
- Operationsmethoden: minimal-invasiv sowie offen
- Erstdiagnose außerhalb möglich
- Histologischer Tumortyp: endometrioid, klarzellig, serös, gemischt
- Endometriumkarzinom FIGO-Stadium I-IV

Die Ausschlusskriterien waren folgendermaßen festgelegt:

- Simultan aufgetretenes oder vorbestehendes Zweitmalignom mit lebenslimitierenderer Prognose
- Prognostisch ungünstiger, histologischer Tumortyp (dedifferenziertes Malignom, Leiomyosarkom/Müllerscher Misch tumor)
- Vaginale Hysterektomie

Die Überprüfung der Nachsorgedaten wurde zuletzt auf dem Stand von Ende September 2023 bezüglich der drei einfließenden Quellen des Krebsregisters Rheinland-Pfalz, der klinikinternen Patientendaten sowie des onkologischen Dokumentationssystems ODSeasy® durchgeführt, sodass eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 21 Monaten vorliegt.

3.2 Operationsverfahren

Im Folgenden werden detailliert die Vorgehensweisen der in der Arbeit einbezogenen Operationstechniken aufgezeigt. Die genaue Beschreibung lehnt sich an die Operationberichte an, die im Klinikum Worms gGmbH verfasst wurden. Ebenso stammen die Bilder zur Veranschaulichung von einer am Klinikum Worms gGmbH durchgeführten Operation.

3.2.1 Minimal-invasive Hysterektomie

3.2.1.1 (Da-Vinci-Roboter-assistierte) Total laparoskopische Hysterektomie

Zunächst erfolgt die Lagerung der Patientin in Steinschnittlage, um eine Narkoseuntersuchung zur Beurteilung der lokalen Infiltration bzw. Ausbreitung durchzuführen.

Nach standardmäßiger und sorgfältiger Desinfektion des Operationsgebietes sowie Einlage eines Blasendauerkatheters wird zusätzlich ein Uterusmanipulator eingesetzt, der zur besseren Übersicht und Erleichterung der Arbeitsschritte bei der Resektion des Uterus benötigt wird.

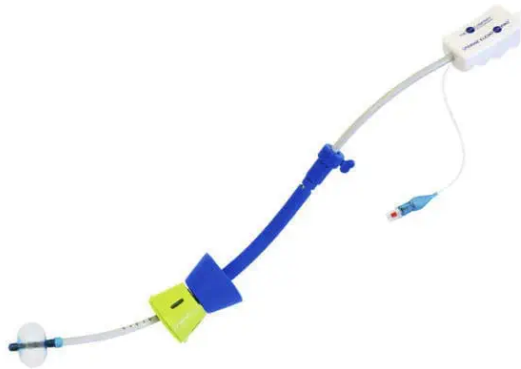


Abbildung 6: Uterusmanipulator (www.medicaexpo.de/prod/the-or-company/product-117667-867058.html, abgerufen am 13.03.2024)

Anschließend wird die Patientin in Rückenlage umgelagert, die Bauchdecke desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt.

Nach supraumbilicaler Längsinzision über eine Strecke von ca. zwei Zentimetern erfolgt das Eingehen in den Bauchraum mithilfe der Verès-Kanüle und es wird nach vorheriger Überprüfung der richtigen Lage ein Pneumoperitoneum mit Kohlenstoffdioxid bis zu einem Druck von 15 mmHg aufgebaut. Anschließend kann nach Entfernung der Kanüle der Sicherheitstroker eingebracht und hierüber die Videoptik eingeführt werden.

Hiernach wird zunächst die optische Inspektion mit genauer Beschreibung des Situs und Einschätzung der klinischen FIGO-Klassifizierung vorgenommen.

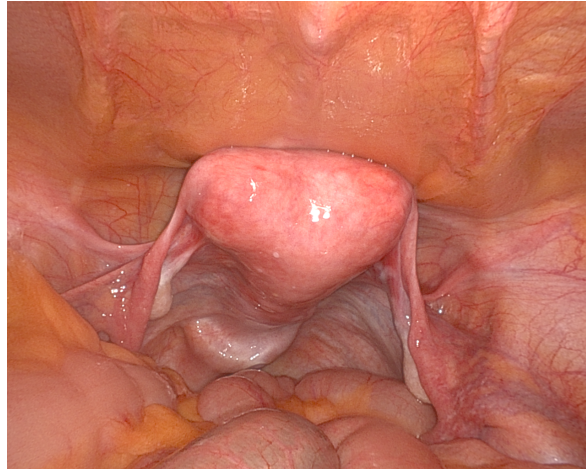


Abbildung 7: intraoperative Darstellung des Uterus nach vorheriger Applikation des Manipulators, distal ist die Kappe des Manipulators sichtbar, ©Frauenklinik Worms

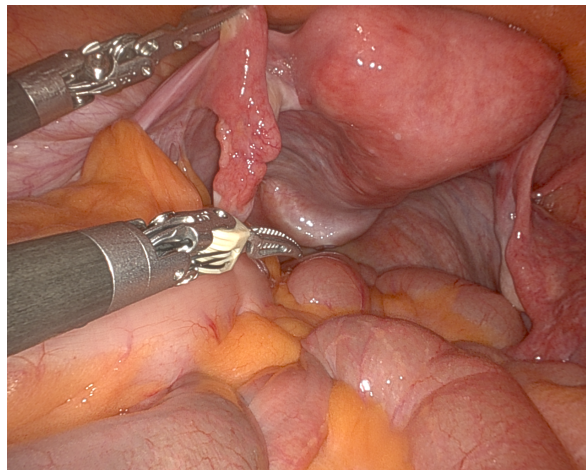


Abbildung 8: Inspektion der Adnexe, ©Frauenklinik Worms

Bei der klassischen total laparoskopischen Hysterektomie (TLH) werden unter diaphonoskopischer Sicht zwei Einstiche im rechten sowie linken Unterbauch zur Einführung der Arbeitstrokare durchgeführt.

Da-Vinci-Roboter-assistiert werden drei Einstiche auf Höhe des Optiktrokars für die Roboterarme sowie ein weiterer zur Anbringung des Arbeitstrokars benötigt.

Es folgt die Darstellung der Ureteren, um diese während der Operation bestmöglich zu schonen. Sofern eine präoperative Indikation zur Lymphonodektomie bekannt ist, werden ggf. Harnleiterschienen, sogenannte Doppel-J-Katheter, eingelegt. Anschließend erfolgt das Absetzen des Ligamentum rotundum, des Ligamentum ovarii proprium samt Tuben beidseits. Der Uterus wird hierbei mithilfe des Manipulators jeweils in die laterale Gegenrichtung und nach ventral-kranial luxiert, um den Ureter zu distanzieren. Zunächst erfolgt eine Mobilisation der Adnexe beidseits, wobei diese von ihrem jeweiligen Ligamentum infundibulo pelvicum abgetrennt werden, ggf. auch die gesonderte Entfernung der Adnexe durchgeführt.

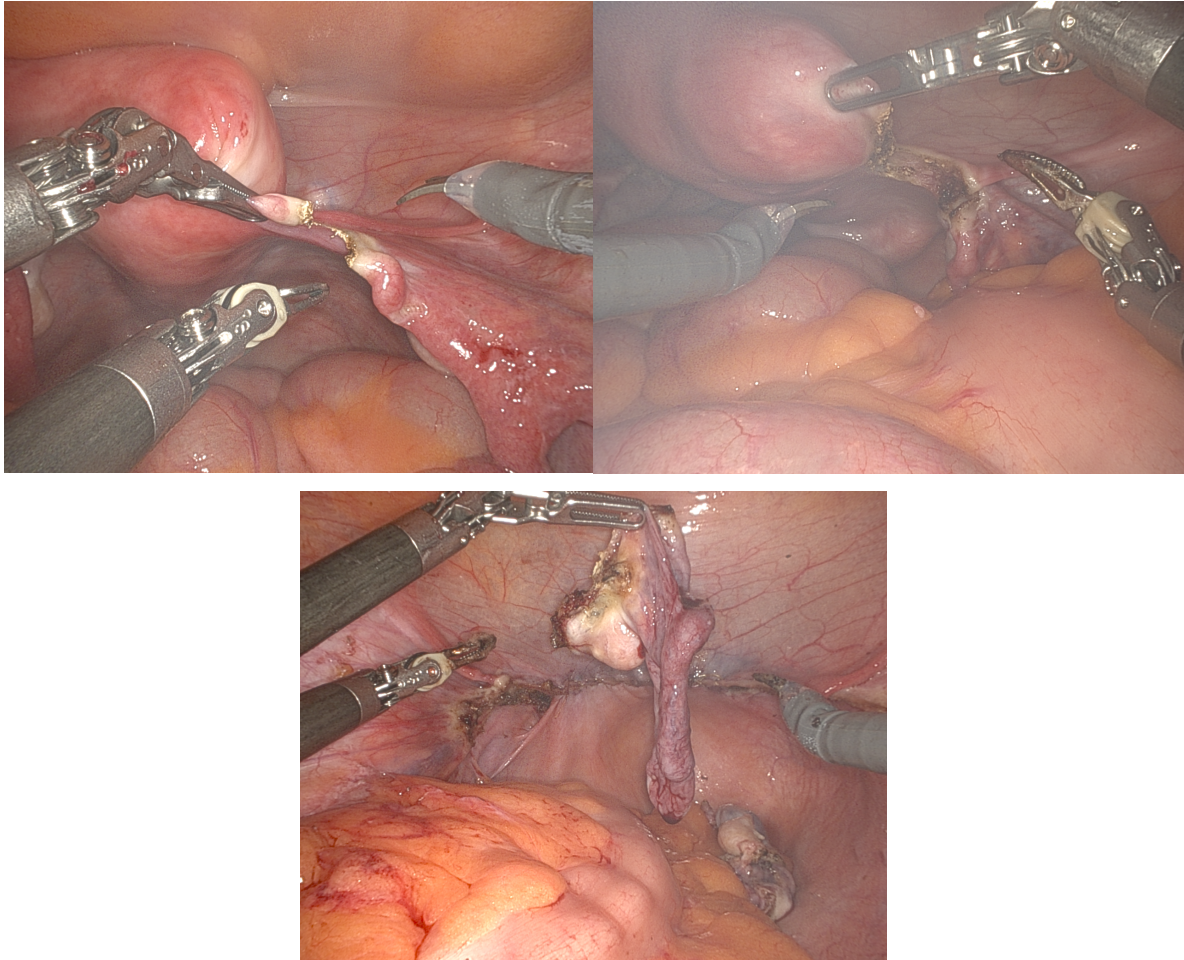


Abbildung 9: Absetzen, ggf. Entfernung der Adnexe beidseits, ©Frauenklinik Worms

Danach wird der Uterus alternierend mittels bipolarer Koagulation und anschließend monopolarer Scherschlag in kleinen Portionen bis zu den uterinen Gefäßen skelettiert. Es wird auf eine Vermeidung der Überwärmung des parametranen Gewebes geachtet. Die Arteria uterina wird beidseits isoliert abgesetzt, wobei auf eine ausreichende Entfernung vom Ureter geachtet wird.

Nachfolgend wird die Blasenumschlagsfalte inzidiert und die Harnblase nach kaudal abpräpariert.

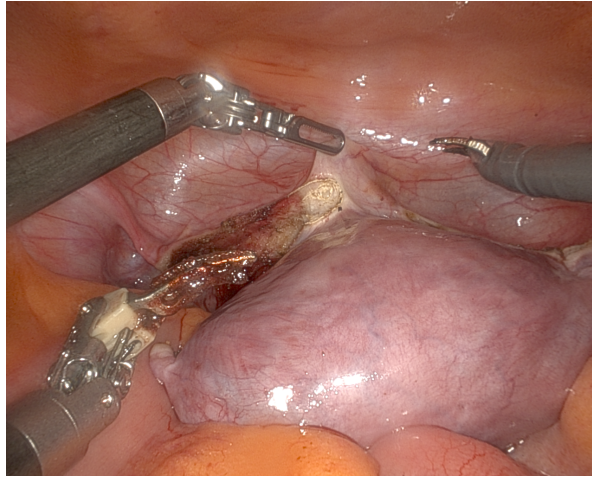


Abbildung 10: Inzision und Präparation im Bereich der Blasenumschlagsfalte, ©Frauenklinik Worms

Die Parametrien werden weiter unter Beachtung des Ureters skelettiert, sodass im Verlauf die Kappe des Uterusmanipulators erreicht werden kann und der Uterus (mitsamt den Adnexen) aus der Vagina ausgeschnitten wird.

Im Anschluss wird der Uterus mithilfe des Manipulators in die Vagina gezogen und entfernt. Alternativ kann die klassische TLH auch ohne Einlage eines Uterusmanipulators durchgeführt werden. In diesem Falle wird der Uterus mittels Kugelzange nach oben beschriebener Abpräparation angehakt und über die Vagina herausgezogen.

