

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
(Prof. Dr. J. Gallwas)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Stellenwert der systematischen Lymphonodekto- mie beim Endometriumkarzinom an der Universitätsmedizin Göttingen 1998–2019

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von

Werner Rath

aus

Göttingen

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: Prof. Dr. med. G. Emons

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. L. Trojan

### **Prüfungskommission**

Referent/in: Prof. Dr. med. G. Emons

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. L. Trojan

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 12. November 2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom an der Universitätsmedizin Göttingen 1998-2019" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 16. September 2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms.....	2
1.3 Symptomatik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms.....	5
1.4 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms und Prognose .....	9
1.5 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit.....	16
<b>2 Patientinnen und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1 Studienpopulation .....	18
2.2 Datenverarbeitung und Datenschutz.....	25
2.3 Statistische Datenanalyse .....	25
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs .....	26
3.2 Histopathologische Befunde.....	30
3.3 Systematische Lymphonodektomie und leitliniengerechte Therapie .....	35
3.4 Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten .....	48
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>51</b>
4.1 Patientinnenkollektiv .....	51
4.2 Histopathologische Befunde.....	53
4.3 Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie .....	54

4.4	Systematische Lymphonodektomie versus Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	67
4.5	Vergleich mit anderen Leitlinienversionen .....	68
4.6	Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten .....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten Endometriumkarzinom .....	1
Abbildung 2: Algorithmus Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung.....	7
Abbildung 3: Algorithmus Abklärung von Blutungen bei peri- und postmenopausalen Frauen .....	9
Abbildung 4: Lymphabflusswege der weiblichen Genitalorgane.....	23
Abbildung 5: Flussdiagramm Zusammensetzung Patientinnenkollektiv .....	27
Abbildung 6: Altersverteilung Endometriumkarzinom .....	28
Abbildung 7: Altersverteilung bei Diagnosestellung.....	29
Abbildung 8: Übersicht Symptomatik bei Erstmanifestation.....	30
Abbildung 9: Kuchendiagramm Histologie des Primärtumors.....	31
Abbildung 10: Säulendiagramm Histologie des Primärtumors .....	31
Abbildung 11: Häufigkeiten der Befunde beim Grading der Primärtumore.....	32
Abbildung 12: Übersicht pT-Hauptgruppen.....	33
Abbildung 13: Verteilung der pT1-Subgruppen .....	33
Abbildung 14: Verteilung der Befunde beim pN-Stadium .....	34
Abbildung 15: Intra- und postoperative Komplikationen .....	35
Abbildung 16: Übersicht intra- und postoperative Komplikationen.....	36
Abbildung 17: Anteil Patientinnen in den Risikogruppen .....	38
Abbildung 18: Lymphknotenbefall in der „low-risk“-Gruppe .....	38
Abbildung 19: Lymphknotenbefall in der „intermediate risk“-Gruppe.....	39
Abbildung 20: Lymphknotenbefall in der „high risk“-Gruppe .....	40
Abbildung 21: Patientinnenanzahl pro Risikogruppe mit positiven Lymphknotenbefunden .....	41
Abbildung 22: Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppe in der „intermediate risk“-Gruppe .....	42
Abbildung 23: Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppe in der „high risk“-Gruppe .....	43
Abbildung 24: Gesamt Überleben in Prozent nach fünf Jahren in den Risikogruppen.....	50
Abbildung 25: Leitlinien-Übersicht: Stufenklassifikation nach Systematik.....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Risikogruppen des Endometriumkarzinoms.....	14
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms .....	21
Tabelle 3: Detailaufstellung Kategorie "sonstige" Komplikationen .....	37
Tabelle 4: Lymphknotenbefall bei leitliniengerechter Therapie.....	40
Tabelle 5: Anzahl und Lokalisation positiver Lymphknoten nach Risikogruppe .....	44
Tabelle 6: Übersicht Histologie bei leitliniengerechter Therapie.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
Adeno-Ca	Adenokarzinom
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphadenektomie
LOE	Level of Evidence
PMP	postmenopausale Blutung
UICC	Union Internationale contre le Cancer



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom stellt eine maligne Neubildung der Gebärmutter Schleimhaut und den häufigsten bösartigen Tumor des weiblichen Genitaltraktes dar. Das Lebenszeitrisiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken liegt bei 1,9 % ( Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Im aktuellsten, vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts veröffentlichten Bericht wurden für das Jahr 2018 insgesamt 10.860 Diagnosen der ICD-10 Klassen C54–C55 (Endometriumkarzinom) erfasst. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag demnach bei 15,9 pro 100.000 Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren. Der Häufigkeitssgipfel liegt in der Postmenopause im Alter von 70 bis 84 Jahren. Das Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln steigt demnach mit zunehmendem Alter der Frauen (Abbildung 1). So beträgt das Erkrankungsrisiko in den kommenden zehn Jahren für Frauen im Alter von 35 Jahren 0,1 % und steigt bei den Frauen im Alter von 55 Jahren auf 0,5 % an. Für die Altersgruppen 65 und 75 Jahre liegt das Risiko bei 0,6 % (Robert Koch-Institut 2021).

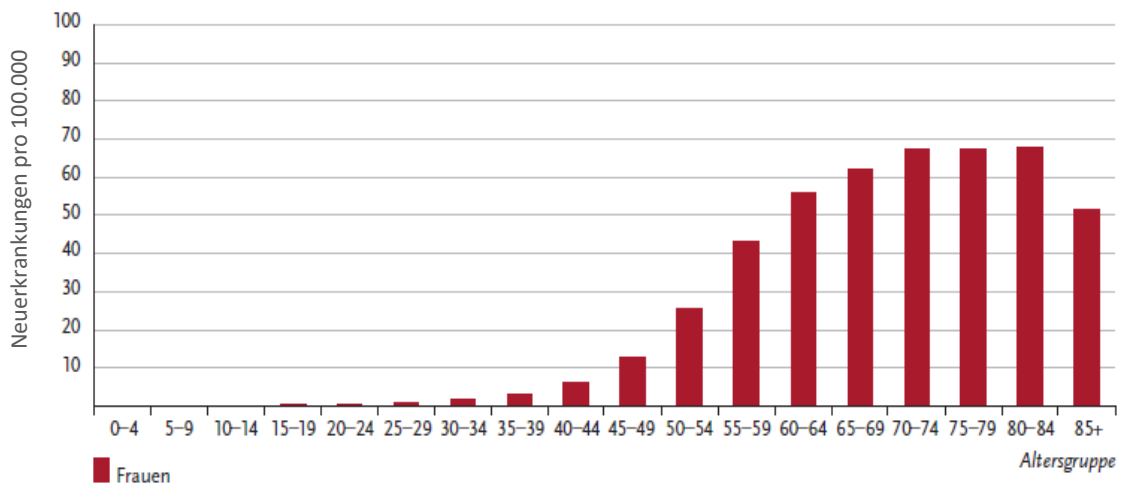


Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für das Endometriumkarzinom in Deutschland 2018 je 100.000 Frauen (Robert Koch-Institut 2021)

Im Jahr 2018 sind etwa 2.631 Frauen infolge der Tumorerkrankung verstorben, wodurch sich eine standardisierte Sterberate von 3,0 pro 100.000 Frauen ergab. Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei 77 Jahren. In Deutschland beträgt die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate für das Endometriumkarzinom ca. 78 %. Nach zehn Jahren leben noch ungefähr 74 % der erkrankten Frauen (Robert Koch-Institut 2021).

Weltweit ist das Endometriumkarzinom für ca. 1,9 % aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich (Tempfer 2017). Es gibt durchaus erhebliche länderspezifische Unterschiede hinsichtlich der Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten für das Endometriumkarzinom. So weisen die Schweiz und Österreich Inzidenzen von etwa 15 pro 100.000 Frauen auf, bei Sterberaten von 3 – 4 pro 100.000 Frauen. In Polen und Tschechien liegen die Inzidenzen über 20/100.000 Frauen mit Mortalitätsraten von über 5/100.000. Die Vereinigten Staaten von Amerika führen die Liste in beiden Kategorien an mit Inzidenzen von über 25/100.000 und Sterberaten von über 5/100.000 (Robert Koch-Institut 2021).

## **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms**

### 1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des Endometriumkarzinoms sind noch nicht abschließend geklärt. Jedoch kann entsprechend dem ursprünglich von Jan Bokhman entwickeltem dualistischen Modell zwischen dem östrogenassoziierten Typ-I und dem östrogenunabhängigen Typ-II-Endometriumkarzinom unterschieden werden.

Das Typ-I-Karzinom macht schätzungsweise bis zu 90 % aller Endometriumkarzinome aus und ist östrogensensitiv. Dementsprechend sind die meisten Risikofaktoren für die Entwicklung östrogenabhängiger Tumore auf eine lang andauernde Östrogenwirkung auf das Endometrium zu erklären. Dieser Karzinomtypus wird vornehmlich bei jüngeren, perimenopausalen und übergewichtigen Frauen diagnostiziert und hat in der Regel eine relativ günstige Prognose. Bei Tumoren vom Typ-I stellt das endometrioide Adenokarzinom mit einem Anteil von 75 % bis 80 % die häufigste Histologie dar. Deutlich seltener, mit einer Häufigkeit von bis zu 10 %, sind hingegen die Typ-II-Endometriumkarzinome. Von diesem

Typus sind vorwiegend ältere Frauen betroffen. Die nur sehr schwache Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren weist auf den fehlenden Bezug zu den weiblichen Sexualhormonen hin. Unter den Typ-II-Karzinomen sind häufig aggressive Tumore mit einer serösen oder klarzelliger Histologie anzutreffen (Denschlag et al. 2010).

### 1.2.2 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Im Laufe der Jahre sind zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms identifiziert worden. Unterschieden wird dabei zwischen biologischen und iatrogen-bedingten Risikofaktoren.

Ein erhöhtes Risiko an dem Tumor zu erkranken haben demnach Frauen mit zunehmendem Alter, einer langen Lebensphase mit hormonell aktiven Zyklen, gekennzeichnet durch eine frühe Menarche und späte Menopause, sowie einem erhöhtem Body-Mass-Index. Weitere biologische Risikofaktoren stellen lebensstilbedingte Faktoren, die mit einer Veränderung des Stoffwechsels einhergehen, dar. So sind ein Diabetes mellitus, eine gestörte Glukosetoleranz als Vorstufe eines Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom sowie das Polycystische Ovarialsyndrom mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Endometriumkarzinomen assoziiert. Des Weiteren weisen Frauen mit einer positiven Familienanamnese sowohl für Endometrium- als auch für Kolonkarzinome ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Zu den genetisch bedingten Risikofaktoren zählen außerdem hereditäre Tumorsyndrome, die mit spezifischen Keimbahnmutationen einhergehen, wie das Lynch-Syndrom, das Cowden-Syndrom und das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Zu den iatrogenen Ursachen für das Endometriumkarzinom zählen die Einnahme von Tamoxifen im Rahmen einer Brustkrebsbehandlung sowie die Anwendung von Tibolon zur Behandlung klimakterischer Beschwerden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Die Einnahme eines Östrogenpräparats im Rahmen einer peri- und postmenopausalen Hormonersatztherapie wirkt sich proliferativ auf die Uterusschleimhaut aus. Daher erfolgt eine Hormonersatzbehandlung heutzutage in der Regel in Kombination mit der Gabe eines Gestagens, welches das Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen kompensieren

kann. Das individuelle Risiko ist dabei abhängig von der Art und der Dosis des eingesetzten Gestagens. Auch mit suffizientem Gestagenschutz ist das Endometriumkarzinomrisiko bei einer Langzeitanwendung von über sechs Jahren erhöht (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Des Weiteren geht eine ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen, Clomiphen oder selektiven Östrogenrezeptormodulatoren mit einer Risikoerhöhung gegenüber der Gesamtpopulation an Frauen einher. Im Vergleich zu infertilen Frauen zeigt sich jedoch kein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

### 1.2.3 Protektive Faktoren

Generell wirken niedrige Östrogenspiegel und hohe Gestagenspiegel protektiv in Bezug auf die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. In diesem Zusammenhang ist auch die risikoreduzierende Wirkung von körperlicher Aktivität nachvollziehbar, indem die Östrogenspiegel gesenkt werden. Der Effekt der körperlichen Betätigung ist dosisabhängig, wobei sich das Erkrankungsrisiko pro Wochenstunde Sport um fünf Prozent verringert (Keum et al. 2014).

Die hormonelle Kontrazeption in Form von oralen Kontrazeptiva oder Verwendung von gestagenhaltigen Intrauterinpressaren senken das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Dabei führt die Verwendung von Gestagen-Intrauterinpressaren zu einer langfristigen Unterdrückung der Uterusschleimhautproliferation, wodurch sich das Karzinomrisiko um etwa 50 % reduziert (Soini et al. 2014).

Abschließend ist der Tabakkonsum als protektiver Faktor aufzuführen, obgleich die aktuellen Hintergründe zu den Wirkmechanismen des Nikotins in Bezug auf das Östrogen-Progesteron-Gleichgewicht noch nicht eindeutig geklärt sind. In einer Metaanalyse mit 34 eingeschlossenen Studien wurde ein relatives Erkrankungsrisiko von 0,81 (95 % KI 0,7 – 0,9) für Raucherinnen im Vergleich zu nicht rauchenden Frauen errechnet. Bei postmenopausalen Raucherinnen fiel der Effekt mit 0,71 (95 % KI 0,7 – 0,8) noch größer aus (Zhou et al. 2008).

### **1.3 Symptomatik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms**

#### 1.3.1 Symptome bei Erstmanifestation

Das Leitsymptom eines Endometriumkarzinoms stellt die atypische vaginale Blutung dar. Bei postmenopausalen Frauen ist eine vaginale Blutung in bis zu 15 % der Fälle auf das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms zurückzuführen. Bei prämenopausalen Frauen liefern atypische vaginale Blutungen in Form von Metrorrhagien und plötzlich aufgetretenen Menorrhagien und/oder Hypermenorrhoeen Hinweise auf eine maligne Entartung des Endometriums. Im Falle prämenopausaler Blutungsanomalien liegt das Risiko für eine maligne Ursache der Blutungsstörungen jedoch bei unter 1,5 % (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018; Pennant et al. 2017).

#### 1.3.2 Früherkennung und Basisdiagnostik bei Blutungsanomalien

Gemäß derzeitigem Erkenntnisstand haben Früherkennungsuntersuchungen unterschiedlicher Art keinen Einfluss auf die Reduktion der endometriumkarzinomspezifischen Mortalität. Dies war bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko der Fall, aber auch bei Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko, die einen der im vorherigen Kapitel aufgeführten Risikofaktoren aufwiesen. Da dies sowohl für die Durchführung der transvaginalen Unterschalluntersuchung als auch für andere Früherkennungsuntersuchungen wie Endometriumbiopsie, Pipelle, Tao-Brush, Tumormarkerbestimmung, Hysteroskopie und Abrasio gilt, sollen diese Untersuchungen entsprechend der aktuellen Leitlinie bei asymptomatischen Frauen nicht durchgeführt werden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018; Emons 2019).

Bei der ambulant und ohne Narkose durchführbaren Pipelle-Aspiration erfolgt die endometriale Probenentnahme innerhalb des Endometriums durch ein Vakuum, welches beim manuellen Zurückziehen des Kolbeninneren erzeugt wurde. Die Tao Brush ist eine breite Bürste, bei der nach mehrmaliger Rotation im Cavum uteri auswertbares Gewebe abgetragen wird. Beide Verfahren sind verhältnismäßig einfach in der Durchführung, sehr kosteneffektiv und werden in hohem Maße von Patientinnen akzeptiert. Allerdings ist das durch

diese Methoden gewonnenes Probenmaterial nicht immer ausreichend für die histopathologischen Auswertungen. Hinzukommt, dass sich die Screening-Instrumente insbesondere bei Frauen ohne Entbindung schlichtweg nicht einführen lassen (Du et al. 2016).

Die Basisdiagnostik bei Blutungsstörungen umfasst zunächst die vaginale Untersuchung zur Lokalisation der Blutung und Beurteilung der Parametrien, welche auch die Entnahme eines Zervixabstrichs zum Ausschluss zervikaler Neoplasien beinhaltet. Die Transvaginale Ultraschalluntersuchung dient der Beurteilung auffälliger Befunde des Endometriums und der Ovarien (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Der genaue Ablauf des diagnostischen Prozesses wird im Folgenden separat für die prä- sowie postmenopausalen atypischen vaginalen Blutungen beschrieben.

### 1.3.3 Abklärung bei abnormen uterinen Blutungen bei prämenopausalen Frauen

Die konsensbasierte Empfehlung zur Abklärung von abnormen uterinen Blutungen bei prämenopausalen Frauen gemäß aktueller S3-Leitlinie lautet wie folgt:

„Bei Frauen mit prämenopausaler abnormer uteriner Blutung ohne Risikofaktoren (suspekte Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen u. a.) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/Abrasio erfolgen“ (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Hintergrund der Empfehlung war unter anderem eine systematische Literaturübersicht mit 65 inkludierten Studien von 29.095 prämenopausalen Frauen mit histologischer Abklärung abnormer uteriner Blutungen in der das Risiko für das Vorliegen der Vorstufe der atypischen Endometriumhyperplasie oder ein Endometriumkarzinom mit 1,31 % (95 % KI 0,96 – 1,8 %) beziffert werden konnte. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom allein betrug bei den prämenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung 0,33 % (95 % KI 0,23 – 0,58) sowie 0,11 % (95 % KI 0,04 – 0,32) im Falle von Menorrhagien. Im Fazit empfehlen die Studienautoren zunächst eine medikamentöse Therapie zur Blutungskontrolle

und weitere Abklärungsschritte erst bei Nichtansprechen auf die medikamentöse Behandlung (Pennant et al. 2017).

Um die klinische Entscheidungsfindung bei prämenopausalen Patientinnen mit abnormen uterinen Blutungen zu erleichtern wurde ein Algorithmus entwickelt (Abbildung 2).

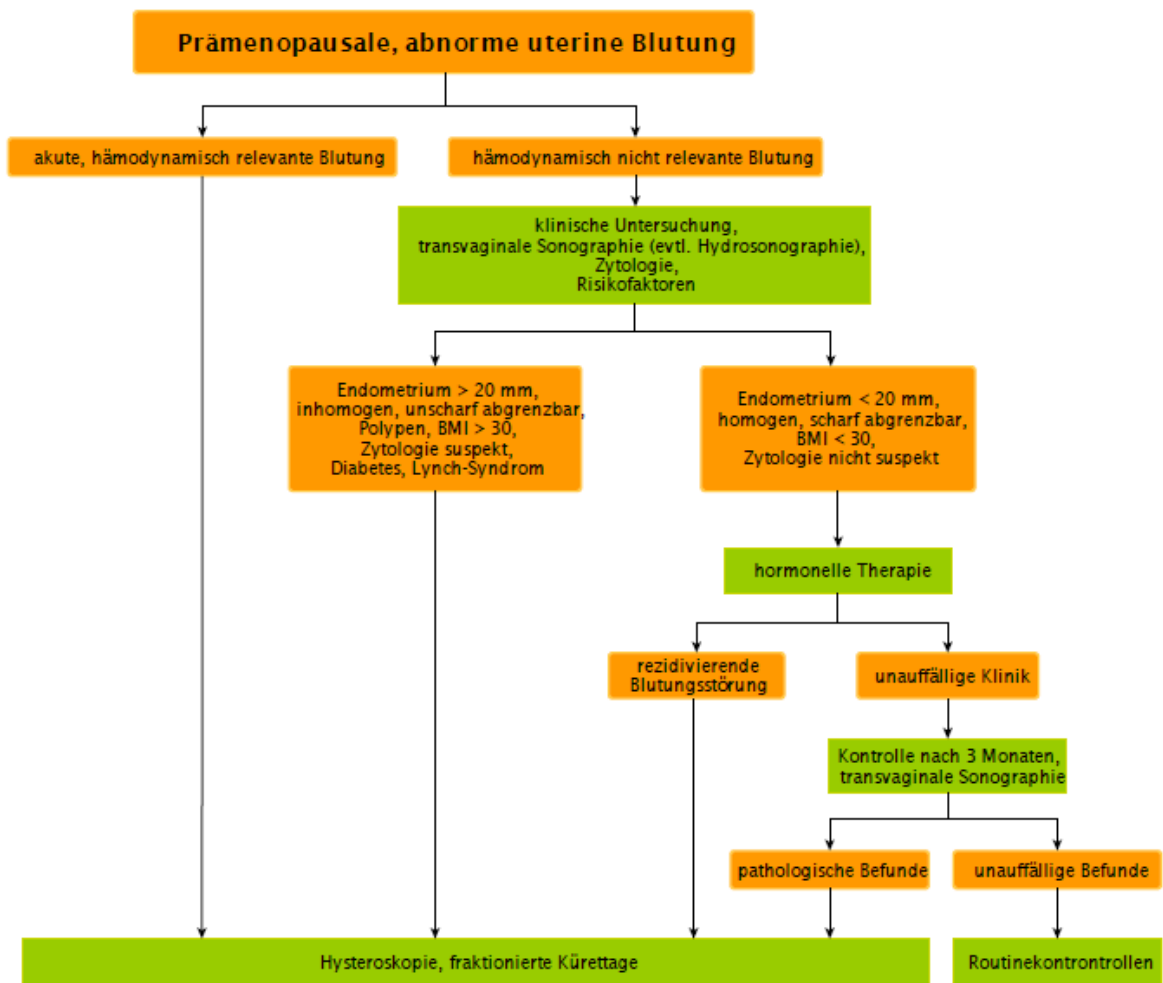


Abbildung 2: Algorithmus "Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung" (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018)