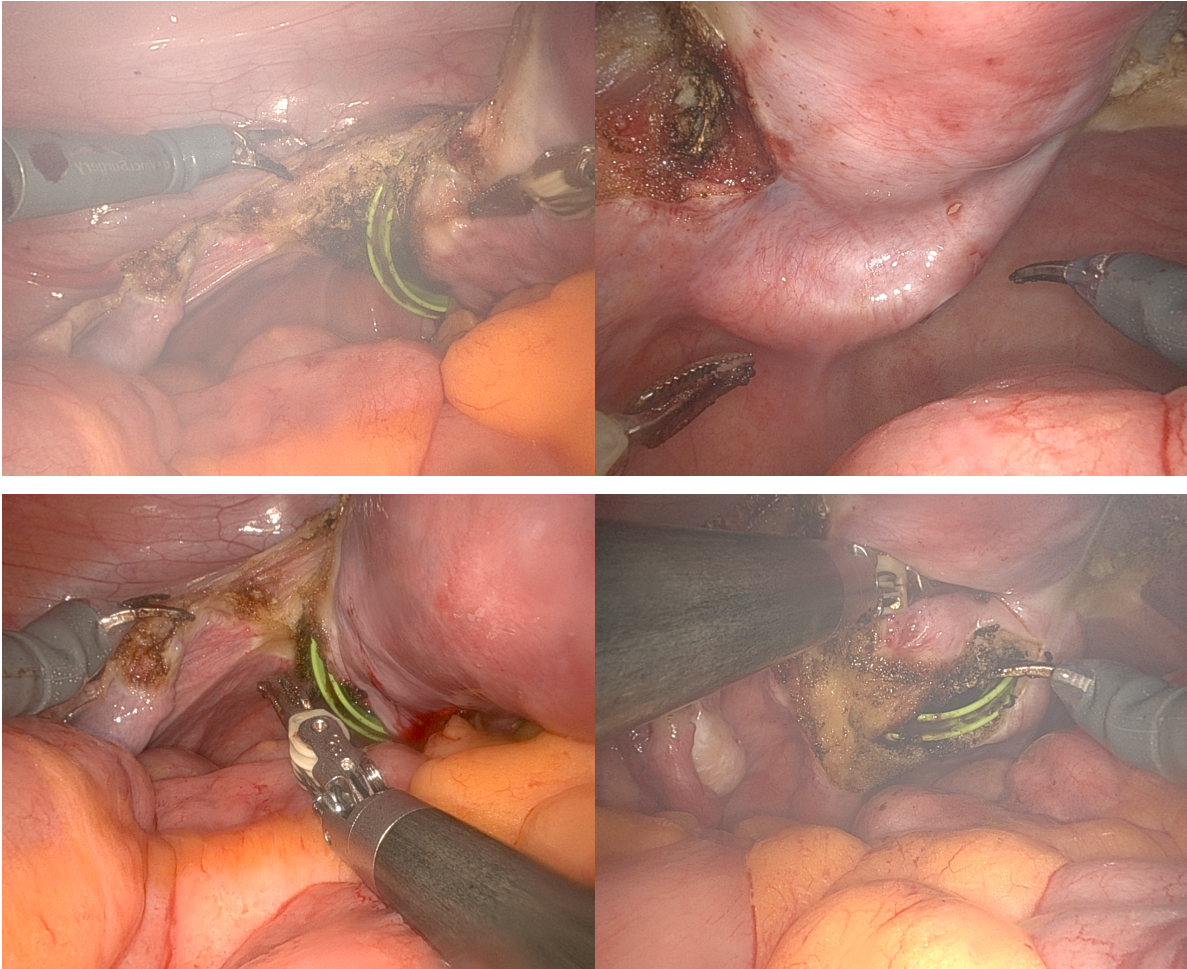


Abbildung 11: Aufsuchen der Kappe des Uterusmanipulators und zirkuläre Inzision bis zum Absetzen des Uterus subzervikal, ©Frauenklinik Worms

Die Scheide wird mit einer fortlaufenden V-Lock-Naht verschlossen. Es wird darauf geachtet, ausreichend Scheidengewebe zu erfassen, um einer Nahtdehiszenz vorzubeugen. Hiernach wird das Peritoneum mit fortlaufender Naht adaptiert.

Im Falle der TLH mittels klassischer Laparoskopie kann die Scheidennaht von vaginal in Steinschnittlage mittels Einzelknopf-Z-Stichnähten erfolgen. Die Scheidenecke wird in Z-Stichtechnik unter Mitnahme der Ligamenta sacrouterina bds. umstochen und fixiert.

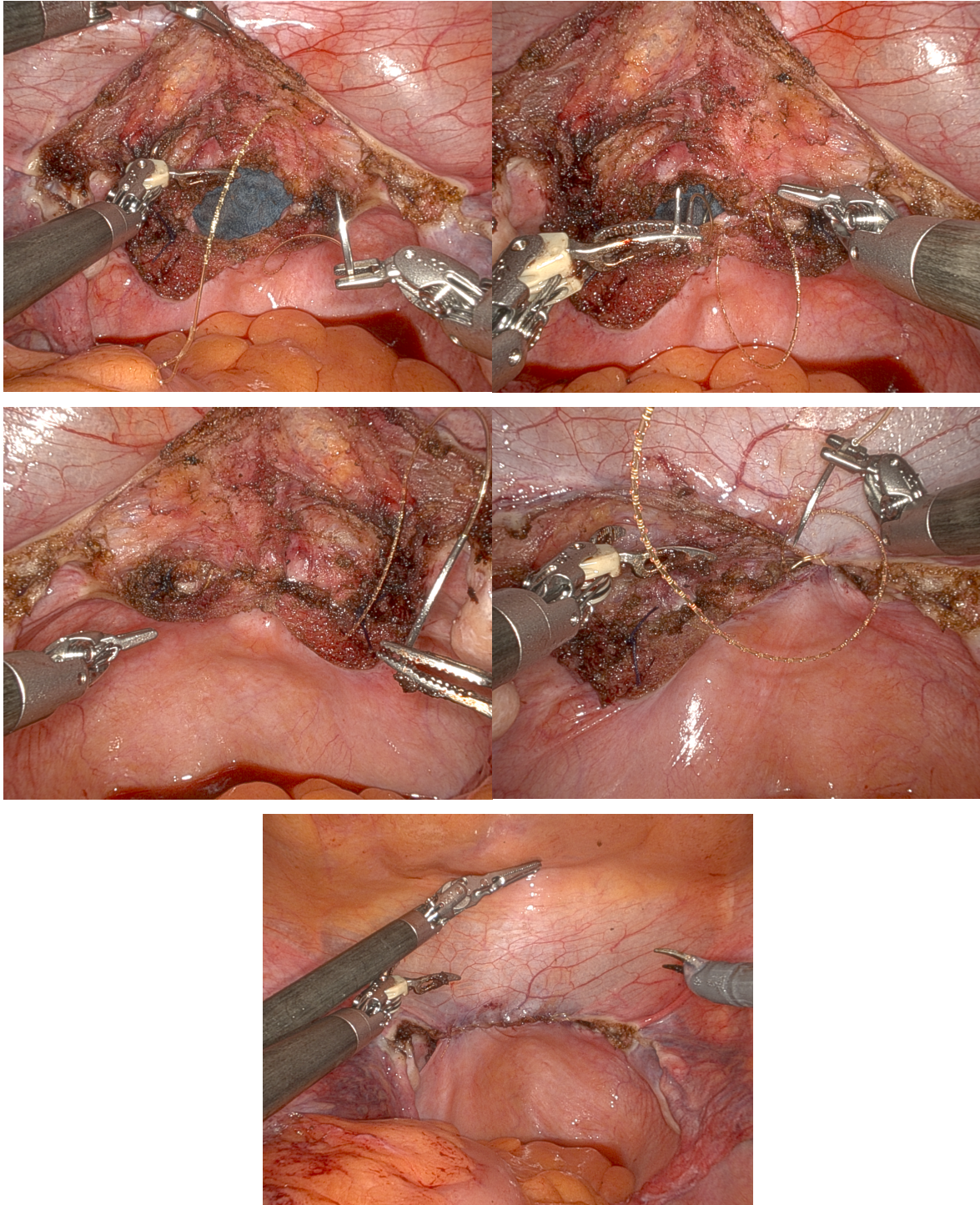


Abbildung 12: Verschluss der Scheide sowie anschließend des Peritoneums mit fortlaufender Naht,
©Frauenklinik Worms

Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit erfolgt in der Regel die Einlage einer Drainage zum Abfluss von Wundsekret oder Blut.

Die Trokare werden unter Sicht entfernt und anschließend das Pneumoperitoneum abgelassen. Zuletzt wird dabei der Optiktrokar unter Sicht zurückgezogen. Abschließend erfolgt der schichtweise Verschluss der Einstichstellen und die Anlage eines sterilen Wundverbandes.

3.2.1.2 *Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH)*

Die vorbereitenden Maßnahmen sowie das Eingehen in den Bauchraum zum laparoskopischen Operieren wurden bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben und wird hier analog durchgeführt. Nach Inspektion des Situs zur Beurteilung des Stadiums erfolgen im Anschluss die Präparationsschritte.

Es wird eine Koagulation des Ligamentum infundibulo-pelvicum unter Beachtung des Ureterverlaufs vorgenommen und anschließend durchtrennt. Hiernach wird schrittweise das Adnex durch ebenfalls erst Koagulation und dann Durchtrennung der Mesosalpinx freipräpariert. Letztlich wird das Ligamentum rotundum durchtrennt und der Uterus in kleinen Schritten von den Parametrien bis zum Abgang der Arteria uterina abgesetzt, diese dargestellt und unter Sicht koaguliert. Dieses Vorgehen wird beidseits vorgenommen. Nun wird eine Inzision im Bereich der Blasenumschlagfalte gesetzt. Hiernach werden die Trokare in Situ belassen, während die Instrumente und die Optik entfernt werden, damit eine Umlagerung in Steinschnittlage zur Fortführung des vaginalen Operationsschrittes durchgeführt werden kann.

Nach SpekulumEinstellung der Portio uteri wird diese angehakt und zirkulär fischmaulartig umschnitten. Die Scheidenmanschette wird abpräpariert und sodann durch Eröffnung des Douglasraumes der Zutritt in den Bauchraum ermöglicht. Die Ligamenta sacrouterinae werden beidseits über Wertheimklemmen und anschließenden Umstechungen abgesetzt und das Peritoneum suprazervikal eröffnet.

Die Restparametrien werden über Wertheimklemmen abgesetzt, die durch Sicherungsumstechungen ersetzt werden. Der Uterus wird weiter bis zum zuvor laparoskopisch präparierten Absetzungsrand skelettiert, sodass dieser nach Absetzen samt seinen beiden anhängenden Adnexen im Anschluss geborgen werden kann. Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit wird das Peritoneum zirkulär verschlossen und die Ligamenta sacrouterina beidseits in das seitliche Scheidengewölbe zur Suspension und Blutstillung eingenäht. Anschließend wird der Scheidenfundus mit Einzelknopfnähten oder Z-Nähten verschlossen.

Es erfolgt die erneute Umlagerung und das Eingehen mit der Optik über den Trokar zur pelviskopischen Kontrolle nach Aufbau eines Pneumoperitoneums. Das abschließende Vorgehen entspricht mit der ggf. zu veranlassenden Einlage einer Drainage, dem Rückzug der Instrumente und der Anlage der Nähte dem Ablauf, wie es beim Vorgehen der TLH beschrieben worden ist.

3.2.2 Offene Operationsmethode

Die offene Operationsmethode wird bei der Indikation des Endometriumkarzinoms in den meisten Fällen durch einen Zugang über einen abdominalen Längsschnitt durchgeführt, um eine bessere Übersicht zu erzielen und ggf. eine systematische Lymphonodektomie durchführen zu können. Alternativ ist der Zugangsweg über einen Pfannenstiel-Querschnitt oberhalb der Symphyse möglich.

Nach Vorbereitung, standardisierter Lagerung in Steinschnittlage sowie sorgfältiger Desinfektion erfolgt die manuelle Narkoseuntersuchung zur Beurteilung der lokalen Infiltration und die anschließende Einlage eines Blasendauerkatheters, um eine Distanzierung der Harnblase zu erzielen. Hiernach wird die Patientin umgelagert in eine leichte, flache Steinschnittlage und die sorgfältige Desinfektion der Bauchdecken und Abdeckung mit sterilen Tüchern durchgeführt.

Es erfolgt ein Hautquerschnitt oder -längsschnitt von der Symphyse bis zu 10 cm oberhalb des Nabels. Nach Eröffnung des Peritoneums wird der Situs beurteilt und entsprechend der FIGO-Kriterien eingeordnet.

Zur besseren Übersicht werden die Darmschlingen zurückgedrängt und durch Einbringen von Bauchtüchern und eines Selbsthalterahmens gehalten. Der Uterus wird seitlich mit einer stumpfen Klemme gefasst und nach cranial mobilisiert. Hiernach werden die Ligamenta rotunda beidseits über Klemmen abgesetzt und das Ligamentum latum der jeweiligen Seite gespalten. Die Gewebe-Stümpfe werden durch Vicryl-Umstechungen ligiert.

Nach Spalten des Ligamentum latum werden die Adnexe von ihren parametranen Strukturen am Ligamentum infundibulo pelvicum über Klemmen abgesetzt. Die Gewebe-Stümpfe werden durch Vicryl-Umstechungen ligiert und mit einer weiteren Ligatur nochmals gesichert. Die ventrale peritoneale Umschlagsfalte wird eröffnet und anschließend die Harnblase sowie das paravesicale Gewebe teils stumpf, teils scharf nach caudal abpräpariert. Das parametrane Gewebe einschließlich der uterinen Gefäße wird schrittweise über Wertheim-Klemmen von der Zervix abgesetzt. Die Gewebe-Stümpfe werden jeweils durch Vicryl-Umstechungen ligiert.

Das parametrane Gewebe wird schrittweise bis zur Eröffnung der Scheide abgesetzt, sodass nun der Uterus vollständig entfernt und dann ggf. zur Schnellschnittuntersuchung geschickt werden kann.

Die Scheide wird nach Anlage zweier Ecknähte durch weitere Einzelknopfnähte verschlossen.

Im Falle einer Lymphonodektomie wird diese nun durchgeführt. Nach vollständiger Blutstillung sowie Kontrolle der Mobilität der Ureteren werden die Bauchtücher entfernt und eine Drainage eingelegt.

Abschließend wird ein schichtgerechter Verschluss der Bauchdecken durchgeführt.

3.2.3 Lymphonodektomie

Im Falle einer Indikation zur Lymphonodektomie wird diese in der Regel nach erfolgter Hysterektomie angeschlossen.

Es wird ein Bumm'scher Entlastungsschnitt durchgeführt und der Retroperitonealraum entfaltet.

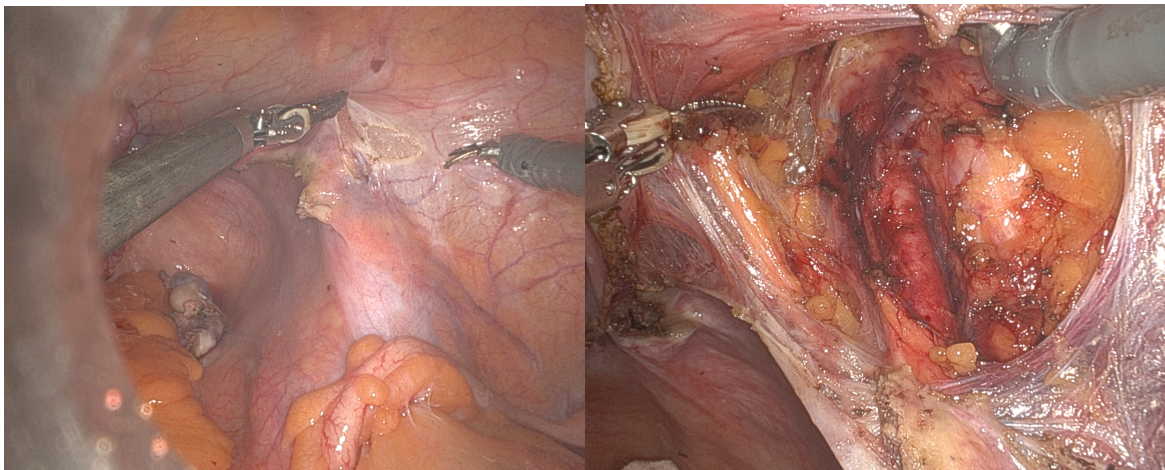


Abbildung 13: Eröffnung des Peritoneums im Bereich der Iliakalgefäße und Präparation dieser, ©Frauenklinik Worms

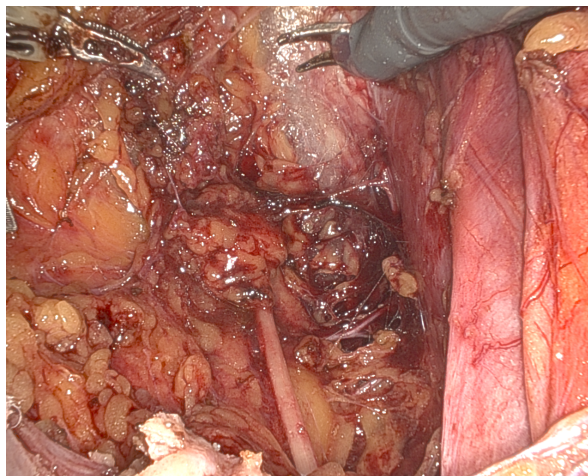


Abbildung 14: Darstellung des Nervus und Schonung dessen, ©Frauenklinik Worms

3 Material und Methoden

Es erfolgt der Beginn der Lymphknotendisektion einseitig im Versorgungsgebiet der Arteria iliaca externa. Der Nervus genitofemoralis sowie die großen Gefäße werden geschont und en bloc das Fett- und Lymphknotengewebe aus diesem Bereich entfernt. Dies erfolgt bis zum Eintritt in den Leistenkanal. Anschließend werden die großen Gefäße von der Beckenwand mobilisiert und die Fossa obturatoria und der Nervus obturatorius dargestellt. Das Fett- und Lymphknotengewebe aus diesem Bereich wird entfernt, wobei der Ureter nach medial distanziert wird. Bei offener Operationsmethode wird der Ureter mit einem Vessel-Loop angeschlungen. Die großen Venenplexus werden geschont, sodass wesentliche Blutungen in diesem Bereich vermieden werden.

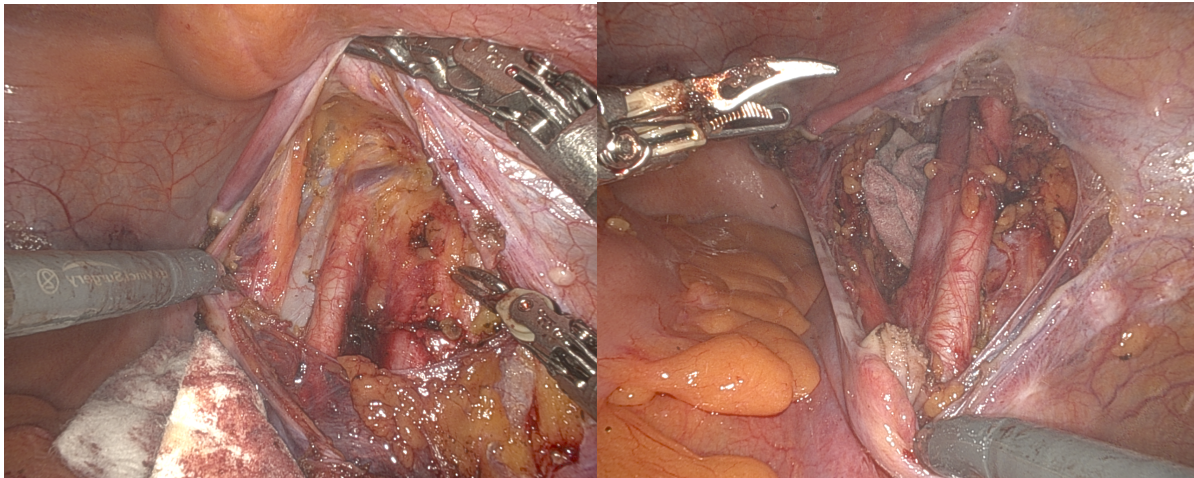


Abbildung 15: Vor und nach Exstirpation des Fett- und Lymphgewebes rechtsseitig, ©Frauenklinik Worms

Das Vorgehen wird anschließend auf der Gegenseite wiederholt, auch hier erfolgt die Lymphknotendisektion aus der Arteria-iliaca-externa-Region en bloc und im Bereich der Fossa obturatoria.

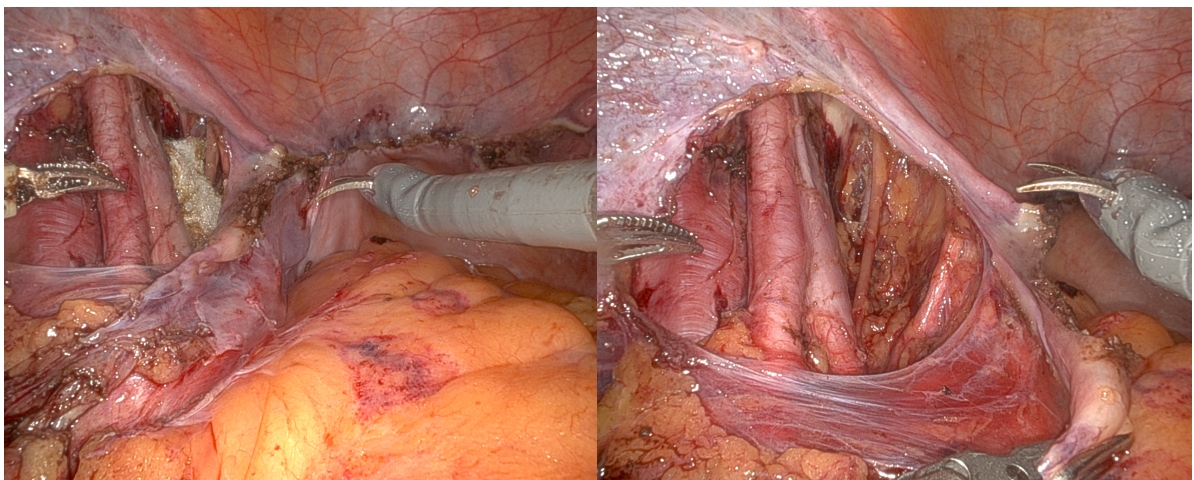


Abbildung 16: Darstellung des Situs bei Lymphonodektomie pelvin linksseitig, ©Frauenklinik Worms

Nun werden die jeweiligen Arteria-communis-Regionen dargestellt und es erfolgt die Inspektion der Lymphknoten. Diese werden unter primärer Blutstillung vorsichtig exstirpiert. Es schließt sich eine sorgfältige Kontrolle auf Bluttrockenheit sowie ggf. die Elektrokoagulation einzelner blutender Gefäße an. Das viszerale Peritoneum verbleibt bewusst offen, um so der Entstehung von Lymphocelen vorzubeugen.

3.2.4 Definition Erweiterung der Operation

Innerhalb der Datensammlung wurde zudem codiert, ob eine Erweiterung des Operationsprocedures über die Hysterektomie mit Adnexektomie hinaus notwendig wurde. Dies wurde binär mittels 0= keine Erweiterung sowie 1= Vorliegen einer durchgeführten Erweiterung der Operation (OP) definiert. Eine durchgeführte systematische Lymphonodektomie wurde separat in gleicher Vorgehensweise angegeben.

Dabei wurde als eine OP-Erweiterung die Notwendigkeit einer Omentektomie, Versorgung von iatrogenen Läsionen oder die (Teil-)Exstirpation anderer Organe gewertet. Eine Adhäsioolyse wurde hier nicht einbezogen.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Onkologisches Dokumentationssystem Easy, ODSeasy®

Am Klinikum Worms gGmbH erfolgt die Erfassung der dortig behandelten Mamma- sowie gynäkologischen Karzinome mittels des Onkologischen Dokumentationssystem Easy (ODSeasy®). Hierdurch wurde durch Selektion des Endometriumkarzinoms eine Liste der vorliegenden Fälle ab 2011 bis einschließlich 2021 generiert.

In diesem System sind Daten bezüglich der Nebendiagnosen der Patientinnen, des genauen Verlaufs der Diagnostik des Karzinoms sowie der nachfolgenden Therapie und Nachsorge hinterlegt, sofern diese am Klinikum Worms gGmbH durchgeführt worden ist.

Daher wurde ODSeasy® entsprechend zur Recherche und Komplettierung der Datenerhebung als eine der grundlegenden Quellen für die Arbeit herangezogen.

3.3.2 Klinikinterne digitale Patientenakte, Orbis®

Am Klinikum Worms gGmbH erfolgt die Dokumentation der stationären Aufenthalte über das Dokumentationssystem Orbis®. Hier werden alle patientenbezogenen Daten bezüglich

Untersuchungen, Laborwerte sowie Arztbriefe und Berichte über Interventionen oder Bildgebungen und Operationen aufgeführt.

3.3.3 Krebsregister Rheinland-Pfalz

Das Krebsregister dient zur flächendeckenden digitalen Erfassung von Informationen bezüglich auftretender Tumorerkrankungen, die streng vertraulich behandelt werden. Diese umfassen das Auftreten, die Therapie und den Verlauf der Erkrankung, sodass mittels sogenannter Real-World-Data eine Auswertung und Qualitätssicherung erfolgen kann. (4)

Durch die zu Beginn generierte Auflistung der Patientinnen konnte gezielt die Abfrage sowie der Abgleich der erhobenen Daten bezüglich des Verlaufes durchgeführt werden.

In einigen Fällen war ein Lost to follow up zu beobachten, sodass der Zeitpunkt der letzten Dokumentation und damit die genaue Beurteilung des Eintretens eines Ereignisses im Sinne eines Rezidivs oder des Todes nicht immer sicher beurteilbar ist.

3.3.4 Strukturierung der Daten

Tabellarisch wurde zunächst eine Pseudonymisierung der Patientinnendaten durch Codierung vorgenommen und folgende Parameter fallspezifisch festgehalten:

- Zeitpunkt der Diagnosestellung (Monat und Jahr der Erstdiagnose)
- Alter in Jahren bei Erstdiagnose
- TNM-Stadium und FIGO-Stadium
- Grading G1-G3
- Histologischer Typ
- Operationstechnik (offen vs. laparoskopisch)
- Durchführung Lymphonodektomie (ja oder nein)
- Auftreten eines Rezidivs, Progresses oder Eintreten des Todes mit Zeitpunkt (Monat und Jahr des Auftretens)

Die Differenzierung innerhalb des FIGO-Stadiums I zwischen A und B wurde in der Auswertung beibehalten, da die Infiltrationstiefe über die Hälfte des Myometriums hinaus im Stadium IB nach der befolgten Leitlinie innerhalb des Samples die Konsequenz einer systematischen Lymphonodektomie mit sich trug. Alle höheren Stadien wurden unter den jeweiligen übergeordneten Eingruppierungen aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen zusammengefasst.

3.4 Begriffliche Definitionen

3.4.1 Rezidiv

Ein Rezidiv bezeichnet im onkologischen Zusammenhang das Wiederauftreten einer Tumorformation nach vorheriger vollständiger Remission oder Entfernung. (11)

3.4.2 Progress

Ein Progress beschreibt ein Fortschreiten einer Erkrankung, was durch eine Größenzunahme des Tumors oder einer Metastasierung definiert sein kann. Ebenso zählt das erstmalige Auftreten einer Metastasierung als Progredierung der Erkrankung. (12)

3.4.3 Eventfreies Überleben

Das eventfreie Überleben misst sich in der Zeitdifferenz zwischen Diagnosedatum der Ersterkrankung und Diagnosedatum von Rezidiv, Progress oder Tod in Monaten.

3.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die Informationen aus den oben genannten Patienteninformationsprogrammen gesammelt und tabellarisch im Programm Microsoft Excel für Mac® geordnet. Anschließend wurde eine Codierung bzw. Übertragung in das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics®, Version 27) vorgenommen, um eine Analyse und statistische Auswertung zu ermöglichen.

Die Merkmalsausprägungen der qualitativen Variablen wurden als Zahl (0= nein oder 1=ja) kodiert. Darüberhinaus können Variablen auch einen Zeitpunkt (z.B. Monat und Jahr der Erstdiagnose oder des Auftretens eines Events) oder einen quantitativen Wert (z.B. Alter) anzeigen.

Weiterhin wurden mit den vorliegenden Daten Berechnungen durchgeführt, um beispielsweise die Zeit in Monaten bis zum Auftreten eines Events zu ermitteln.

Anhand der beschriebenen Ausprägungen erfolgte zunächst die Erstellung einer deskriptiven Statistik, die die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie die Mittelwerte mit Standardabweichungen je nach Skalenniveau bezogen auf die Gruppen der offenen und der laparoskopischen Methode gegenüberstellt.

Zur zusammenfassenden Veranschaulichung wurden sowohl Tabellen als auch Grafiken erstellt.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wird seit 1958 durch die Schätzung nach Kaplan-Meier als Standard durchgeführt. Das Verfahren eignet sich auch für kleinere Kohorten und gibt das kumulative Überleben zu einem bestimmten Zeitpunkt an.

Die Darstellung der Ergebnisse eines definierten eventfreien Überlebens erfolgt in den sogenannten Kaplan-Meier-Diagrammen in Form von Überlebenskurven, wobei die y-Achse das die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit abbildet und die x-Achse das Überleben in Monaten darstellt.

In der Berechnung werden darüber hinaus eine durchschnittliche Lebenszeit mit Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall ermittelt.

Tritt das untersuchte Event bei Patientinnen im angegebenen Untersuchungszeitraum nicht ein, so wird dies als Zensur markiert.

Um die Signifikanz eines Unterschieds zweier Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu vergleichen, wird der Log-Rank-Test zu Hilfe genommen. Hierbei wird geprüft, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Überlebenskurven als aussagekräftig zu werten sind oder zufällig aufgetreten sind.

Als signifikant gilt ein p-Wert $\leq 0,05$ im LogRank-Test und somit einem Signifikanzniveau alpha von 0,05 entspricht. (13)

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Statistik

Anhand des Vorgehens und der Selektion, wie im vorangegangenen Abschnitt der Methodik beschrieben, konnten insgesamt 245 Fälle mit der primären Diagnose eines Endometriumkarzinoms und einer konsekutiven Operation ermittelt werden. Hiervon wurden 122 der Operationen offen und 123 laparoskopisch durchgeführt.

Nach Selektion durch die definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien wie im Methodikteil angegeben konnten letztlich N=203 Fälle in die Auswertung einbezogen werden. Dabei zeigt sich, dass in der Gruppe der Laparotomie deutlich mehr Fälle nicht den Kriterien entsprachen und daher 36 Patientinnen ausgeschlossen werden mussten. Die Hauptgründe beliefen sich hierbei auf die ausgeschlossene histopathologische Typisierung, ein Vorliegen eines anderen prognostisch relevanten oder progredienten Karzinoms sowie den Ausschluss der rein vaginalen Operationsmethode.