Dieser sieht bei Vorliegen akuter, hämodynamisch relevanter Blutungen direkt die Abklärung mittels Hysteroskopie und fraktionierter Kürettage vor. Im Falle hämodynamisch nicht relevanter Blutungen sollen zunächst die Basisuntersuchungen durchgeführt werden in Verbindung mit der Erhebung von zytologischen Befunden und einer Risikoanamnese zur

Feststellung von spezifischen Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom. Für die Zytologie werden Abstriche (*Pap-Smears*) von spezialisierten Laboren aufbereitet und mikroskopisch beurteilt. Weist das Endometrium im Rahmen dieser Diagnostik eine Dicke von über 20 Millimetern auf, ist inhomogen oder unscharf begrenzt sowie bei Vorliegen von Risikofaktoren erfolgt die histologische Abklärung via Hysteroskopie und Abrasio. Bei geringeren Endometriumdicken mit scharfer Abgrenzung zum benachbarten Gewebe und nicht auffälliger Zytologie ist eine hormonelle Therapie indiziert. Kommt es trotz hormoneller Therapie zu einem Rezidiv der abnormen Blutung wird die Hysteroskopie/Abrasio durchgeführt. Bei unauffälliger Klinik erfolgt nach drei Monaten eine Verlaufskontrolle mit transvaginaler Sonographie. Werden hierbei abermals pathologische Befunde festgestellt erfolgt nun die Hysteroskopie mit fraktionierter Kürettage. Sind die Befunde hingegen unauffällig sieht der Algorithmus die Durchführung von Routinekontrollen vor (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

#### 1.3.4 Abklärung bei postmenopausaler Blutung (PMP)

Zum Vorgehen bei der Abklärung postmenopausaler Blutungen wurde ebenfalls ein Algorithmus entwickelt (Abbildung 3). Die Basisdiagnostik stellt die Grundlage für die Zuordnung des Endometriums entsprechend der Dicke, Homogenität und Begrenzung dar. Im Falle einer auffälligen Endometriumdicke mit unscharfer Begrenzung erfolgt die histologische Abklärung. Bei einem unauffälligen Endometrium können Kontrollen nach einem dreimonatigen Abstand erfolgen, welche bei unauffälligen Befunden in Routine-Vorsorgeuntersuchungen münden. Zeigen sich bei der Dreimonatskontrolle PMP-Rezidive oder aber eine auffällige Endometriumdicke ist die Hysteroskopie und Abrasio angezeigt.

Ergibt die initiale klinische Untersuchung eine Endometriumdicke von über drei Millimetern bei sonst glattem und homogenem Endometrium wird zwischen fokalen und nicht fokalen Befunden unterschieden. Im erstgenannten Fall erfolgt die Hysteroskopie/Abrasio, im letzteren Fall die Untersuchung mit Tao Brush oder Pipelle zur Befundbeurteilung. Gutartige



Befunde münden in einer dreimonatigen Kontrolle, maligne in einer leitliniengerechten Diagnostik und Therapie, während nicht auswertbare Befunde die Hysteroskopie/Abrasion notwendig machen (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

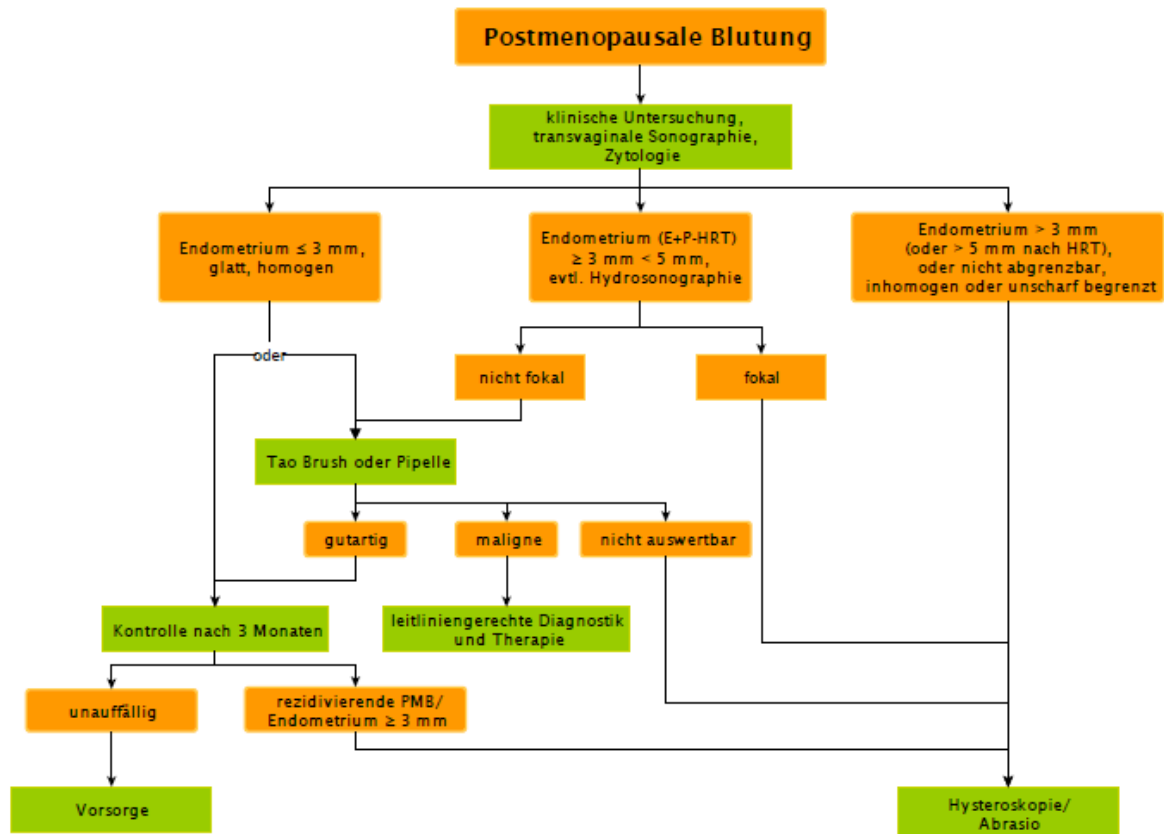


Abbildung 3: Algorithmus "Abklärung von Blutungen bei peri- und postmenopausalen Frauen" (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018)

## 1.4 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms und Prognose

### 1.4.1 Grundlagen der operativen Therapie und Prognose

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms sieht trotz des stadienabhängigen Therapieschemas in den meisten Fällen eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie vor. Ausnahmen bestehen bei der Therapie des frühen endometrioiden Endometriumkarzinoms Typ I pT1a G1/2, wo bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden können. Dies gilt jedoch nur, wenn eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom

ausgeschlossen und die Patientin über die Risiken aufgeklärt wurde (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Einzelheiten zum Staging und Grading entsprechend der Histologie, der TMN-Klassifikation, und den Tumor-Differenzierungsgraden 1 bis 3 sind in den Abschnitten 2.2.3 bis 2.2.5 zu finden.

Die operative Therapie mit totaler Hysterektomie und beidseitiger Adnexektirpation führt beim endometrioiden Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G1 in fast 100 % der betroffenen Frauen zu einer vollständigen Heilung. Das krankheitsspezifische Fünf-Jahres-Überleben wird mit 99 % für das Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G1 angegeben (Chan et al. 2007b). Das Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Frauen birgt ein Risiko für das nicht-Erkennen synchroner Ovarialkarzinome oder ovarieller Metastasen. Diese Karzinome treten in bis zu 15 % der Frauen mit einem frühen Endometriumkarzinom auf (Walsh et al. 2005).

Ein Aufschub der operativen Therapie kann im Einzelfall bei nicht abgeschlossener Familienplanung und einem frühen endometrioiden Endometriumkarzinom vom Typ I pT1a G1/2 gewährt werden. Anstelle der operativen Therapie wird in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Pathologen, gynäkologischen Onkologen und Reproduktionsmedizinern und nach umfassender Aufklärung der Patientin über Risiken der Therapieverzögerung wie Progress oder Metastasierung, eine fertilitätserhaltende Therapie mit hochdosiertem Gestagen durchgeführt. Nach Ende der Schwangerschaft oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt die operative Therapie wie beschrieben (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Lokal begrenzte Tumore vom Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G3, pT1b G1-3 und pT2 werden zunächst operativ therapiert in Verbindung mit einer Lymphonodektomie (siehe Abschnitt 1.4.2). Postoperativ erfolgt die vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie. Bei einem lokal fortgeschrittenem Typ-I-Endometriumkarzinom wird ebenfalls zunächst operativ vorgegangen und postoperativ eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt. Gegebenenfalls kann eine adjuvante Chemotherapie indiziert sein (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018; Emons 2019).

Die Prognose für das endometrioide Adenokarzinom verschlechtert sich mit zunehmendem Stadium. Während die Fünf-Jahres-Überlebensraten in Stadium I noch weit über 90 % lie-

gen, sind es in Stadium II lediglich 80 %. Für Patientinnen mit einem Stadium-III-Endometriumkarzinom beträgt die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch etwa 43 %, bei Stadium IV sind es unter 20 %. Typ-II-Endometriumkarzinome wie das seröse Adenokarzinom oder das klarzellige Karzinome weisen weitestgehend unabhängig vom Stadium Letalitätsraten von etwa 45 % bis 55 % auf (Kuku et al. 2013; Vatansever et al 2020).

#### 1.4.2 Lymphonodektomie

Die Lymphonodektomie (auch Lymphadenektomie) bezeichnet die operative Entfernung von Lymphknoten im Abflussgebiet eines Tumors als Teil des operativen Stagings und der kurativen Therapie. Hintergrund der Anwendung beim Endometriumkarzinom ist die mit zunehmendem Stadium und Tumordifferenzierungsgrad steigende Anzahl von Patientinnen mit tumorösem Befall von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (Kapp et al. 2011). So weisen etwa ein Drittel aller Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G1 positive pelvine Lymphknotenbefunde, 12,5 % der Patientinnen außerdem paraaortal positive Lymphknotenbefunde, auf (Schindelbauer und Wimberger 2020).

Erschwerend kommt hinzu, dass die Ergebnisse des prä- und postoperativen Stagings durchaus Abweichungen verzeichnen. So wird bei etwa 22 % der Frauen mit einem präoperativ mit Stadium I klassifizierten Endometriumkarzinom nach dem postoperativen Staging ein höheres Tumorstadium festgestellt (Sirisabya et al. 2009). Das stadienunabhängige Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung bei Endometriumkarzinomdiagnose beträgt 15 % (Sueoka et al. 2015). Je nach Stadium und Grading treten die Befunde jedoch zwischen 0 % und bis zu 30 % auf (Sirisabya et al. 2009).

Ziel der Lymphonodektomie ist neben der Festlegung des Stadiums und der adjuvanten Therapie die Verlängerung der rezidivfreien Zeit und Verbesserung des Gesamtüberlebens. Jedoch führt der Eingriff zwangsläufig zu mehr intra- und postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Morbidität (Volpi et al. 2019). Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen der Lymphonodektomie zählen das Lymphödem und die Lymphozele (Achouri et al. 2013).

Insofern sollten Risiko und Nutzen sorgfältig abgewogen werden und die Durchführung, Art und Umfang der Lymphonodektomie an das Krankheitsstadium und Risikoprofil der Patientinnen angepasst werden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Vor diesem Hintergrund werden in der Literatur für das Endometriumkarzinom im Wesentlichen zwei Varianten der Lymphonodektomie kontrovers diskutiert, die in den folgenden Unterabschnitten kurz vorgestellt werden.

#### 1.4.2.1 Systematische Lymphonodektomie

Bei der systematischen Lymphonodektomie werden sämtliche pelvine und infrarenal-paaraortale Lymphknoten entfernt. Dieses Vorgehen soll dazu beitragen, einerseits das rezidivfreie Überleben zu verlängern und andererseits das Gesamtüberleben zu erhöhen. Ein therapeutischer Nutzen gilt bislang jedoch nur für wenige Indikationen als wahrscheinlich (Todo et al. 2010). Für Endometriumkarzinome im Frühstadium konnten randomisierte kontrollierte Studien keinen therapeutischen Nutzen zeigen (Frost et al. 2017).

Kritiker fordern daher vor dem Hintergrund der erhöhten Komplexität des Eingriffes und der gesteigerten eingriffsbedingten Morbidität den Einsatz der systematischen Lymphonodektomie zu hinterfragen. Die Durchführung der systematischen Lymphonodektomie zur alleinigen Feststellung des Lymphknotenbefalls ohne, dass diese einen Einfluss in Bezug auf die Prognose des Endometriumkarzinoms hat, wird kritisch gesehen (Schindelhauer und Wimberger 2020).

#### 1.4.2.2 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie stellt eine deutlich weniger invasive und aufwendige Strategie zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen dar. Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beruht darauf, dass lediglich sogenannte Wächterlymphknoten der histopathologischen Aufarbeitung zugeführt werden. Kann die Pathologie die Metastatenfreiheit des Wächterlymphknotens bestätigen, ist davon auszugehen, dass dies ebenfalls auf die nachgeschalteten Lymphknoten zutrifft. Die Vorteile sind in einer verringerten Operationszeit, reduzierten eingriffsbedingten Morbidität und weniger intra- und postoperativen Komplikationen zu sehen (Taran et al. 2021).

Gegenstand derzeitiger Forschungsbemühungen ist die Prüfung optimaler Markierungsverfahren und Injektionsstellen zur intraoperativen Identifikation der Wächterlymphknoten. Wie bereits beim Mammakarzinom etabliert erfolgt die Darstellung des Sentinel-Lymphknotens beim sogenannten Lymphknoten-Mapping entweder über die Injektion eines Indikatorfarbstoffs in Form von einfachen Färbelösungen (z. B. Patentblau, Isosulfanblau etc.), dem fluoreszierenden Farbstoff Indocyaningrün oder der Injektion radioaktiv markierter Tracer (z. B. Technetium-99m-Nanokolloid). Als Injektionsorte wurden bislang die subseröse Injektion in den Fundus uteri, die hysteroskopisch gesteuerte peritumorale Applikation in das Endometrium und die intrazervikale Injektion beschrieben. Nach der intraoperativen Detektierung des Sentinel-Lymphknotens auf der Basis der direkten Visualisierung oder Lokalisation mittels Gamma-Sonden wird dessen gezielte Exstirpation durchgeführt (Taran et al. 2021).

In einer Metaanalyse wurde die Sensitivität der Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit 81 % angegeben, bei einer Falsch-negativen-Rate von 19 % (Cormier et al. 2015). Aufgrund der fehlenden Datenlage empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie die Durchführung der alleinigen Sentinel-Lymphknotenbiopsie nur im Rahmen von kontrollierten Studien (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

#### 1.4.3 Leitlinien-Empfehlungen zur systematischen Lymphonodektomie

Die aktuelle S3-Leitlinie beinhaltet detaillierte Ausführungen zur Indikation der Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie für die verschiedenen histopathologischen Diagnosegruppen. Für alle evidenzbasierten Empfehlungen der Leitlinie wurde die verfügbare Evidenz anhand des Graduierungsschemas nach Oxford von 2011 klassifiziert. Die Bewertungsskala (*Level of Evidence* - LOE) reicht dabei von Level 1 mit Untersuchungen der höchsten Aussagekraft aufgrund hoher methodischer Güte bis Level 5 mit Expertenmeinungen basierend auf pathophysiologischen Überlegungen (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Zusätzlich wird bei Empfehlungen die Stärke der Empfehlung, auch Empfehlungsgrad, angegeben. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, mit dem der zu erwartende Nutzen einer Intervention deren möglichen Schaden überwiegt bzw. im Falle von Negativempfehlungen den Grad der Sicherheit, mit dem ein fehlender Nutzen bzw. ein möglicher Schaden zu erwarten ist. Bei der Empfehlungsgraduierung wurde zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018):

- A starke Empfehlung „soll“-Empfehlung
- B Empfehlung „sollte“-Empfehlung
- O Empfehlung offen „kann“-Empfehlung.

In der aktuell gültigen Leitlinie wie auch in der Literatur werden Endometriumkarzinome entsprechend ihrer histopathologischen Merkmale in eine „low risk“, „intermediate risk“ und „high risk“ Gruppe hinsichtlich ihrer jeweiligen Prognose unterschieden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikogruppen des Endometriumkarzinoms

Risikogruppe	Tumorstadium und -histologie
„low risk“	Endometrioides Adenokarzinom pT1a G1/2
„intermediate risk“	Endometrioides Adenokarzinom pT1a G3 Endometrioides Adenokarzinom pT1b G1/2
„high risk“	Endometrioides Adenokarzinom pT1b G3 alle endometrioiden Adenokarzinome ab einem Stadium von pT2 alle Typ-II-Karzinome und Karzinosarkome

Mit einer „soll nicht“-Empfehlung (LOE 1, Grad A) belegt ist die systematische Lymphonodektomie bei Frauen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G1/2, das durch ein niedriges prognostisches Risiko gekennzeichnet ist. Der hohe Empfehlungsgrad kommt hierbei durch die gute Studienlage zustande. Zum einen liegen zwei randomisierte

kontrollierte Studien vor, die ASTEC-Studie und die Untersuchung von Benedetti Panici et al. (2008; Kitchener et al. 2009; Frost et al. 2017). Zum anderen stützen die Daten der großen retrospektiven Studie von Chan et al. (2007b) diese Empfehlung, die die klinischen Verlaufsdaten von über 39.000 Amerikanerinnen mit einem Endometriumkarzinom analysierten. Eine „kann“-Empfehlung (LOE 4, Grad 0) liegt für Endometriumkarzinome mit einem mittleren Prognoserisiko vor, nämlich für die histopathologischen Diagnosen Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G3 und beim Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G1/2. Für Frauen mit Hochrisiko Tumoren, beispielsweise ein Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G3, wurde eine „sollte“-Empfehlung (LOE 4, Grad B) für die Durchführung der systematischen Lymphonodektomie ausgesprochen. Weitere Beispiele für Tumore mit einem hohen Risiko sind Tumore der Kategorie Typ-I-Endometriumkarzinom pT2 bis pT4 M0 G1-3. Für diese Tumore wird ebenfalls eine „sollte“-Empfehlung (LOE 4, Grad B) zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie ausgesprochen. Dies gilt jedoch nur, wenn makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Die Studienlage ist diesbezüglich vergleichsweise schlecht. Für die Rolle der Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom liegen keine Studien vor, die sich explizit mit dieser Frage beschäftigen. Es gibt lediglich einige retrospektive Untersuchungen zur Frage einer optimalen zytoreduktiven chirurgischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium, die statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben und in der rezidivfreien Zeit zeigen konnten, wenn eine Lymphonodektomie mit dem Ziel einer Zytoreduktion erfolgt war (Lambrou et al. 2004; Shih et al. 2011). Daher lautet die Empfehlung für die Hochrisikogruppe „sollte“ (Grad B) und nicht „soll“ (Grad A) (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Eine konsensbasierte Empfehlung mit „sollte“-Charakter besteht auch für die Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom, wenn durch die operativen Maßnahmen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Grundsätzlich sollten alle suspekt erscheinenden, makroskopisch vergrößerten Lymphknoten entfernt werden. Die Vorgehensweise bei der systematischen Lymphonodektomie ist ebenfalls in der Leitlinie geregelt. Die Empfehlung dazu lautet: „Wenn eine systematische LNE [Lymphadenektomie] indiziert ist, sollte sie pelvin und infrarenal-paraaortal durchgeführt werden“ (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