Tabelle 2: Sample differenziert nach der Operationstechnik

	Häufigkeit	Prozent
Offen	86	42,4
Laparoskopisch	117	57,6
Gesamt	203	100,0

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Fälle auf die untersuchten Operationstechniken. Hierbei waren in Gruppe der minimal-invasiven Operationsmethoden (rTLH, TLH und LAVH) n=117 Fälle, was einen Anteil von 57,6% darstellt. Der Arm der offenen Operationsmethoden umfasste n=86 Fälle, welche 42,4% der gesamten Fallzahl ausmachten.

4 Ergebnisse

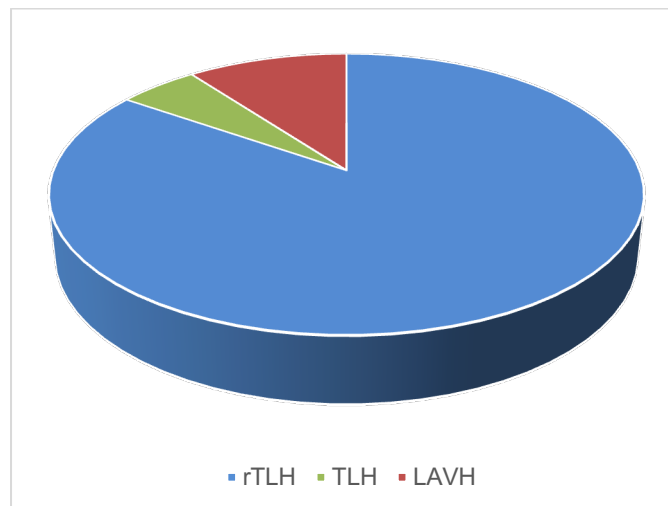
Tabelle 3: Häufigkeiten der eingeschlossenen Operationstechniken

	Häufigkeit	Prozent
Laparotomie	86	42,4%
rTLH	99	48,8%
TLH	6	2,9%
LAVH	12	5,9%
Gesamt	203	100%

rTLH: roboterassistierte total laparoskopische Hysterektomie, TLH: total laparoskopische Hysterektomie, LAVH: laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie

Tabelle 3 geht auf die genaue Auswertung der verschiedenen Operationstechniken mit Untergruppierung der eingeschlossenen minimal-invasiven Vorgehensweisen ein. Dabei wird deutlich, dass die roboterassistierte total laparoskopische Methode den insgesamt größten Anteil von n=99 durchgeführten Operationen darstellt. Somit wurde in fast der Hälfte aller Fälle (48,5%) die rTLH als operatives Vorgehen indiziert. Weitaus kleinere Anteile machten die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie mit 12 Fällen sowie die klassische total laparoskopische Hysterektomie mit einer Fallzahl von sechs aus. In dieser Gruppe gilt es zu erwähnen, dass fünf dieser Operationen mit Zuhilfenahme eines Uterusmanipulators entsprechend dem Vorgehen der rTLH durchgeführt wurden.

Abbildung 17: Kuchendiagramm zur Veranschaulichung der Anteile minimalinvasiver Methoden



4 Ergebnisse

Abbildung 18: Balkendiagramm zur Übersicht der Fälle nach Jahr und Methode der Operation

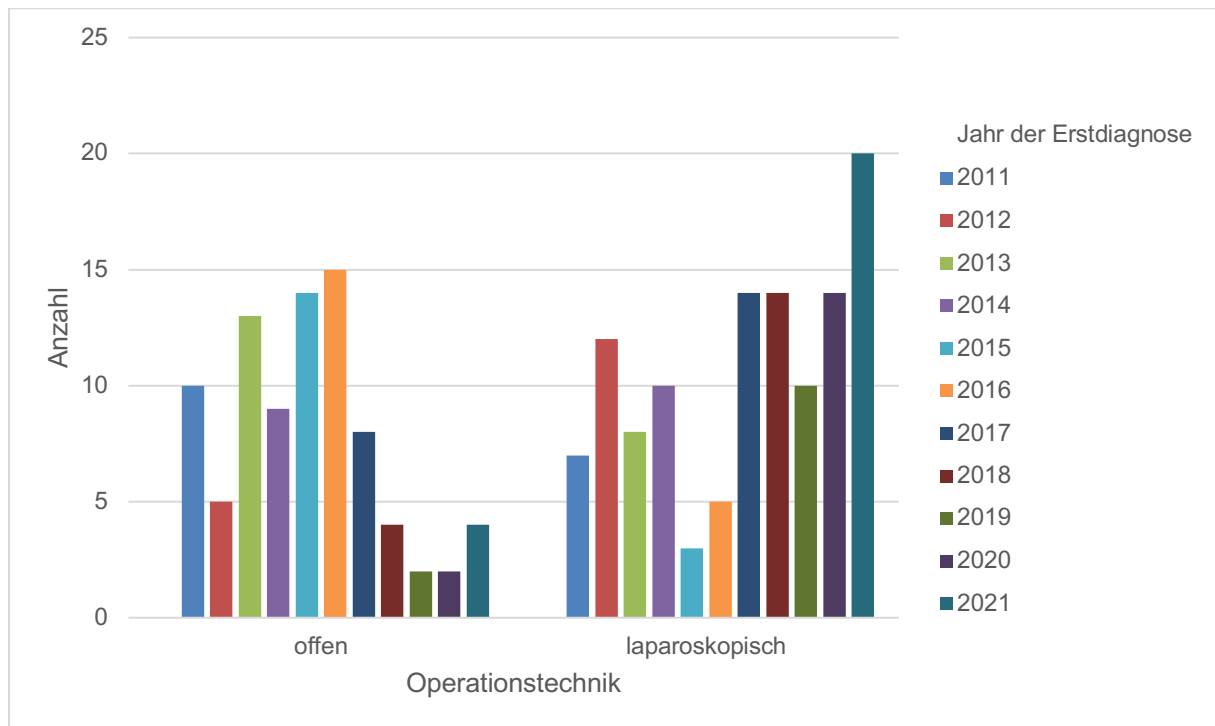


Abbildung 18 gibt die Verteilung der Fallzahlen am Klinikum Worms gGmbH der jeweiligen Operationstechnik pro Jahr des eingeschlossenen Beobachtungszeitraumes an. Hier wird deutlich, dass ab dem Jahr 2017 ein ersichtlich höherer Anteil der Operationen laparoskopisch durchgeführt wurde. Nach Recherche ist dies auf eine klinikinterne Strukturänderung zurückzuführen.

Tabelle 4: Übersicht der jährlichen Fallzahlen

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
offen	10	5	13	9	14	15	8	4	2	2	4
laparoskopisch	7	12	8	10	3	5	14	14	10	14	20
Gesamt	17	17	21	19	17	20	22	18	12	16	24

Anhand der Tabelle 4 lässt sich errechnen, dass im Mittel 18,5 Fälle pro Jahr am Klinikum Worms gGmbH innerhalb der Einschlusskriterien operativ behandelt wurden. Der Mittelwert der laparoskopischen Fälle liegt bei 10,6 Operationen pro Jahr, wobei dies von einer Fallzahl von drei im Jahr 2015 bis zu 20 Fällen im Jahr 2021 reicht. Bezüglich der offenen Operationsmethoden sind hier durchschnittlich jährlich 7,8 Endometriumkarzinome aufgezeigt

4 Ergebnisse

mit einer Abweichung von minimal zwei Fällen in den Jahren 2019 und 2020 und einem Maximum von 15 Operationen im Jahr 2016.

Tabelle 5: Alter bei Diagnosestellung

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Offen	86	69,47	14,33
Laparoskopisch	117	63,51	12,32
Gesamt	203	66,03	13,50

Tabelle 5 bezieht sich auf das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung. Im Gesamtkollektiv zeigte sich der Mittelwert bei einem Alter von 66,03 Lebensjahren (SD 13,5). In der Gruppe der offenen Operationsmethode lag der Mittelwert mit 69,47 (SD 14,33) Jahren ca. 6 Jahre über dem Durchschnitt des Alters der laparoskopisch operierten Patientinnen (Mittelwert: 63,51 (SD 12,32) Jahre). Im Sample der offenen Operationstechnik befand sich die jüngste Patientin im Alter von 24 Jahren, die älteste war 90 Jahre alt. Im laparoskopischen Arm belief sich die Spanne von minimal 29 Jahren bis zum Maximum von 91 Jahren.

Tabelle 6: Übersicht der absoluten Häufigkeiten pro Jahr nach histologischer T-Stadieneinteilung

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Σ
pT1a	10	8	12	9	9	9	11	13	9	10	17	117
pT1b	3	6	3	5	2	5	5	1	1	3	5	39
pT2	1	2	2	1	4	4	1	1	2	1	1	20
pT3a	2	0	2	2	1	1	4	2	0	1	1	16
pT3b	1	1	2	2	1	1	1	1	0	0	0	10
pT4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

Darüber hinaus wurde eine Analyse bezüglich des postoperativen histologischen TNM-Stadiums durchgeführt. Tabelle 6 führt die jährlichen Fallzahlen diesbezüglich auf. Hierbei zeigt sich, dass 117 Fälle, das heißt mehr als die Hälfte (57,6%) der Karzinome, im frühesten Stadium von pT1a diagnostiziert wurden. Weiterhin macht das Stadium von pT1b 39 Patientinnen aus, sodass sich insgesamt 156 Fälle im Stadium pT1 befanden, was einen Gesamtanteil von 76,8% ausmacht.

Bei 20 (9,85%) Patientinnen konnte ein Befall des Zervixstromas histologisch nachgewiesen werden, wodurch sie die Klassifizierung in pT2 erhielten.

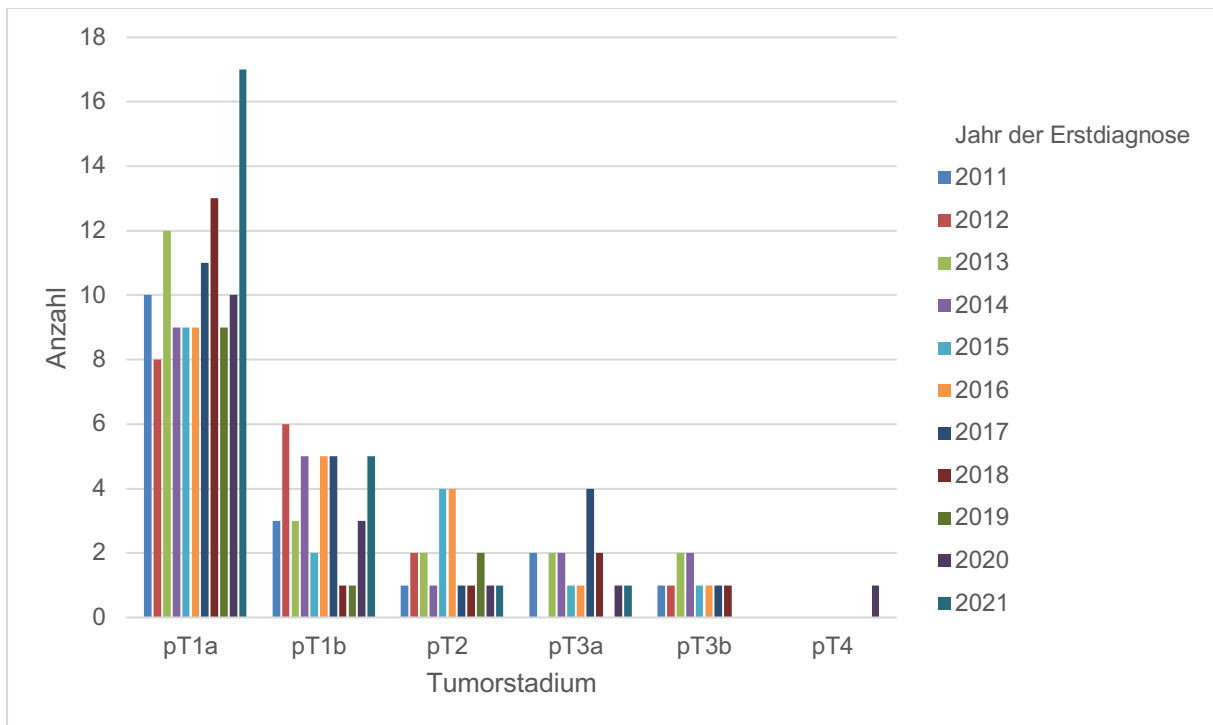
4 Ergebnisse

Bei insgesamt 36 Fällen lag ein Nachweis von Tumorzellen über die Organgrenze hinaus im Stadium pT3 vor, während 16 als ein pT3a eingruppiert wurden und 10 Fälle im Stadium pT3b vorlagen.

Lediglich bei einer Patientin wurde eine Infiltration umliegender Organe festgestellt und damit ein pT4 vergeben.

Die Verteilung wird nachfolgend noch einmal graphisch veranschaulicht in Abbildung 19 dargestellt.

Abbildung 19: absolute Häufigkeiten nach Jahr und Tumorstadium



4 Ergebnisse

Tabelle 7: absolute und relative Häufigkeiten nach Einteilung des Differenzierungsgrades

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Grading	G1	n	22	58	80
		Prozent	25,6%	49,6%	39,4%
	G2	n	37	42	79
		Prozent	43,0%	35,9%	38,9%
	G3	n	27	17	44
		Prozent	31,4%	14,5%	21,7%
Gesamt	n	86	117	203	

Tabelle 7 führt die Häufigkeiten hinsichtlich der Einteilung nach den Differenzierungsgraden G1-G3 auf. Mehr als ein Drittel aller Endometriumkarzinome im vorliegenden Sample (159 aus 203, 78,3%) wurden histologisch als low grade (G1 und G2) eingestuft.

High grade Karzinome (G3) waren mit n=44 nachgewiesen, wobei hiervon 27 von 44 auf die Gruppe der offenen Operationstechnik entfallen.

In der Gruppe der G1-Tumore wurden mehr als doppelt so viele Patientinnen mittels laparoskopischer Technik operiert (58 vs. 22).

Tabelle 8: Vorliegen einer Fernmetastasierung bei Diagnosestellung

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Metastasierung	M0	n	70	108	178
		Prozent	81,4%	92,3%	87,7%
	MX	n	8	9	17
		Prozent	9,3%	7,7%	8,4%
	M1	n	8	0	8
		Prozent	9,3%	0%	3,9%
Gesamt	n	86	117	203	

Durch bildgebende Verfahren oder durch das intraoperative Staging ggf. mit histologischer Sicherung wurde das Vorliegen einer Fernmetastasierung ermittelt. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse für das untersuchte Kollektiv. Eine Metastasierung (M1) konnte in 8 der 203 Fälle (3,9%) zum Zeitpunkt der operativen Intervention nachgewiesen werden, die ausschließlich bei Patientinnen mit durchgeführter Laparotomie vorlagen und somit innerhalb dieser Gruppe 9,3% metastasiert waren. Weiterhin zu erwähnen ist, dass jedoch bei 17 Patientinnen keine diesbezügliche Diagnostik veranlasst wurde.