## 1.5 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Die operative Entfernung des Uterus stellt die effektivste Therapie des Endometriumkarzinoms dar. In den meisten Fällen erfolgt die Operation mit beidseitiger Adnexektomie. Eine Ausnahme bilden prämenopausale Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom. Bei diesen Patientinnen kann ovarerhaltend operiert werden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Im Fall eines endometrioiden Adenokarzinoms und eines vermuteten Frühstadiums sollte die operative Entfernung des tumorbehafteten Gewebes entsprechend der aktuellen Leitlinie laparoskopisch durchgeführt werden, da dieses Vorgehen zu weniger schweren postoperativen Komplikationen führt bei vergleichbaren Rezidiv- und Überlebensraten (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018; Galaal et al. 2012; Walker et al. 2012). Für fortgeschrittene und/oder aggressivere Tumore aus der Gruppe der Hochrisikotumoren gibt es in der aktuellen Leitlinienversion keine entsprechende Empfehlung, da keine belastbaren Daten existieren. Bei Patientinnen, welche zur mittleren oder höheren Risikoklassen gehören, kann zusätzlich eine systematische Lymphadenektomie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens indiziert sein (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Bis heute wird jedoch der klinische Nutzen einer systematischen Lymphadenektomie im Gegensatz zu weniger invasiven Optionen wie der Sentinel-Node-Technik oder auch gar keiner Lymphknotenektomie in den verschiedenen Stadien und Risikokonstellationen des Endometriumkarzinoms kontrovers diskutiert. Dabei sind die Vorteile einer vollständigen Ausräumung mikroskopischer Metastasen in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten hinsichtlich eines möglicherweise verlängerten Gesamtüberlebens und einer verlängerten rezidivfreien Zeit zu sehen. Kritiker der ausgedehnten Lymphadenektomie verweisen hingegen auf die geringe Evidenz zum verbesserten Gesamtüberleben bei gleichzeitig deutlich erhöhten Komplikationsraten (Multinu et al. 2019; Harter et al. 2019; Gu et al. 2020; Frost et al. 2017).

Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es daher, die Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und systematischer Lymphadenektomie in den verschiedenen Risikogruppen zu untersuchen. Hierfür wurden drei Vergleichsgruppen entsprechend den drei Risikoklassen, die durch das Tumorstadium, den Malignitätsgrad und die Histopathologie definiert sind, gebildet. Da



zwischen 1999 und 2008 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom an der Frauenklinik der Universitätsmedizin Göttingen allesamt lymphadenektomiert wurden, wie dies zur damaligen Zeit in universitären Zentren entsprechend der jeweils gültigen Leitlinienversion üblich war, konnten aus diesen Jahrgängen auch Patientinnen mit einem „*low risk*“-Tumor in die Studie miteingeschlossen werden, da auch diese eine Lymphonodektomie erhalten hatten. Ab 2008 wurden „*low risk*“-Patientinnen dann nicht mehr lymphadenektomiert, da die so dann neu erschienene Sk2-Leitlinie für niedrige Risikokonstellationen keine Lymphadenektomie mehr empfahl. Des Weiteren wurden auch die Überlebensdaten der Patientinnen erhoben und deskriptiv beschrieben.

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Die Basis für diese retrospektive Kohortenstudie stellten die Daten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, bei denen zwischen Januar 1998 und Dezember 2019 in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Göttingen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden war.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die folgenden Daten aus den Patientenakten extrahiert: Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Operation, präoperative Komorbiditäten, OP-Indikation, OP-Datum und Ausmaß des Eingriffs, Lymphknotenbefall, Histologie, Tumorstaging und Grading, FIGO-Einteilung, Angaben zu postoperativen Komplikationen, weitere Therapien, Besonderheiten und Angaben zum Fünf-Jahres-Überleben.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom, bei denen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden war. Ausgeschlossen hingegen wurden sämtliche Patientinnen mit anderen Primärtumoren, Patientinnen, die keine systematische Lymphadenektomie erhalten hatten oder die unvollständige Dokumentationsinhalte zu den oben aufgeführten Parametern aufwiesen.

#### 2.2.1 Diagnosestellung des Primärtumors

Gemäß derzeitiger Evidenzlage besteht keine Indikation zur Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms bei asymptomatischen Frauen (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Im Falle von prä- oder postmenopausalen Blutungsstörungen sieht die aktuelle S3-Leitlinie unter bestimmten Bedingungen die Durchführung einer histologischen Untersuchung vor (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Der diagnostische Goldstandard für das Endometriumkarzinom beinhaltet dabei neben einer gynäkologischen Untersuchung mit vaginaler Sonographie die Hysteroskopie mit fraktionierter Kürettage und wurde bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen durchgeführt.

### 2.2.2 Erstsymptomatik vor Diagnosestellung

Das Leitsymptom des Endometriumkarzinoms stellen atypische vaginale Blutungen dar. Für die Auswertung der Erstsymptomatik bei Diagnosestellung wurde zwischen den folgenden beiden Untergruppen an Blutungsstörungen unterschieden: postmenopausale Blutungen und sonstige atypische vaginale Blutungen. Die Extraktion der Angaben zur Erstsymptomatik erfolgte aus den Einträgen in den Patientenakten.

### 2.2.3 Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Die histopathologische Einteilung der Tumorentitäten des Endometriumkarzinoms wurde zuletzt 2014 von der Weltgesundheitsorganisation aktualisiert. Die in dieser Studie verwendeten histologischen Diagnosen wurden den pathologischen Befundberichten der Hysterektomie entnommen. Die zugrunde gelegten histopathologischen Diagnosen sind nachstehend aufgeführt (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018; Lax 2016):

- Typ-I-Endometriumkarzinom
  - Endometrioides Adenokarzinom (inklusive der Varianten mit sertoliformer, muzinöser, sekretorischer, villoglandulärer und plattenepithelialer Differenzierung)
  - Muzinöses Adenokarzinom
- Typ-II-Endometriumkarzinom
  - Seröses Adenokarzinom
  - Klarzelliges Adenokarzinom
- Undifferenziertes Karzinom
  - Monomorpher Typ
  - Dedifferenzierter Typ
- Gemischtes Karzinom (inklusive der Karzinosarkome auch maligne Müllersche Mischtumoren genannt)
- Neuroendokrine Tumoren
  - Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
  - Schlecht differenziertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom

- Schlecht differenziertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
- Andere Karzinome (beispielsweise adenosquamöse Karzinome)

#### 2.2.4 Grading

Die histopathologische Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumore wurde entsprechend der Einteilung der *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) entsprechend dem Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale durchgeführt:

- G1: weniger als 5 % solide, nicht-plattenepitheliale Areale
- G2: 5–50 % solide, nicht-plattenepitheliale Areale
- G3: mehr als 50 % solide, nicht-plattenepitheliale Areale sowie Karzinosarkome, seröse und klarzellige Adenokarzinome

Beim Vorliegen hochgradiger Zelltypen kann eine Höhergraduierung vorgenommen worden sein (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

#### 2.2.5 Tumorklassifikation

Für das postoperative Tumorstaging wurde von Seitens der Pathologie auf den international gebräuchlichen Standard der TNM-Klassifikation zurückgegriffen, welche Auskunft über die Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und etwaiger Metastasen (M) gibt. Die aktuell gültige TNM-Klassifikation für das Endometriumkarzinom wurde 2010 vorgestellt und ist in der nachfolgenden Tabelle 2 abgedruckt (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (Wittekind und Meyer 2010)

<b>TNM-Kategorie</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut <sup>3</sup>
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)

Der Status des Residualtumors wurde über die R-Klassifikation erhoben:

- RX: Resektionsrand nicht beurteilbar
- R0: Resektionsrand tumorfrei, Tumorresektion in toto mit Sicherheitsaum
- R1: Mikroskopischer Residualtumor
- R2: Makroskopischer Residualtumor.

Im Falle einer Lymphgefäßinfiltration wurden Angaben entsprechend der L-Klassifikation gemacht:

- LX: Lymphgefäßinfiltration nicht beurteilbar
- L0: kein Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration
- L1: Lymphgefäßinfiltration.

Bei Veneneinbrüchen erfolgte die Einteilung gemäß der V-Klassifikation:

- VX: Veneninvasion nicht beurteilbar
- V0: kein Nachweis einer Veneninfiltration
- V1: Mikroskopische Veneninfiltration
- V2: Makroskopische Veneninfiltration.

#### 2.2.6 Operative Therapie und Umfang der Lymphonodektomie

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms umfasste bei allen inkludierten Patientinnen die totale Hysterektomie in Verbindung mit der beidseitigen Adnexexstirpation. Zusätzlich war bei allen operierten Patientinnen auch eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden. Der Umfang der Operation der systematischen Lymphonodektomie richtete sich nach den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie. Darin wird in Abhängigkeit vom Endometriumkarzinom-Typus und vom Ergebnis des Tumorstagings in Anlehnung an die Stratifizierung in die verschiedenen Risikogruppen zwischen den drei Empfehlungsarten „kann“, „sollte“ und „soll nicht“ in Bezug auf die Lymphonodektomie unterschieden (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Im Falle der Durchführung einer Lymphadenektomie erfolgte diese in allen Fällen paraaortal und pelvin, entlang und hinter der Aorta abdominalis, der Vena cava sowie der Iliakalgefäße vom Anulus femoralis bis zum Abgang der linken Nierenvene und präsakral im kleinen Becken dorsal des Nervus obturatorius (Abbildung 4). In Abgrenzung hierzu erfolgt die systematische Lymphadenektomie im angloamerikanischen Raum kranial nur bis zum Abgang der Arteria mesenterica inferior. Auf eine Lymphonodektomie der Lymphknoten dorsal des Nervus obturatorius und präsakral wird hier ebenfalls verzichtet und der Umfang und die Notwendigkeit der paraaortalen Lymphonodektomie aufgrund des seltenen Vorkommens isolierter paraaortaler Lymphknotenmetastasen kontrovers diskutiert (ACOG 2015).

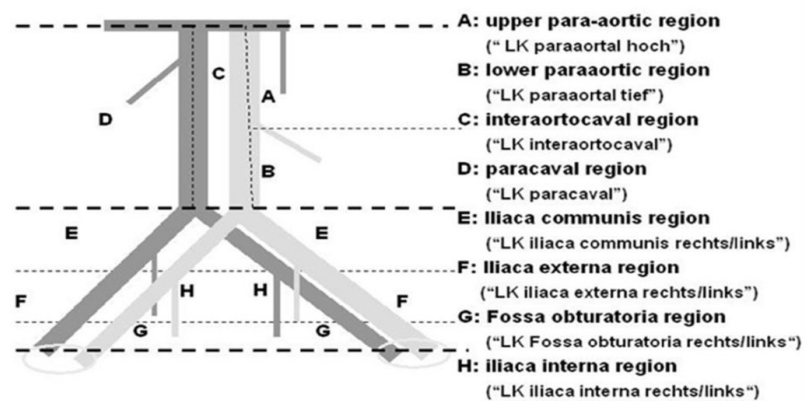


Abbildung 4: Lymphabflusswege der weiblichen Genitalorgane (Harter et al. 2007)

Für die Auswertungen wurden die operierten Patientinnen entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie in drei Kategorien eingruppiert. Von Bedeutung war die Gesamtzahl der Patientinnen in den drei Gruppen, die Anzahl der Patientinnen mit positiven Lymphknoten und die jeweilige Anzahl der positiven Lymphknoten. Im Falle positiver Lymphknoten wurde außerdem die Lokalisation notiert. Zusätzlich wurde die Spannbreite der insgesamt entnommenen Lymphknoten sowie die der positiven Lymphknoten dokumentiert.

### 2.2.7 Fünf-Jahres-Überlebensraten

Das Fünf-Jahres-Überleben wurde für alle Patientinnen gleichermaßen ab dem Datum der Operation festgesetzt. Es wurde geprüft wie viele der Patientinnen in den drei Risikogruppen fünf Jahre nach dem Eingriff noch am Leben waren und wie viele gestorben waren sowie die jeweilige Todesursache. Außerdem wurde ausgewertet welcher Anteil an Patientinnen mit positiven Lymphknoten in den jeweiligen Kohorten verstorben waren.



## **2.2 Datenverarbeitung und Datenschutz**

Bei der Datenerhebung und Datenverarbeitung wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Bezug zum Namen und Vornamen wurde vollständig aufgehoben und durch eine neue Patientenidentifikationsnummer ersetzt. Durch diese Zuordnungsvorschrift konnte sichergestellt werden, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse ohne Kenntnis oder Nutzung der Zuordnungsvorschrift nicht mehr einer natürlichen Person zugeordnet werden können. Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Projekt der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen und deren Vorsitzenden, Herrn Prof. Dr. med. J. Brockmöller, schriftlich vorgestellt. Nach Prüfung der Unterlagen gab es keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen das Projekt und unter Einhaltung der genannten Kautelen war kein Ethikantrag erforderlich. Des Weiteren bedurfte es unter diesen Voraussetzungen auch keiner expliziten Zustimmung der Patientinnen zur Verwendung der genannten Daten. Um die Überlebensdaten des Kollektivs zu erheben, wurde zunächst versucht entsprechende Daten aus den klinischen Patientenakten zu erheben. In unklaren Fällen wurde in Absprache mit der Ethikkommission das jeweilige Einwohnermeldeamt kontaktiert.

## **2.3 Statistische Datenanalyse**

Die extrahierten Patientendaten wurden mit dem Programm Excel (Microsoft Office) verwaltet. Die Datenanalyse erfolgte in rein deskriptiver Form unter Angabe der Kennzahlen Mediane, Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum und/oder prozentuale Verteilung. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls mit der Excel-Software.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs**

Insgesamt wurden zwischen dem 1. Januar 1998 und 31. Dezember 2019 677 Patientinnen an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Göttingen wegen eines Endometriumkarzinoms vorstellig. Davon mussten 481 Patientinnen ausgeschlossen werden, da das Endometriumkarzinom in diesen Fällen nicht den malignen Primärtumor darstellte, keine Hysterektomie durchgeführt worden war, es sich um Rezidivbehandlungen eines Endometriumkarzinoms handelte, kein Endometriumkarzinom diagnostiziert werden konnte oder aber, weil aufgrund von anästhesiologischen Einwänden oder eines „*low risk*“-Tumors (ab 2008) keine Lymphonodektomie durchgeführt worden war. Es verblieben somit 196 Patientinnen, bei denen im Studienzeitraum eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden war (Abbildung 5).

Bei der genaueren Analyse der Patientenakten der 196 Patientinnen bei denen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt wurde, mussten insgesamt weitere 44 Patientinnen ausgeschlossen werden, weil die Lymphonodektomie nicht entsprechend der jeweils aktuellen Leitlinie erfolgt war. Davon lag in 14 Fällen ein zu ungenaues Staging vor und in weiteren 13 Fällen lag ein synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom vor. Weitere 11 Patientinnen wurden ausgeschlossen, da anstelle der systematischen Lymphonodektomie ein Lymphknoten-Sampling durchgeführt wurde. In vier Fällen erfolgte der Ausschluss wegen einer stattgehabten neoadjuvanten Therapie und bei zwei Patientinnen waren bereits Fernmetastasen in anderen Organen diagnostiziert worden. Somit bestand das endgültige Patientinnenkollektiv aus 152 systematisch lymphadenektomierten Frauen (Abbildung 5).

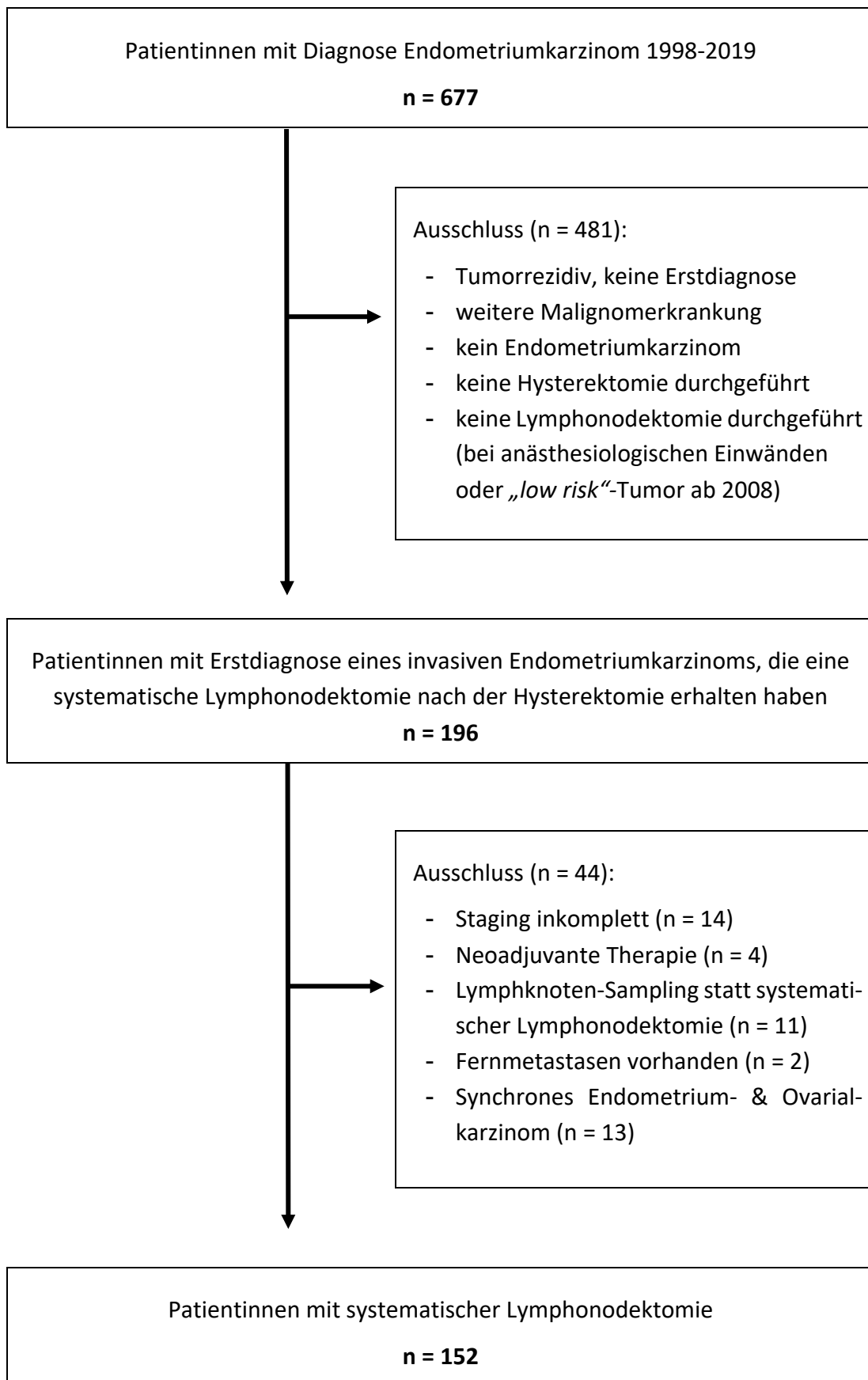


Abbildung 5: Flussdiagramm Zusammensetzung Patientinnenkollektiv

### 3.1.1 Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt

Das Patientinnenkollektiv wies eine große Spannweite beim Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Die jüngste Patientin war 30 Jahre alt und die älteste Patientin 81 Jahre. Der Mittelwert und Median spiegeln den bekannten Häufigkeitsgipfel zwischen der 5. und 7. Lebensdekade wider. Der Altersdurchschnitt in der Kohorte lag bei  $61,8 \pm 9,9$  Jahren, bei einem Median von 63 Jahren. Lediglich 16 (10,5 %) Patientinnen waren jünger als 50 Jahre, während 36 (23,7 %) der Frauen bereits über 70 Jahre alt waren. Mit 100 (65,8 %) Frauen waren fast zwei Drittel des Patientinnenkollektivs zwischen 50 und einschließlich 70 Jahre alt (Abbildung 6).