4 Ergebnisse

Tabelle 9: Übersicht der Häufigkeiten einer OP-Erweiterung

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
OP- Erweiterung	nein	n	53	107	160
		Prozent	61,6%	91,5%	78,8%
	ja	n	33	10	43
		Prozent	38,4%	8,5%	21,2%
Gesamt		n	86	117	203

Wie in Tabelle 9 aufgeführt war in 43 der 203 Fällen, also bei 21,2%, eine Erweiterung über die Hysterektomie und Salpingo(ovar)ektomie beidseits notwendig. Dies betraf vorwiegend die Gruppe der offenen Operationsmethode mit insgesamt 33 Fällen und in 38,4% innerhalb der Gruppe, wohingegen lediglich bei 10 der 117 laparoskopischen Operationen eine Erweiterung durchgeführt wurde.

Tabelle 10: Übersicht der Häufigkeiten der Lymphknotenentfernung

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
LNE	nein	n	52	88	140
		Prozent	60,5%	75,2%	69,0%
	ja	n	34	29	63
		Prozent	39,5%	25,8%	31,0%
Gesamt		n	86	117	203

Eine Indikation und Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten bestand bei 31% des vorliegenden Kollektivs, also bei einer absoluten Häufigkeit von n=63, was in der Tabelle 10 dargestellt wird. Dabei war im Rahmen der Laparotomie in n=34 Fällen eine Lymphonodektomie notwendig, was innerhalb der Gruppe eine relative Häufigkeit von 39,5% ausmachte. Mit 29 der 117 laparoskopisch durchgeführten Operationen betraf dies gruppenspezifisch mit einer relativen Häufigkeit von 24,8% ca. ein Viertel der Patientinnen.

4 Ergebnisse

Tabelle 11: Ergebnisse histopathologische Untersuchung auf Metastasierung bei LNE

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Histologie LK	pN0	n	29	28	57
		Prozent	33,7%	23,9%	28,1%
	pN1	n	5	1	6
		Prozent	5,8%	0,9%	3,0%
	pNX	n	52	88	140
		Prozent	60,5%	75,2%	69,0%
Gesamt		n	86	117	203

Betrachtet man anschließend die histologische Auswertung der Präparate der Lymphonodektomie konnte insgesamt in sechs der Fälle ein Befall durch das diagnostizierte Endometriumkarzinom nachgewiesen werden, was eine relative Häufigkeit von 3% ergibt (siehe Tabelle 11). Hiervon verteilen sich fünf der Ereignisse auf Patientinnen, die mittels offener Operationsmethode behandelt wurden (5,8% innerhalb der Gruppe). Lediglich einmalig mit einem gruppenspezifischen Anteil von 0,9% lag ein pN1-Status in der Gruppe der minimal-invasiven Operation vor.

Bei gegebener Indikation zur systematischen LNE lag somit bei 9,5% der Patientinnen eine nachgewiesene Metastasierung der Lymphknoten vor.

Tabelle 12: Übersicht der Stadieneinteilung nach FIGO-Kriterien

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt	
FIGO-Stadium	IA	n	32	85	117	
		Prozent	37,2%	72,6%	57,6%	
	IB	n	15	19	34	
		Prozent	17,4%	16,2%	16,7%	
	II	n	9	8	17	
		Prozent	10,5%	6,8%	8,4%	
	III	n	21	5	26	
		Prozent	24,4%	4,3%	12,8%	
	IV	n	9	0	9	
		Prozent	10,5%	0,0%	4,4%	
	Gesamt		n	86	117	203

In Tabelle 12 kommt die Häufigkeitsverteilung nach Einteilung der FIGO-Stadien zur Darstellung. Bei über der Hälfte der Patientinnen (57,6%) konnte die Diagnose des Corpuskarzinoms im frühestmöglichen Stadium FIGO IA gestellt werden, wovon 85 Fälle auf

4 Ergebnisse

die Gruppierung des laparoskopischen Verfahrens entfielen, was gruppenspezifisch eine relative Häufigkeit von 72,6% bedeutete. Auch im Bereich der mittels Laparotomie operierten Patientinnen machte dieses Stadium den größten Anteil mit einer allerdings deutlich geringeren relativen Häufigkeit von 37,2% (32 von 86 Patientinnen) aus.

Innerhalb des Stadiums IB mit einem Nachweis einer Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums jedoch ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall nach erfolgter LNE wurden 34 Patientinnen erfasst mit einer Verteilung von n=15 der offenen Technik sowie n=19 der minimal-invasiven OP-Methode.

Insgesamt gehörten somit 74,3% aller Fälle der Eingruppierung des FIGO-Stadiums I an, was eine Beschränkung des Karzinoms innerhalb der Organgrenzen nachweist. Bezüglich der Laparoskopien stellte dies sogar einen spezifischen Anteil von 88,8% dar.

FIGO II war mit einer absoluten Häufigkeit von n=17 klassifiziert.

Es wird deutlich, dass die fortgeschrittenen Tumorstadien vornehmlich in der Gruppe der offenen Operationsmethode abgebildet sind. Im Stadium FIGO III waren insgesamt 26 der Patientinnen eingruppiert, wobei 21 dieser Fälle eine Laparotomie erhielten, was gruppenspezifisch fast ein Viertel ausmachte (24,4%).

Die insgesamt neun aufgetretenen Karzinome im FIGO-Stadium IV beziehen sich ausschließlich auf die Gruppe der Laparotomie, wobei acht Situationen einer Fernmetastasierung vorlagen.

Tabelle 13: Häufigkeiten des Auftretens eines Rezidivs

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Rezidiv	nein	n	76	107	183
		Prozent	88,4%	91,5%	90,1%
	ja	n	10	10	20
		Prozent	11,6%	8,5%	9,9%
Gesamt		n	86	117	203

Tabelle 13 beinhaltet die aufgetretenen Häufigkeiten eines Lokalrezidivs. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit wurde in 20 der 203 Fälle ein lokales Wiederauftreten einer Tumorformation beobachtet. Dies zeigt ein relatives Risiko von 9,9% an. Dabei verteilen sich die aufgetretenen Ereignisse eines Rezidivs mit gleicher absoluter Häufigkeit von n=10 gleichmäßig auf die beiden Interventionsgruppen, jedoch unterscheidet sich der relative Anteil von 11,6% in der Gruppe der offenen Operationsmethode zu dem der Laparoskopie (8,5%).

4 Ergebnisse

Tabelle 14: Häufigkeiten des Auftretens eines Progresses

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Progress	nein	n	69	105	174
		Prozent	80,2%	89,7%	85,7%
	ja	n	17	12	29
		Prozent	19,8%	10,3%	14,3%
Gesamt		n	86	117	203

Das Ereignis eines Progresses der malignen Erkrankung wurde bei insgesamt 29 der 203 Patientinnen dokumentiert, was, wie in Tabelle 14 aufgeführt, anteilig 14,3% der Gesamtpopulation ausmacht. Es waren mit 17 Fällen mehr Progresse in der Gruppe der Laparotomie vorliegend, sodass hier ca. ein Fünftel betroffen war. Dem gegenüber haben sich im Bereich der primär laparoskopisch operierten Endometriumkarzinome mit einer Anzahl von n=12 10,3% progredient gezeigt.

Tabelle 15: Eintreten des Ereignisses Tod

			Offen	Laparoskopisch	Gesamt
Tod	nein	n	68	106	174
		Prozent	79,1%	90,6%	85,7%
	ja	n	18	11	29
		Prozent	20,9%	9,4%	14,3%
Gesamt		n	86	117	203

Nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 21 Monaten zum Zeitpunkt einschließlich September 2023 waren nachweislich 29 der eingeschlossenen 203 Patientinnen verstorben, was einen Anteil von 14,3% des Kollektivs darstellt (siehe Tabelle 15). Das Gesamtüberleben des Samples liegt somit bei 85,7%. Hierbei verteilen sich n=18 der Todesfälle auf Patientinnen, die sich einer Laparotomie unterzogen haben, was einen relativen Anteil von 20,9% innerhalb der Untergruppe aufzeigt. 11 der 117 Patientinnen der Gruppe der laparoskopischen Intervention verstarben, sodass die relative Häufigkeit hier bei 9,4% niedriger liegt.

4.2 Eventfreies Überleben

Im Anschluss der Ermittlung der deskriptiven Statistik erfolgte die Analyse des eventfreien Überlebens im Vergleich der kategorialen Variable der Operationstechnik.

Eine Zensur bedeutet, dass im betrachteten Zeitraum das untersuchte Event nicht eingetreten ist, sodass eine Schätzung auf den maximalen Beobachtungszeitraum begrenzt wurde.

4.2.1 Rezidivfreies Überleben

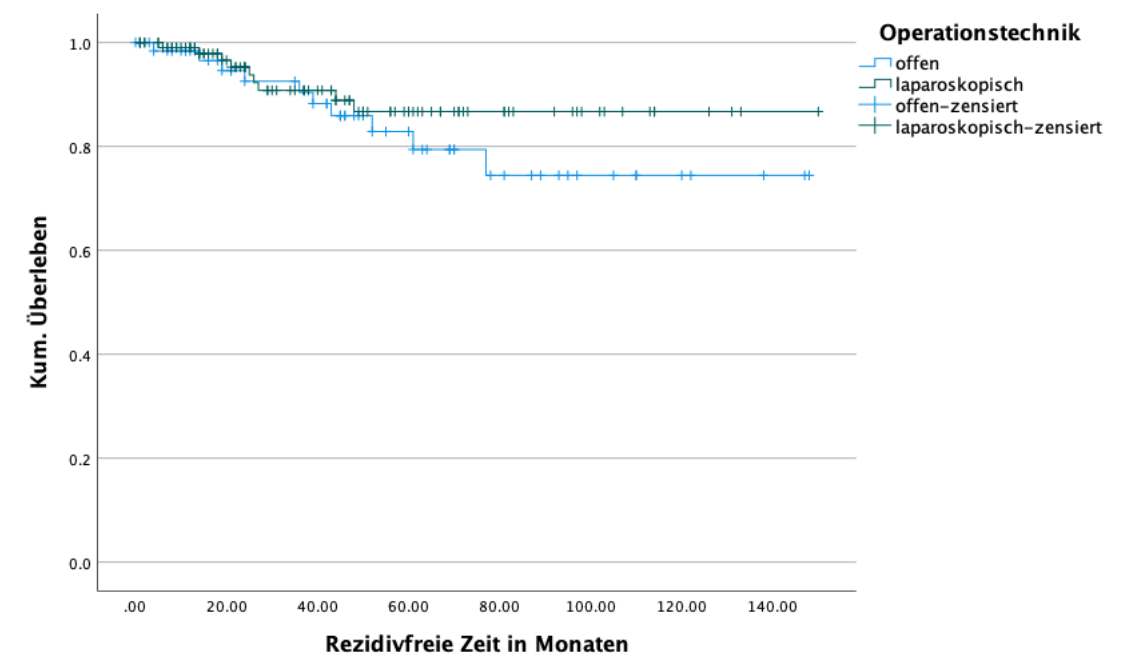
Tabelle 16: Mittelwerte für das rezidivfreie Überleben in Monaten

	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Offen	121,48	7,50	106,78	136,18
Laparoskopisch	133,83	5,10	123,84	143,83
Gesamt	128,79	4,54	119,89	137,70

Tabelle 16 führt die Mittelwerte der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in Monaten auf. So zeigt sich das Zeitfenster des eventfreien Überlebens aller Patientinnen ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums in der Gruppe der laparoskopischen Operationstechnik mit einem Mittelwert von 133,83 Monaten (95%-KI 123,84-143,83) länger gegenüber der offenen Operationsmethode (121,48 Monate mit einem 95%-KI von 106,78-136,18).

4 Ergebnisse

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des rezidivfreien Überlebens abhängig der OP-Technik



In der Kaplan-Meier-Kurve stellt sich dies durch einen flacheren Verlauf der laparoskopisch operierten Patientinnengruppe dar. Mit einem Ergebnis von $p=0,327$ im Log-Rank-Test liegt dieses unter dem Signifikanzniveau, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationstechnik bezüglich des rezidivfreien Überlebens besteht.

4.2.2 Gesamtüberleben

Insgesamt wurden nur 202 der 203 Fälle in die Datenverarbeitung der Überlebensanalyse einbezogen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Datensatz ein weiteres Event bezüglich des Todes aufgeführt ist, jedoch ein genauer Zeitpunkt diesbezüglich unbekannt ist. Daher ist eine Berechnung der Überlebenszeit in diesem Fall nicht möglich und es erfolgte der Ausschluss im Rahmen der Überlebenszeitanalyse.

4 Ergebnisse

Tabelle 17: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten

	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Offen	112,00	7,36	97,58	126,41
Laparoskopisch	128,91	6,47	116,23	141,58
Gesamt	122,50	4,90	112,90	132,10

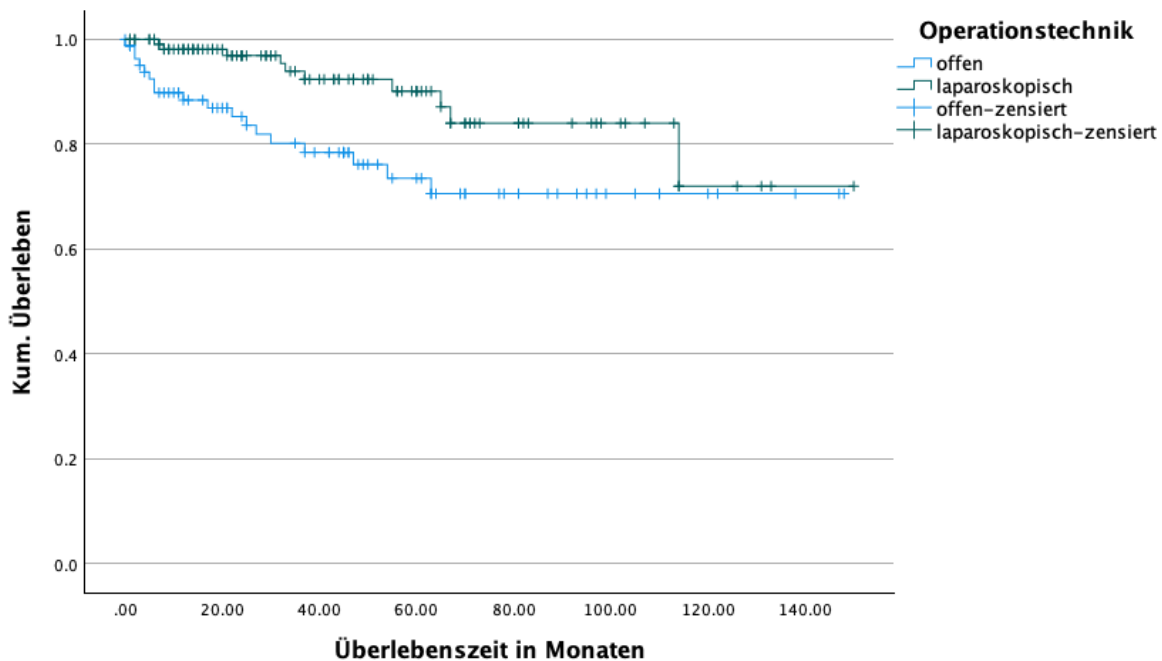
Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 17 zeigt eine Analyse der mittleren Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit der angewendeten Operationstechnik.