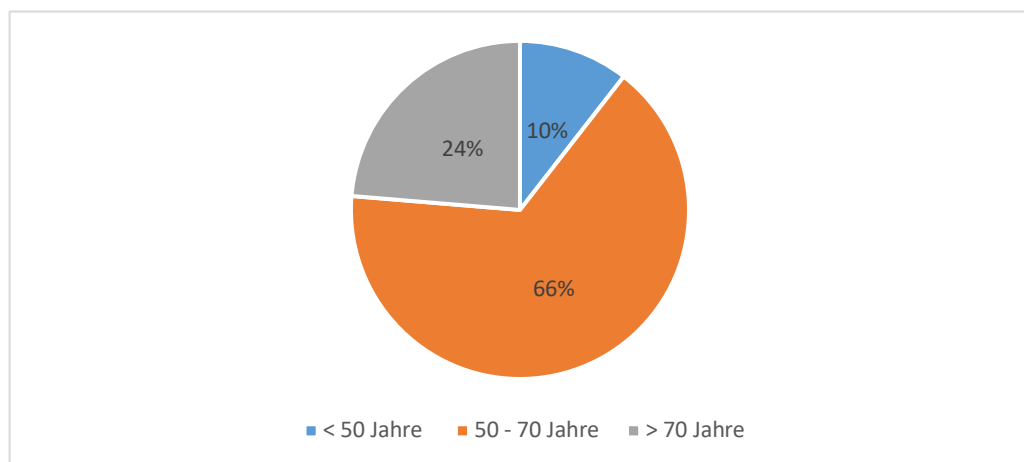


Abbildung 6: Altersverteilung Endometriumkarzinom

Das Histogramm in Abbildung 7 veranschaulicht die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für kleinere Altersbereiche.

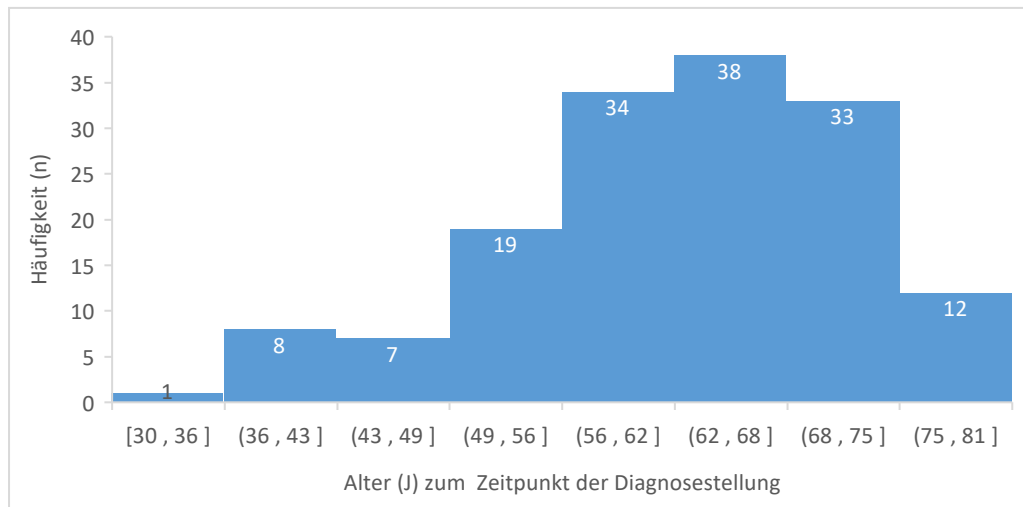


Abbildung 7: Altersverteilung bei Diagnosestellung

### 3.3.2 Symptomatik bei Erstmanifestation

Angaben zur Symptomatik bei der Erstmanifestation waren für insgesamt 145 Frauen vorhanden. Bei der überwiegenden Mehrheit ( $n = 117$ ; 80,7 %) der eingeschlossenen Frauen stellte die postmenopausale Blutung das erste Symptom der Tumorerkrankung dar. Sonstige Blutungsstörungen wie Menorrhagien, Hypermenorrhoeen etc. traten bei 13 (9,0 %) Patientinnen auf. In neun (6,2 %) Fällen wurde die weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf ein Endometriumkarzinom anlässlich eines auffälligen Ultraschallbefundes bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung durchgeführt. Bei zwei (1,4 %) Patientinnen führte ein veränderter vaginaler Fluor zu weiteren diagnostischen Maßnahmen. Bei insgesamt vier (2,8 %) Frauen wurden völlig andere Symptome beobachtet wie Unterbauchschmerzen, Hämatometra, Harnstauung und Zunahme des Bauchumfangs (Abbildung 8).

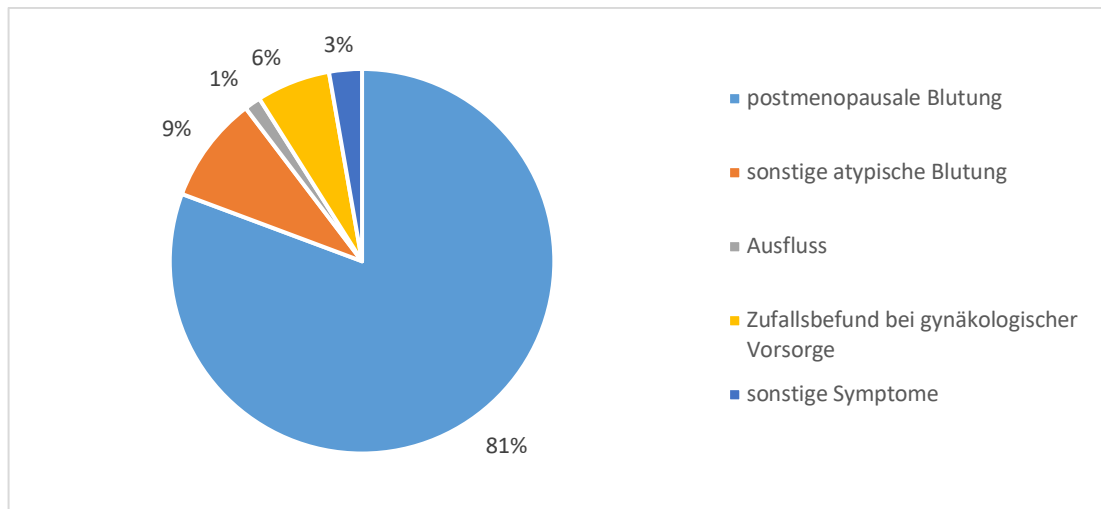


Abbildung 8: Übersicht Symptomatik bei Erstmanifestation

## 3.2 Histopathologische Befunde

### 3.2.1 Histologie des Primärtumors

Die häufigste Histopathologie im Kollektiv stellte mit Abstand das Typ-I-Karzinom dar, welches bei 118 (77,6 %) Frauen festgestellt wurde. Innerhalb dieser Gruppe war das endometrioides Adenokarzinom die häufigste Tumorentität mit einem Anteil von 72,4 % aller Patientinnen (110 Patientinnen), alle Subtypen und Varianten miteinbezogen sogar mit einem Anteil von 77,0 % aller Patientinnen (117 Patientinnen). Am seltensten ergab die histopathologische Aufarbeitung ein muzinöses Adenokarzinom. Dieses traf lediglich auf eine Patientin (0,7 %) des Kollektivs zu. Tumore aus der Gruppe Typ-II-Karzinome machten etwa ein Fünftel der Fälle aus (31 Patientinnen). 22 Patientinnen (14,5 %) wiesen ein seröses Adenokarzinom und 9 Frauen (5,9 %) ein klarzelliges Adenokarzinom auf. Ein Müllerscher Misch tumor (Karzinosarkom) konnte bei 3 Patientinnen (2,0 %) nachgewiesen werden (Abbildung 9). Karzinosarkome verhalten sich biologisch zwar wie Typ-II-Karzinome, werden histopathologisch jedoch zu den gemischten Karzinomen gezählt (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

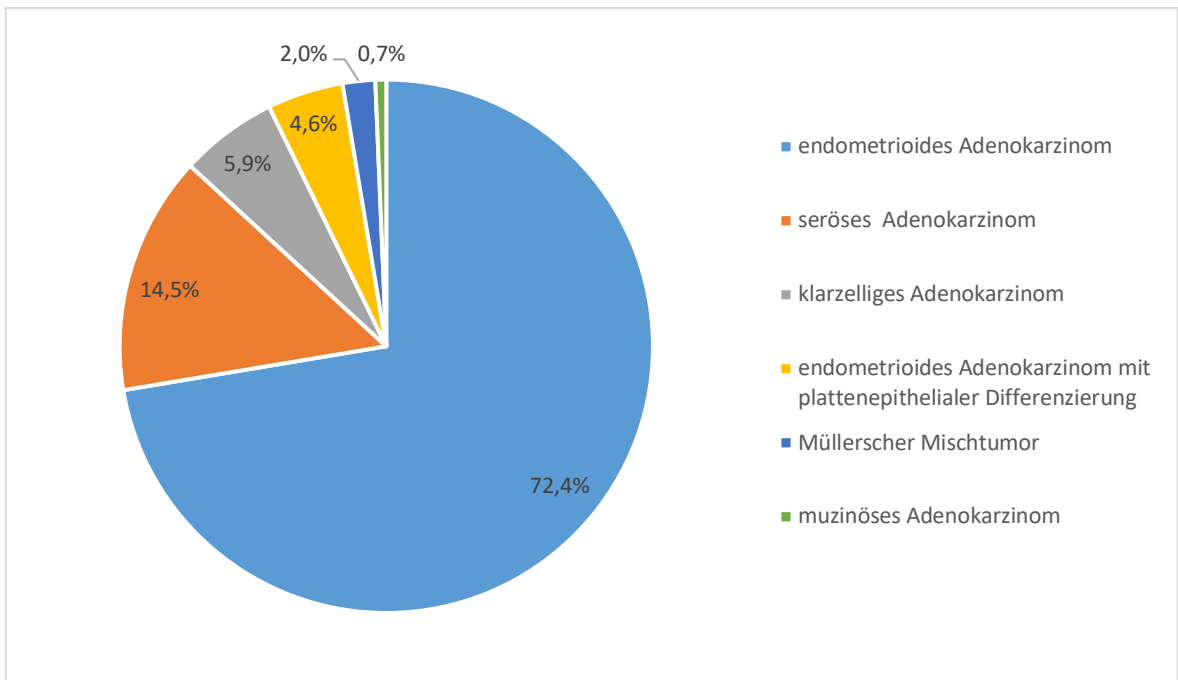


Abbildung 9: Kuchendiagramm Histologie des Primärtumors (mit Prozentangaben)

Das Balkendiagramm in Abbildung 10 liefert die Übersicht zu den absoluten Häufigkeiten der histopathologischen Befundklassen.