Die Überlebenszeit bezogen auf die Gesamtheit der Fälle beträgt im Mittel 122,5 (95%-KI 97,60-126,41) Monate auf den betrachteten Beobachtungszeitraum.

Die Gruppe der offenen Operationstechnik liegt mit einem Mittelwert von 112,0 Monaten (95%-KI 97,6-126,4) unter dem der laparoskopisch operierten Patientinnengruppe, die einen Wert von 128,9 (95%-KI 116,2-141,6) Monaten im Mittel aufweist.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens der Gesamtpopulation abhängig der OP-Technik



Die Analyse der Überlebenszeit im Hinblick auf die verschiedenen Operationstechniken unabhängig des vorliegenden Tumorstadiums bei Erstdiagnose ergibt einen darstellbaren Unterschied. Das laparoskopische Vorgehen weist über den Beobachtungszeitraum in der

4 Ergebnisse

Gegenüberstellung zur offenen Technik eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Bereits zu Beginn des Erfassungszeitraums beginnen sich die Kurven zu unterscheiden, was für einen in der zeitlichen Betrachtung früh auftretenden und anhaltenden Vorteil der laparoskopischen Methode spricht.

Mittels des Log-Rank-Tests wird überprüft, ob ein signifikanter Unterschied in den Überlebensverteilungen zwischen den oben genannten Operationstechniken vorliegt. Der errechnete Wert liegt mit $p=0,012$ unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Das bedeutet, dass der zuvor beschriebene Unterschied der beiden Gruppen unabhängig des vorliegenden Tumorstadiums statistisch signifikant ist.

Im Folgenden werden die Analysen in den jeweiligen FIGO-Stadien isoliert betrachtet.

Tabelle 18: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium IA

	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	n	Zensiert Prozent
Offen	32	7	25	78,1%
Laparoskopisch	84	3	81	96,4%
Gesamt	116	10	106	91,4%

Im frühesten klinischen Stadium FIGO IA wurden insgesamt 116 Fälle zur Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit eingeschlossen, wobei die Fallzahl der Gruppen (offene Operationsmethode mit 32 Fällen im Vergleich zum laparoskopischen Vorgehen mit 84 Patientinnen) einen wesentlichen Unterschied aufweist, wie in Tabelle 18 aufgeführt.

Umgekehrt liegt die Anzahl sowie der Anteil der Todesfälle bei den offen durchgeführten Operationen höher gegenüber der Vergleichsgruppe (7/32 vs. 3/84).

Tabelle 19: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO IA

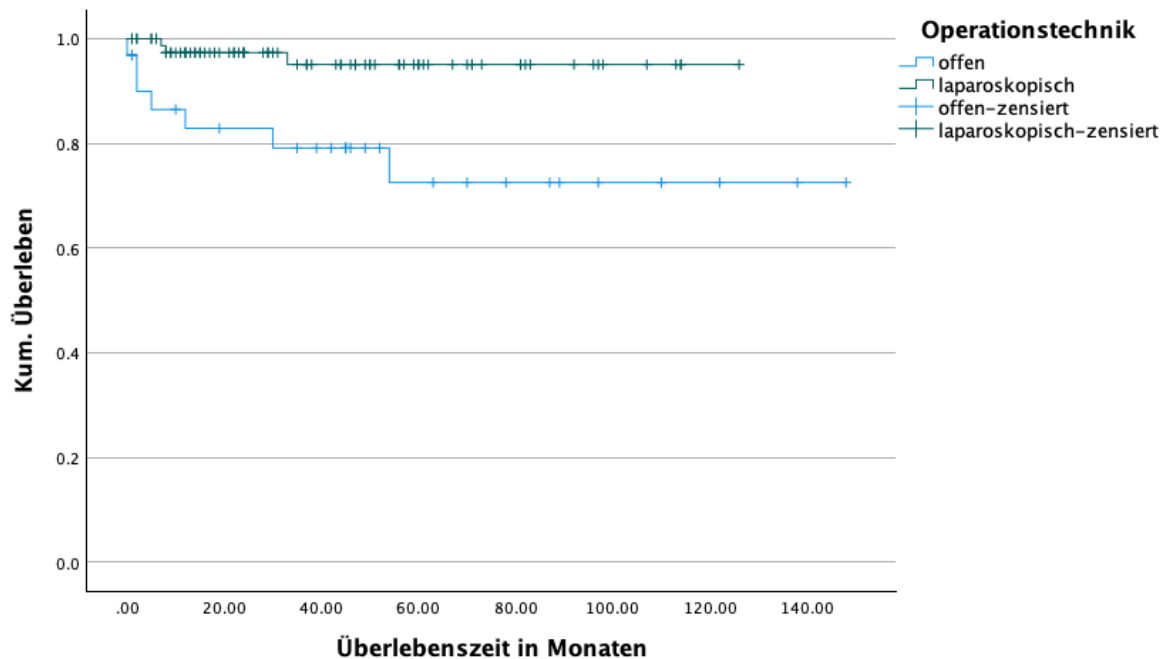
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Offen	112,78	11,62	90,00	135,56
Laparoskopisch	120,74	3,00	114,85	126,62
Gesamt	133,08	4,56	124,15	142,01

Tabelle 19 beinhaltet die Überlebenszeiten der Patientinnen, die in das klinische Stadium FIGO IA eingruppiert wurden. Die mittlere Überlebenszeit ist mit 120,7 (95%-KI 114,85-126,62)

4 Ergebnisse

Monaten bei Durchführung einer Laparoskopie gegenüber der offenen Methode mit 112,8 Monaten höher. Gleichzeitig zeigt sich das Konfidenzintervall bezüglich der offenen Operation breiter (90,0-135,56 Monate) und mit einem höheren Standardfehler von 11,6 angegeben, was auf eine höhere Unsicherheit aufgrund der kleineren Fallzahl hinweist.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO IA abhängig der OP-Technik



Die Überlebensfunktion in der Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf das FIGO-Stadium IA stellt visuell in Abbildung 22 für die offene Operationsmethode einen steileren Abfall der blauen Kurve dar, was die oben beschriebenen häufigeren Todesfälle widerspiegelt im Vergleich zur flachen grünen Darstellung der laparoskopisch durchgeführten Operation. Die Rate der Zensierung ist demnach in der Gruppe der minimal-invasiven Methode höher.

Der durchgeführte Log-Rank-Test für die selektierte Patientinnengruppe im FIGO-Stadium IA ergab ein signifikantes Ergebnis von $p = 0,003$, was den deskriptiven Unterschied der beiden Methoden auch statistisch bestätigt.

4 Ergebnisse

Tabelle 20: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium IB

	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			n	Prozent
Offen	15	1	14	93,3%
Laparoskopisch	19	4	15	78,9%
Gesamt	34	5	29	85,3%

Im Stadium IB befanden sich 34 der Patientinnen bei Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms (siehe Tabelle 20). Die Fälle verteilen sich mit 15 offen operierten Patientinnen, wovon ein Event des Todes im Verlauf auftrat. 4 der 19 laparoskopisch operierten Fälle verstarben im Beobachtungszeitraum.

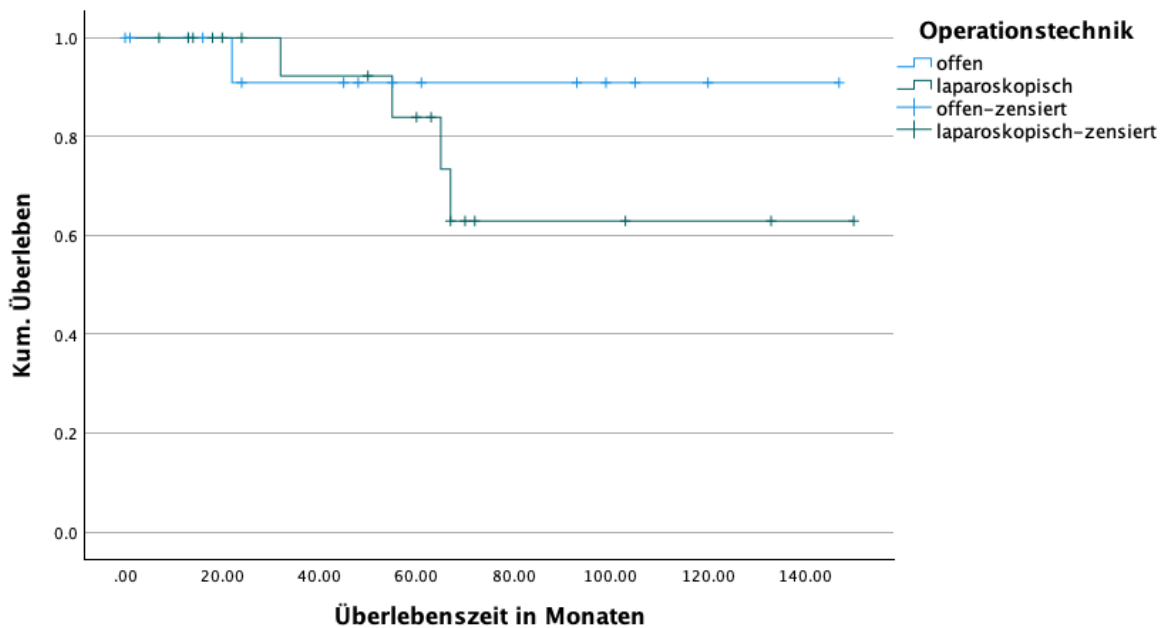
Tabelle 21: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO IB

	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Offen	135,64	10,84	114,40	156,87
Laparoskopisch	115,33	14,00	87,89	142,77
Gesamt	123,71	10,25	103,62	143,80

Die mittlere Überlebenszeit der Gruppe des FIGO-Stadiums IB (Tabelle 21) liegt bei der offenen Operationstechnik mit 135,6 Monaten höher gegenüber der laparoskopischen (115,3 Monate). Der Standardfehler ist in der Gruppe der Laparoskopie mit 14 über dem der Vergleichsgruppe mit 10,8, was sich in einem breiteren Konfidenzintervall widerspiegelt.

4 Ergebnisse

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO IB abhängig der OP-Technik



Die Analyse der Überlebenszeit als kumulatives Überleben stellt sich in der Kaplan-Meier-Kurve für das FIGO-Stadium IB in der Abbildung 23 mit einer tendenziell längeren Überlebenszeit in der Gruppe der offenen Operationstechnik durch einen flacheren Verlauf der Kurve dar.

Der Log-Rank-Test zur Gegenüberstellung der Überlebensverteilungen der beiden Gruppen ergab mit einem Wert von $p=0,344$ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 22: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO-Stadium II

	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	n	Zensiert Prozent
Offen	9	1	8	88,9%
Laparoskopisch	8	0	8	100,0%
Gesamt	17	1	16	94,1%

Eine Berechnung einer isolierten Statistik für das FIGO-Stadium II konnte durch das Programm SPSS nicht erfolgen, da in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patientinnen alle Fälle zensiert wurden, da kein Todesfall beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 22).

4 Ergebnisse

Tabelle 23: Datenverarbeitung der Fälle im FIGO Stadium III

	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	n	Zensiert Prozent
Offen	21	6	15	71,4%
Laparoskopisch	5	3	2	40,0%
Gesamt	26	9	17	65,4%

Im fortgeschrittenen FIGO-Stadium III steigt die Anzahl der per Laparotomie operierten Patientinnen mit insgesamt 21. Im Vergleich hierzu wurden fünf Patientinnen laparoskopisch behandelt, wie in Tabelle 23 aufgezeigt wird.

In der Gruppe der offenen Methode trat in 28,6% (6/21) das Ereignis des Todes ein, wohingegen drei von fünf der laparoskopisch operierten Probandinnen im Verlauf verstarben.

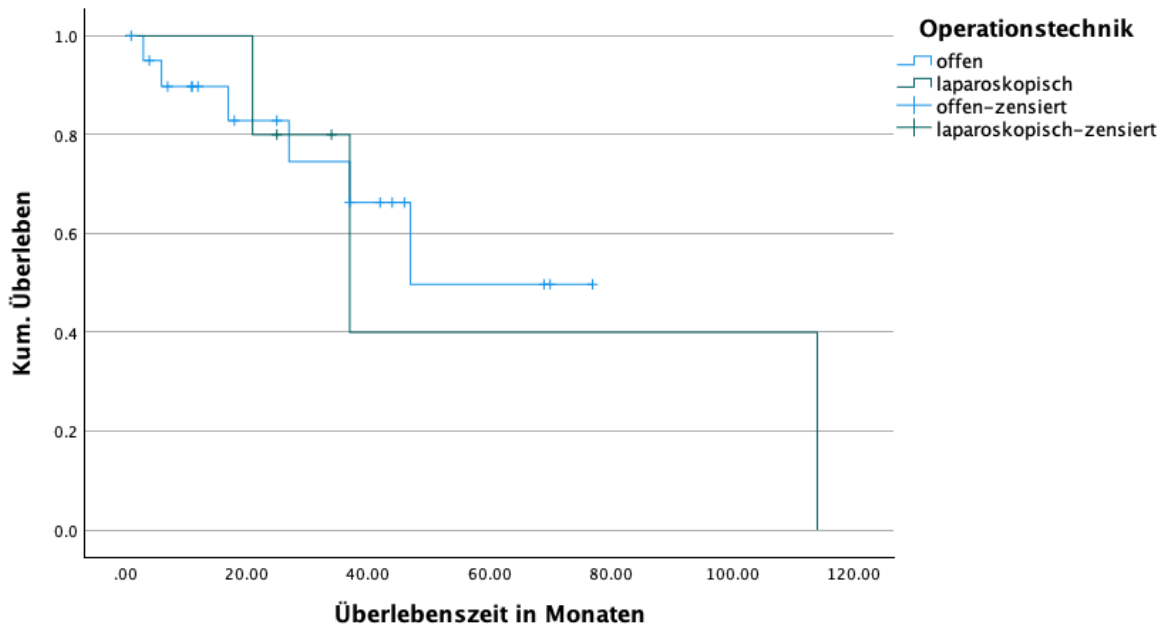
Tabelle 24: Mittelwerte für die Überlebenszeit in Monaten im Bezug auf FIGO III

	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Offen	52,99	7,55	38,19	67,79
Laparoskopisch	64,60	29,22	7,32	121,88
Gesamt	70,89	12,36	46,66	95,11

Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt in der Gruppe der laparoskopischen Methode mit 64,6 Monaten höher gegenüber der Vergleichsgruppe mit 52,99 Monaten (95%-KI 38,19-67,79) im Hinblick auf das FIGO-Stadium III (gemäß Tabelle 24). Jedoch ist unter Einbezug des Standardfehlers (29,22) und des breiten Konfidenzintervalls (95%-KI 7,32 – 121,88) eine statistische Unsicherheit gegeben.

4 Ergebnisse

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens bei FIGO III abhängig der OP-Technik



In der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 24 spiegeln sich die zuvor beschriebenen Zahlen der aufgetretenen Ereignisse im FIGO-Stadium III wider. Die Kurve der offenen Operationstechnik stellt sich flacher dar, was auf ein längeres Überleben schließen könnte.

Der Log-Rank-Test übersteigt mit einem Wert von $p=0,865$ das Signifikanzniveau, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit den vorliegenden Daten erzielt werden konnte.

Ein Vergleich für die Probandinnen im höchsten FIGO-Stadium IV ist mit den vorliegenden Erhebungen nicht möglich, da die entsprechenden Fälle aus dem Sample lediglich auf die Methode der offenen Operation entfallen.

Hier gab es drei Todesfälle bei insgesamt neun durchgeführten Behandlungen. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 44,8 Monate (95%-KI 23,6-65,9).

5 DISKUSSION

5.1 Patientinnen und Tumorcharakteristika

In der retrospektiven Analyse dieser Arbeit wurden 203 Fälle mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms eingeschlossen, die eine operative Therapie im Zeitraum von 2011 bis einschließlich 2021 am Klinikum Worms gGmbH erhielten.

Wie in der Literaturrecherche angegeben liegt das mittlere Alter bei Erstdiagnose bei 68 Jahren. (1) Das untersuchte Kollektiv dieser Arbeit zeigt mit einem Durchschnitt von 66 Jahren einen vergleichbaren Mittelwert.

In der Analyse von Coronado et al. (14) lag das durchschnittliche Alter der Patientinnen in der Gruppe der offenen Operationemethode vor Adjustierung per matched pairs im Mittel höher im Vergleich zum Kollektiv der minimal-invasiven Intervention. Damit einhergehend konnte hier ein höheres Tumorstadium sowie das Vorliegen von mehr Komorbiditäten gezeigt werden. Dies ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar. Im vorliegenden Kollektiv waren die Patientinnen, die durch eine Laparotomie operiert wurden, im Mittel 69,5 Jahre alt, wohingegen das Alter bei der laparoskopischen Methode durchschnittlich 63,5 Jahre betrug. Somit war der Alterdurchschnitt hier 6 Jahre jünger.

Jedoch sind mit einem steigenden Alter die Zunahme von Komorbiditäten und eine längere Rekonvaleszenz nach Interventionen vergesellschaftet, sodass auch hier eine Reduktion der perioperativen Morbidität sowie Komplikationen und Operationsdauer durch die Möglichkeit einer minimal-invasiven Methodik erstrebenswert ist.

Diesbezüglich haben Liu et al. speziell für das Kollektiv der Patientinnen ab 60 Jahren die Durchführbarkeit und Sicherheit der laparoskopischen Operationsmethode zur Therapie des Endometriumkarzinoms untersucht. In einer retrospektiven Analyse mit 211 eingeschlossenen Patientinnen konnte hier gezeigt werden, dass die laparoskopische Vorgehensweise eine sichere Alternative zum offenen Vorgehen bei vergleichbarer Rezidivrate darstellt. Insbesondere im Hinblick auf einen geringeren Blutverlust als auch auf eine verkürzte Hospitalisierung war die minimal-invasive Methode überlegen. (15)

Der Trend zur Bevorzugung der minimal-invasiven Technik zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit. Zu Beginn der Datenerhebung überwog noch die Anzahl der offenen Operationen (2011, 2013, 2015, 2016). Ab 2017 wurde am Klinikum Worms gGmbH konstant die Methode der Laparoskopie bevorzugt zur Therapie herangezogen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ab 2016/17 international und schließlich im April 2018 im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie die Empfehlung zur Anwendung der laparoskopischen Hysterektomie im Frühstadium des Endometriumkarzinoms festgelegt wurde, sofern keine Kontraindikationen bestehen. (16)

Darüber hinaus konnte am untersuchten Kollektiv aufgezeigt werden, dass der überwiegende Anteil der Endometriumkarzinome in einem niedrigen klinischen Stadium diagnostiziert wird. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen erhielt im frühestmöglichen Stadium die Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms. (FIGO IA: 57,6%). Die zweithäufigste Eingruppierung entfiel auf das FIGO-Stadium IB mit insgesamt 16,7% der Gesamtpopulation. Somit wurden insgesamt fast drei Viertel (74,3%) der Erstdiagnosen im Stadium I erkannt. Stubert et al. beschreiben ebenso eine Detektion der Erkrankung mit ca. 70% im T1-Stadium. (17)

Betrachtet man das Charakteristikum des Differenzierungsgrades zeigte die Kohorte eine günstige Häufigkeitsverteilung der low grade differenzierten Karzinome (G1: 39,4% > G2: 38,9% > G3: 21,7 %), was insgesamt einen positiven Einfluss auf eine Diagnose in einem frühen klinischen Stadium sowie auf die Prognose des Erkrankungsverlaufes nimmt.

Neubauer et al. konnten zeigen, dass ein niedriges histologisches Grading mit einem niedrigen Risiko für Lymphknotenmetastasen einhergeht (G1: 3%, G2: 1,9% verglichen mit G3: 18%).

Darüber hinaus spielte die Myometriuminfiltration eine Rolle zur Risikoeinschätzung für eine Lymphknotenbeteiligung. Während bei einer Infiltration beschränkt auf die innere Hälfte des Myometriums bei weniger als 5% der Patientinnen eine Lymphknotenbeteiligung vorlag, stieg der Wert bei einem Tumorstadium von pT1b auf 20% an. (18)

Einhergehend mit der hohen Detektionsrate im frühen Tumorstadium und dem häufigeren Vorliegen eines low-grade Karzinoms liegt auch im Kollektiv der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit des pN1-Status mit 6 aus 203 Patientinnen (3%) vergleichbar niedrig.

5.2 Daten bezüglich der Operationsmethode

Durch den retrospektiven Ansatz der Analyse konnte nicht ermittelt werden, auf welcher Grundlage die Indikation des operativen Vorgehens gestellt wurde. Aus dem klinischen Alltag heraus lässt sich jedoch festhalten, dass nach Vorliegen der genauen histologischen Eigenschaften, die nach Durchführung einer Abrasio am Gewebe analysiert werden, sowie abhängig der präoperativen Staginguntersuchungen zur Einschätzung des klinischen Stadiums die Entscheidung über das operative Verfahren im Konsens mit der Patientin unter Einbeziehung der Komorbiditäten getroffen wird. Für Patientinnen mit einem low grade Tumor sowie einem frühen FIGO-Stadium erfolgt in der Regel ein minimal-invasives Vorgehen. (1)

So wurden auch in der vorliegenden Arbeit im Stadium IA die Indikation der operativen Therapie deutlich häufiger zugunsten der minimal-invasiven Methode gestellt. Dies war bei 85 der 117 Patientinnen im Stadium IA, somit 72,6% der Untergruppierung, der Fall. Zusammen

mit dem FIGO-Stadium IB, bei welchem 19 der Patientinnen laparoskopisch operiert wurden (vs. 15 Laparotomien), entfallen somit über die Hälfte des Gesamtkollektivs (104 von 203 Patientinnen) auf die minimal-invasive Methode.

Dabei zeigte hier die Methode des roboterassistierten total laparoskopischen Vorgehens den größten Anteil (99 der 117 Laparoskopien).

Intraoperativ wird nach Entfernung der Gebärmutter das Präparat zur pathologischen Schnellschnittuntersuchung gegeben, um die Infiltrationstiefe festlegen zu können. Abhängig von der präoperativen Aufklärung über die Konsequenzen und der Zustimmung der Patientin wurde bei Tumoren im Stadium pT1b, also einer Infiltration über die Hälfte des Myometriums hinaus reichend, die Operation durch die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie in gleicher Sitzung ergänzt.

Insgesamt wurde im vorliegenden Kollektiv in 63 der 203 Fälle eine Lymphonodektomie durchgeführt. Ein etwas größerer Anteil mit 34 Patientinnen entfiel auf die Gruppe der offenen Operationsmethode, wovon in fünf Fällen ein histologischer Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte. Dem gegenüber stehen 29 laparoskopisch durchgeführte LNE, wovon einmalig eine Metastasierung des Lymphknotens vorlag.

Eine Cochrane-Datenbank-Analyse durch Frost et. al von 2017 ergab keine Verbesserung hinsichtlich des Risikos eines Rezidivs oder des Überlebens durch die Durchführung einer Lymphonodektomie, sofern ein FIGO-Stadium I vermutet wird. Entsprechend ist das Risiko für eine mögliche Unterschätzung einer lymphogenen Metastasierung sehr gering. (19)

Die Notwendigkeit einer Erweiterung der Operation war in 43 der Fälle des Gesamtkollektivs notwendig. Der größere Anteil mit 33 Fällen konnte der Gruppe der Laparotomie zugeordnet werden, wohingegen nur zehn der 117 laparoskopischen Operationen ausgedehnt wurden.

Die Kohorte der minimal-invasiv therapierten Patientinnen wies einen größeren Anteil an früheren Tumorstadien vor, worauf der geringere Anteil notwendiger Erweiterungen der Operation zurückzuführen ist.

5.3 Eventfreies Überleben

Im Allgemeinen geht die minimal-invasive Operationsmethode mit einem geringeren Auftreten von perioperativen Risiken sowie postoperativ mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer und niedrigerem Schmerzmittelbedarf einher. (6) Jedoch muss im onkologischen Setting darüber hinaus eine ausreichende Sicherheit bezüglich des eventfreien Überlebens sichergestellt sein, um ein minimal-invasives Vorgehen bevorzugt anzuwenden.

In der vorliegenden Kohorte konnte gezeigt werden, dass sowohl bezogen auf die Gesamtpopulation ($p=0,012$) als auch auf die Gruppe im FIGO-Stadium IA ($p=0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit zugunsten der laparoskopischen Operationsmethode vorlag.

In den weiteren Unterteilungen konnte bezüglich des Überlebens keine Signifikanz erreicht werden, was auf eine geringere Fallzahl zurückzuführen ist.

Auch in der Untersuchung bezüglich eines rezidivfreien Überlebens zeigte sich der Trend zugunsten der minimal-invasiven Methode, jedoch konnte hier kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Im Rahmen der Phase-III-Studie LACC von Ramirez et al. konnte gezeigt werden, dass bezüglich des frühen Zervixkarzinoms die minimal-invasive operative Strategie ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines Rezidivs sowie des Todes zur Folge hatte. Daher untersuchten Coronado et al. durch eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie, ob auch im Bezug auf das frühe Endometriumkarzinom ein Einfluss durch das operative Vorgehen auf das Überleben zu beobachten ist. Diesbezüglich wurde auf Grundlage der LAP2-Studie bereits die klassische Laparoskopie sowie das robotergestützte Verfahren als Goldstandard der operativen Therapie bei Uteruskarzinomen festgelegt. Um einem Bias vorzubeugen, wendeten Coronado et al. das Verfahren des „matched pairs model“ im Bezug auf das Alter, auf den BMI, auf den histologischen Typ und auf das Grading sowie bezüglich des Tumorstadiums an. Hiernach konnten 399 Paare, also 798 Patientinnen eingeschlossen werden.

Nach Adjustierung durch die Paarung der Patientinnen konnte bezüglich des onkologischen Outcomes, also des progressionsfreien oder insgesamten Überlebens, kein Unterschied abhängig des operativen Vorgehens festgestellt werden. In Betrachtung des perioperativen Managements war jedoch eine signifikante Reduktion hinsichtlich einer schnelleren Erholung, geringeren intra- und perioperativen Komplikationen sowie der Dauer der Hospitalisierung zugunsten der minimal-invasiven Operationstechnik ersichtlich. (14)

Auch Renaud et al. konnten in einer retrospektiven Untersuchung feststellen, dass insbesondere im frühen Stadium des Endometriumkarzinoms keine Einschränkung des onkologischen Outcomes der Patientinnen besteht. Es wurden hier 735 Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren eingeschlossen, wovon hauptsächlich eine roboterassistierte minimal-invasive Technik (42%) der Laparotomie (35%) gegenübergestellt wurde. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens auch im Kollektiv der älteren Patientinnen über 70 Lebensjahre konnte ein signifikanter Benefit zugunsten der rTLH gezeigt werden. (20)

Eine von Natarajan et al. durchgeführte Metaanalyse publiziert im Jahr 2024 konnte diese Ergebnisse bestärken bei gleichzeitiger Reduktion von operationsassoziierten Komplikationen. (21)

Galaal et al. veröffentlichten 2018 eine Metaanalyse, die neun große randomisiert kontrollierte Studien zum Vergleich des operativen Managements bei frühem Endometriumkarzinom einschloss. Sechs der Studien mit 3993 Probanden fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen der Laparoskopie vs. Laparotomie. Auch das rezidivfreie Überleben ergab bei 5 der eingeschlossenen Studien keinen signifikanten Unterschied. Jedoch wurde hierbei die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz auf niedrig bis moderat eingestuft, da ein unklares Risiko bezüglich des Bias und eine Ungenauigkeit der Effektschätzung besteht. (22)

Weiterhin He et al. konnten in einer 2013 publizierten Metaanalyse bezogen auf 9 herangezogene, randomisiert kontrollierte Studien nachweisen, dass im Vergleich zwischen einer laparoskopisch durchgeführten Operation vs. Laparotomie bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das 3-Jahres-Überleben bzw. auf das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben bestand. (23) In Anbetracht der aufgeführten Studien sowie Metaanalysen ist insgesamt von einer bewiesenen onkologischen Sicherheit der Anwendung einer minimal-invasiven operativen Methode auszugehen.

Die Zuhilfenahme eines Uterusmanipulators bei laparoskopischen Techniken zeigt im Hinblick auf das disease-free-survival oder das Auftreten eines Rezidivs kontroverse Diskussionen. Etwa die Hälfte der Patientinnen der vorliegenden Kohorte wurde mittels TLH bzw. rTLH operativ behandelt und damit unter Einsatz eines Uterusmanipulators. Hierbei fiel die Analyse des rezidivfreien Überlebens eher zum Vorteil der minimal-invasiven Operationstechnik aus, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Padilla-Iserte et al. untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Analyse die onkologische Sicherheit der Verwendung eines Uterusmanipulators bei minimal-invasiver operativer Therapie im frühen Stadium des Endometriumkarzinoms. Insgesamt 2661 Patientinnen aus 15 Zentren konnten eingeschlossen werden, wovon 1756 mit bzw. 905 ohne Benutzung eines Uterusmanipulators operiert wurden. Nach Adjustierung hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte (Grading, Histologie, Invasion bzw. FIGO-Stadium sowie der adjuvanten Therapie) zeigte sich eine höhere Rezidivrate (11,9% vs. 7,4%, $p < 0.001$) sowie ein niedrigeres krankheitsfreies Überleben zu Ungunsten der Verwendung des Manipulators. In der Betrachtung der höhergradigen Erkrankungen im FIGO-Stadium III konnte kein Unterschied im Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nachgewiesen werden. Auch das Rezidivmuster war ohne Hinweis auf einen Unterschied. (10)

Juhasz-Boess et al. sehen die Schwäche der Studie im retrospektiven Design. Eine Standardisierung des chirurgischen Stagings und der damit verbundenen Entscheidung zur adjuvanten Therapie konnte nicht berücksichtigt werden, ebenso die pathologische Bewertung

der Lymphangiainvasion, die einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nimmt. (24)

Bei insgesamt niedrigem Risiko des Auftretens eines Rezidivs bei Endometriumkarzinom (13% Gesamtrisiko, <3% bezüglich der frühen Endometriumkarzinome) ist der Einschluss einer hohen Stichprobengröße notwendig, um signifikante Unterschiede aufzeigen zu können. (24) In einer Metanalyse von Yuan et al. wurden insgesamt 30 Studien mit insgesamt 13446 Patientinnen betrachtet. Hier war kein Einfluss der Prognose durch die Verwendung eines Uterusmanipulators gesehen worden. (25)

5.4 Einschränkungen und Stärken der Studie

Die Limitierung der vorliegenden Analyse liegt im retrospektiven Design. Dadurch konnte vorab keine konkrete Auswahl zu betrachtender Faktoren getroffen und eine anschließende gewissenhafte Erhebung der Daten gewährleistet werden. Somit konnte der Einfluss verschiedener Einflussfaktoren wie bspw. Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten aufgrund lückenhafter Daten nicht geprüft werden. Darüber hinaus fand kein aktives Follow Up statt, sodass Events nur berücksichtigt werden konnten, sofern diese in den verwendeten Datenbanken dokumentiert wurden. Ebenso fand die teilweise durchgeführte adjuvante Therapie keine Berücksichtigung in der Auswertung, die aber einen möglichen Einfluss auf die eventfreie Zeit bzw. das Gesamtüberleben nimmt.

Mit einer absoluten Fallzahl von insgesamt N=203 Patientinnen liegt eine geringe Stichprobengröße vor, die sich auf alle Tumorstadien verteilt. Dies ging gleichzeitig mit einer geringen Anzahl des Auftretens von Events einher und erschwerte die Detektion von Unterschieden nach Unterteilung in die jeweiligen Untergruppen. Insbesondere ab dem klinischen FIGO-Stadium IB war keine statistische Signifikanz mehr in der Betrachtung der Überlebenschancen zu erreichen.

Es konnte gezeigt werden, dass im vorliegenden Sample die offene Operationsmethode mit einem höheren Tumorstadium einhergeht, was unabhängig des operativen Vorgehens bereits mit einer schlechteren Prognose bzw. mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs oder eines Progresses einhergeht. Somit ist ein direkter Vergleich der minimal-invasiven mit der offenen Operationstechnik aufgrund der Heterogenität der Gruppen eingeschränkt.

Durch die neue Klassifizierung des Endometriumkarzinoms liegt der Fokus der Risikostratifizierung nun mit großem Anteil auf der molekularbiologischen und

immunhistochemischen Klassifizierung. Es ist anzumerken, dass dies in den vorliegenden Daten noch keine Berücksichtigung findet.

Aufgrund des mono-zentrischen, retrospektiven Studiendesigns ist eine Generalisierung der Ergebnisse nicht möglich. Es soll noch einmal betont werden, dass es sich um eine Beschreibung des Samplings speziell am Klinikum Worms gGmbH handelt und anhand der Fallzahl sowie der Inhomogenität der Gruppen in der retrospektiven Betrachtung keine sichere Aussage getroffen werden kann, ob allein die Operationsmethode einen Einfluss auf das Eintreten eines Events bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass in der Tumorkonferenz alle Fälle entsprechend den Leitlinienempfehlungen weiterbehandelt bzw. beobachtet und nachgesorgt wurden, sind Aussagen zur Bedeutung der Operationsmethode bei Adjustierung nach dem FIGO-Stadium doch möglich.

Sowohl im Bezug auf die Gesamtpopulation als auch im Spezifischen in der Gruppe des FIGO-Stadium IA war ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die laparoskopisch operierten Patientinnen nachweisbar.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die operative Behandlung des Endometriumkarzinoms spielt eine zentrale Rolle in der Therapie, insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung. In den letzten Jahren hat sich die laparoskopische Chirurgie als effektive Alternative bzw. als Empfehlung im frühen Krankheitsstadium etabliert.

Das minimal-invasive Vorgehen bietet einige Vorteile, darunter geringere postoperative Schmerzen, kürzere Krankenhausaufenthalte und eine schnellere Regeneration.

Das Ziel der Arbeit war es, die Operationsmethoden der Laparotomie mit der minimal-invasiven Methode einer laparoskopischen Vorgehensweise bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms hinsichtlich des Verlaufs zu vergleichen. Hierzu wurden retrospektiv 203 Fälle im Zeitraum von 2011 bis 2021 herangezogen, die im Klinikum Worms gGmbH behandelt wurden. Nach Auswertung der untersuchten Kohorte scheint die minimal-invasive operative Methode ein onkologisch sicheres Vorgehen zu sein und zeigte sowohl in der Gesamtkohorte als auch im FIGO-Stadium IA einen signifikanten Überlebensvorteil.

Dabei ist die präoperative Untersuchung zur Bestimmung des Stadiums sowie die Berücksichtigung des Allgemeinzustandes bzw. der Nebendiagnosen der Patientinnen essentiell zur Indikationsstellung der operativen Methode.

Für Patientinnen mit frühen Endometriumkarzinomen scheint nach entsprechender Aufklärung die Laparotomie nicht länger erforderlich zu sein, ohne das onkologische Outcome zu gefährden und gleichzeitig das periooperative Outcome der Patientinnen im Hinblick auf die Hospitalisierungszeit sowie Morbidität zu verbessern.

Im Rahmen der neuen Leitlinie wird die Therapie zusätzlich anhand der molekularen Subtypen aufgrund deren Einfluss auf die Risikostratifizierung abgeleitet. Diese Unterscheidung findet keine Berücksichtigung in der vorliegenden Arbeit.

Die minimal-invasive operative Therapie zeigt in dieser Analyse vor allem im Hinblick auf das Frühstadium des Endometriumkarzinoms eine Relevanz, sodass durch eine prospektive Datenerhebung zum Vergleich der operativen Methoden innerhalb dieser Gruppe ein genaueres Ergebnis erzielt werden könnte.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*, 2022. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
2. Emma J Crosbie, Sarah J Kitson, Jessica N McAlpine, Asima Mukhopadhyay, Melanie E Powell, Naveena Singh. Endometrial cancer. *The Lancet*. April 2022, 399, S. 1412-1428.
3. Gebauer, Gerhard. Neue Perspektiven in der Therapie des Endometriumkarzinoms. *Frauenarzt*. 2024, 03/2024.
4. Krebsregister Rheinland-Pfalz, <https://www.krebsregister-rlp.de/>., abgerufen am 15. Februar 2024.
5. Schröter, Victoria. *Onkologisches Outcome von Patientinnen mit (low risk) Endometriumkarzinom nach Laparotomie vs. Minimalinvasiver Hysterektomie – eine retrospektive Analyse*. 2020.
6. Methner, Rebecca Patricia. Vergleich verschiedener Hysterektomieformen hinsichtlich des peri- und postoperativen Verlaufs sowie der Patientenzufriedenheit. Traunstein, 2022.
7. DKG Krebsgesellschaft, <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>., abgerufen am 12. 07 2023
8. DocCheck Flexikon, lexikon.doccheck.com/de/FIGO-Klassifikation.., abgerufen am 12. 07 2023
9. Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010, 27(4):215-225.
10. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2. 2021, 224(1):65.e1–65.e11.
11. DocCheck Flexikon, <https://flexikon.doccheck.com/de/Rezidiv.>., abgerufen am 11.04.2024
12. DocCheck Flexikon, <https://flexikon.doccheck.com/de/Progredienz.>., abgerufen am 21.03.2024
13. Kundt G, Krentz H, Glass Ä. Epidemiologie und Medizinische Biometrie Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben Aachen. s.l. : Shaker Verlag, 2014.
14. Coronado, P.J., et al. Survival Analysis in Endometrial Carcinomas by Type of Surgical Approach: A Matched-Pair Study. *Cancers*. February 2022.

15. Liu, Song-Ping,, et al. Laparoscopic surgery for endometrial cancer in aged patients: Experience from a tertiary referral center in Eastern China. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017, 13(5):p 761-766.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL. [Online] April 2018., [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/.](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/), abgerufen am 06.06.2025
17. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016, 76(02): 170-175.
18. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. s.l. : Int J Surg Oncol, 2011. Bd. 2011:814649.
19. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. s.l. : Cochrane Database Syst Rev. 10:CD007585, 2017. Bd. 10:CD007585.
20. Renaud MC, Sebastianelli A, Grégoire J, Plante M. Five-Year Experience in the Surgical Treatment of Endometrial Cancer: Comparing Laparotomy with Robotic and Minimally Invasive Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022, 44(1):21-27.
21. Natarajan P, Delanerolle G, Dobson L, Xu C, Zeng Y, Yu X, Marston K, Phan T, Choi F, Barzilova V, Powell SG, Wyatt J, Taylor S, Shi JQ, Hapangama DK. Surgical Treatment for Endometrial Cancer, Hysterectomy Performed via Minimally Invasive Routes Compared with Open Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024, 13;16(10):1860.
22. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. . Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 31;10(10)
23. He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. *Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review*. J Minim Invasive Gynecol. 2013 20(4):413-23.
24. Juhasz-Boess, Ingolf und Molnar, Patrick. Endometriumkarzinom: Wie Uterusmanipulatoren das Outcome der minimal-invasiven Chirurgie beeinflussen. *Kompass Onkologie*. 2021, 8.
25. Yuan Y, Tan Q, Chen Y, Zhu K, Pan B, Liu B, Ren C, Li G, Chen C, Zhao C. Different surgical methods of hysterectomy for the management of endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2025, 15;14:1524991.
26. Ramirez PT, Frumovitz M. Laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: an established benefit no longer in question. *Minim Invasive Gynecol*. 2013 Jul-Aug;20(4):401-3.
27. Domröse, Christian und Mallmann, Peter. Springer Medizin. [Online] 15. 12 2023., https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/dgim-innere-medicin/endometriumkarzinom?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_522., abgerufen am 14.04.2024

28. Vardar MA, Gulec UK, Guzel AB, Gumurdulu D, Khatib G, Seydaoglu G. Laparoscopic surgery for low, intermediate and high-risk endometrial cancer. . s.l. : J Gynecol Oncol., 2019. 30(2):e24.
29. Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol.* 2001, 32(6):569-577.
30. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005, 366(9484):491-505.
31. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas.* 2009, 63(1):39-44.
32. Banno K, Kisu I, Yanokura M, et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. *Epigenomics.* 2012, 4(2):147-162.
33. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007, 50(7):1365-1374.
34. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 209(6):579.e571-575.
35. Beral V, Bull D, Reeves G, Collaborators MWS. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005, 365(9470):1543-1551.
36. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer.* 2001, 37(1):64-71.
37. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019, 1-11.
38. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. . Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009, 27(32):5331-5336.
39. Kim SI, et al. Minimally invasive surgery for patients with advanced stage endometrial cancer. *Int J Med Sci.* 2021, 18(5):1153–1158.
40. Tozzi R, et al. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005, 12(2):130–136.
41. Acholonu UC Jr, et al. Laparoscopy for the management of early-stage endometrial cancer: from experimental to standard of care. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012, 19(4):434–442.
42. Mourits MJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11(8):763–771 .

-
43. Malzoni M, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* . 2009, 112(1):126–133.
44. Zullo F, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* . 2009, 200(3):296 e1–9.
45. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015, 51(13):1742-1750.
46. Rambow, AC., Nikolai, M., Jansen, P., et al. Laparoscopic surgery for endometrial cancer is oncologically safe and improves hospital stay duration: a retrospective single-center study over a 16-year period. *Arch Gynecol Obstet*. 2024, 310, 1207–1213 .
47. Baum S, et al. Surgical treatment of endometrioid endometrial carcinoma—laparotomy versus laparoscopy. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022, 23(4):233–240.
48. Eoh KJ, Nam EJ, Kim SW, Shin M, Kim SJ, Kim JA, Kim YT. Nationwide Comparison of Surgical and Oncologic Outcomes in Endometrial Cancer Patients Undergoing Robotic, Laparoscopic, and Open Surgery: A Population-Based Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2021, 53(2):549-557.
49. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017, 317(12):1224–1233.
50. Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2012, 48(8):1147-1153.

DANKSAGUNG

Mit der vorliegenden Dissertation geht ein herausfordernder Weg zu Ende, der ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen nicht möglich gewesen wäre. Ihnen allen gebührt mein aufrichtiger Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Vergabe des Themas, für seine wohlwollende Begleitung, seine Geduld sowie die stets konstruktive und fachlich fundierte Unterstützung.

Ein herzliches und aufrichtiges Dankeschön richte ich an meine Cousine, die mir über die gesamte Dauer dieses Projekts hinweg sowohl fachlich als auch emotional eine wertvolle Stütze war. Ihre Bereitschaft, meine Gedanken zu reflektieren und konstruktive Kritik zu äußern, sowie ihre Motivation haben mir sehr geholfen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für ihr Verständnis, ihre Geduld sowie ihre beständige Unterstützung und ihren Rückhalt.

ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

LEBENS LAUF

Name Silke Müller
Geburtstag/-ort 31. August 1992 in Worms
Familienstand ledig

Akademische und schulische Ausbildung

seit 05/2025 Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Worms
11/2023 – 11/2024 Assistenzärztin in Weiterbildung in der GynPraxis am Standort Alzey
Seit 03/2020 Assistenzärztin in Weiterbildung am Klinikum Worms in der Klinik Gynäkologie und Geburtshilfe
11/2019 Dritte Ärztliche Prüfung
10/2018 Zweite Ärztliche Prüfung
09/2014 Erste Ärztliche Prüfung
2014 - 2019 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz
2012 - 2014 Studium der Humanmedizin an der Goethe-Universität Frankfurt
2003 - 2012 Rudi-Stephan-Gymnasium Worms; Abschluss: Abitur
1999 - 2003 Klausenberggrundschule Abenheim