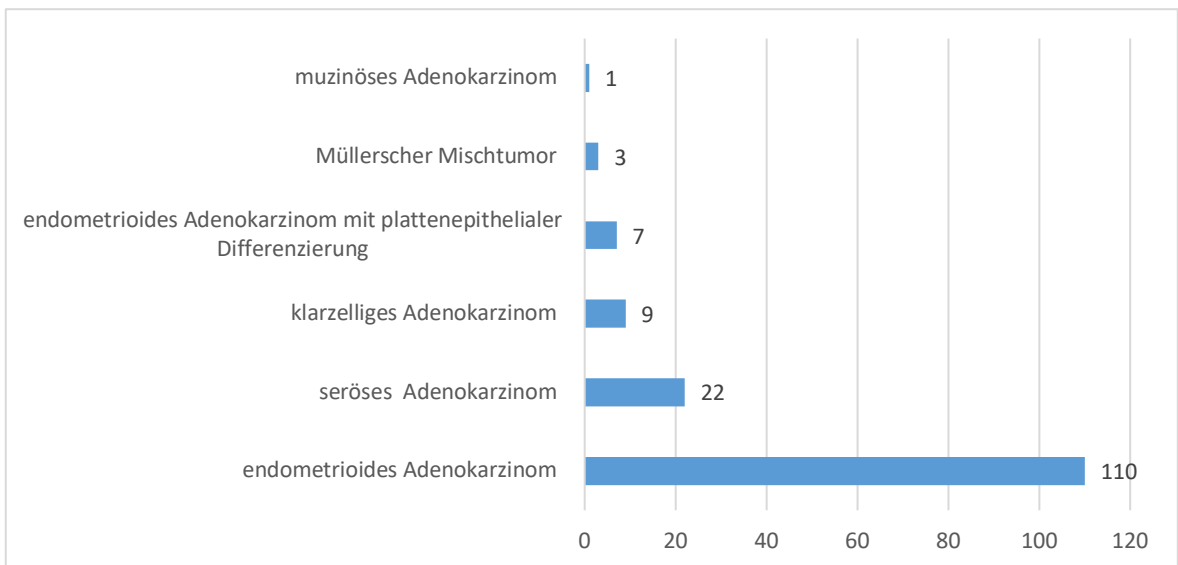


Abbildung 10: Säulendiagramm Histologie des Primärtumors (absolute Befundhäufigkeiten)

### 3.2.2 Grading des Primärtumors

Der Grad der Tumordifferenzierung konnte bei allen 152 (100,0 %) operierten Frauen histopathologisch bestimmt werden. In 88 Fällen (57,9 %) wurde ein mittelgradig differenzierter (G2) Tumor diagnostiziert. Ein Tumor mit schlechtem Differenzierungsgrad (G3) wurde bei 49 (32,2 %) Patientinnen vorgefunden. Tumore mit hohem Differenzierungsgrad (G1) wurden am seltensten gezählt, nämlich bei 15 (9,9 %) Frauen. Die graphische Darstellung zum Grading der Primärtumore liefert das Kreisdiagramm in Abbildung 11.

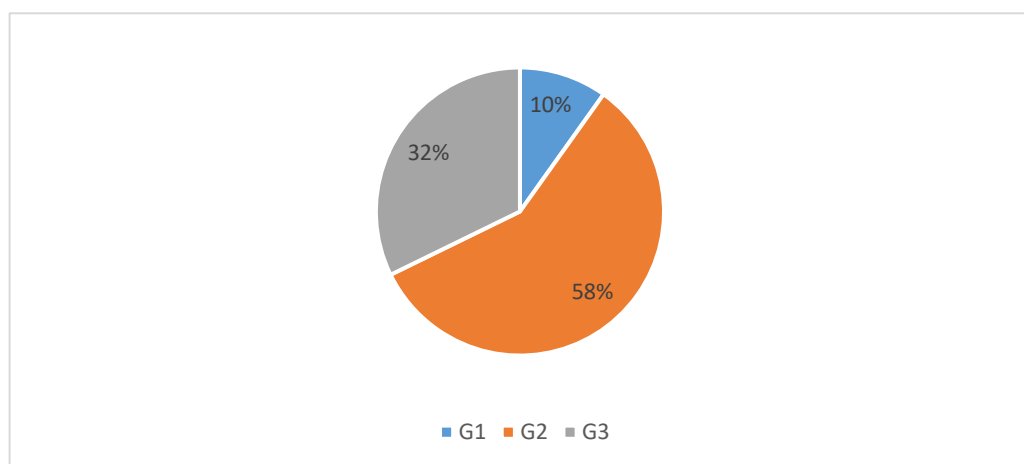


Abbildung 11: Häufigkeiten der Befunde beim Grading der Primärtumore

### 3.2.3 pTMN-Klassifikation des Primärtumors

#### 3.2.3.1 pT-Stadium

Alle 152 (100,0 %) Tumorpräparate konnten anhand der pTMN-Klassifikation eingeteilt werden. Am häufigsten (n = 106; 69,7 %) konnte ein Tumor der Klasse pT1 festgestellt werden. In 30 (19,7 %) Fällen lag ein pT2-Stadium vor, während bei 15 (9,9 %) Patientinnen ein pT3-Stadium registriert wurde. Das pT4-Stadium trat lediglich bei einer einzigen (0,7 %) Patientin auf (Abbildung 12).



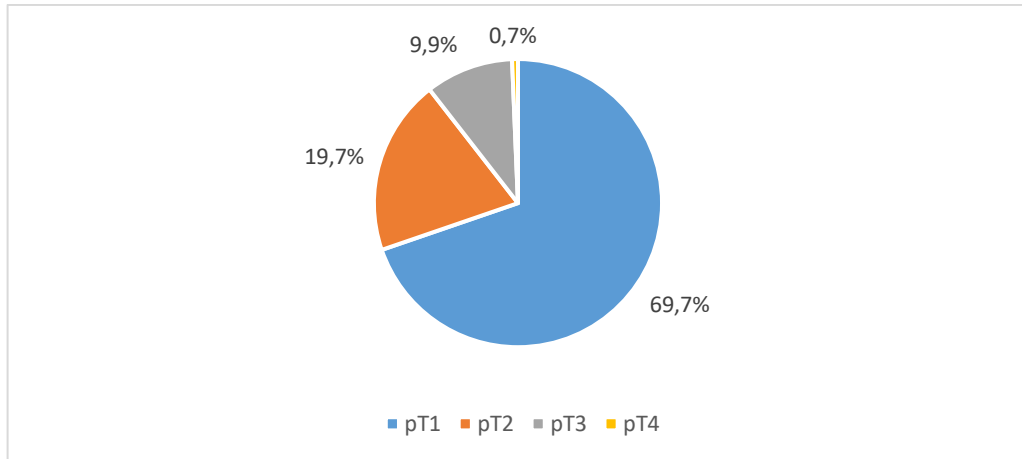


Abbildung 12: Übersicht pT-Hauptgruppen

Bei der Betrachtung der pT1-Untergruppen war die Subgruppe pT1b mit 54,3 % in 45 Fällen am häufigsten vertreten. Tumore der Subgruppe pT1a kamen seltener vor, nämlich bei 38 (45,7 %) Patientinnen. (Abbildung 13).

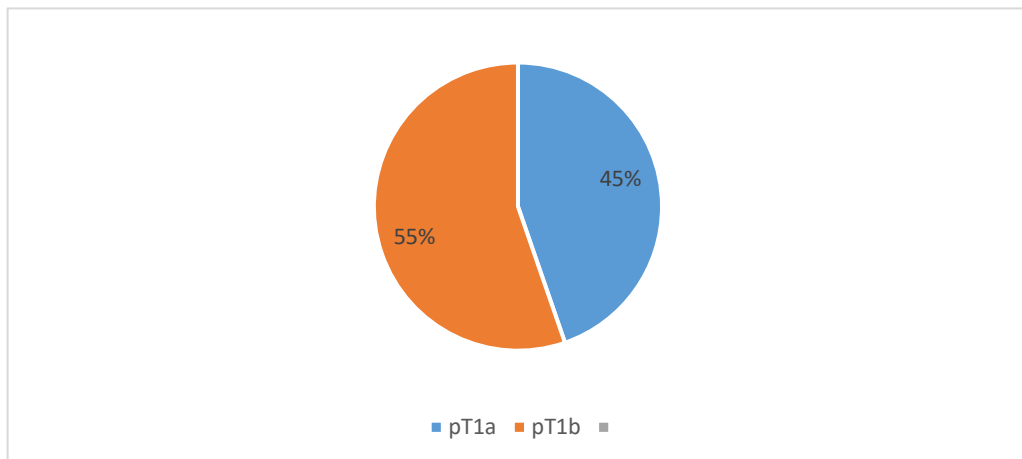


Abbildung 13: Verteilung der pT1-Subgruppen

### 3.2.3.2 pN-Stadium

Insgesamt 120 Patientinnen (78,9 %) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose frei von Lymphknotenmetastasen und konnten damit dem pN0-Stadium zugeordnet werden. Bei 32 (21,1 %) Frauen war eine Lymphknotenmetastasierung vorhanden (Abbildung 14).

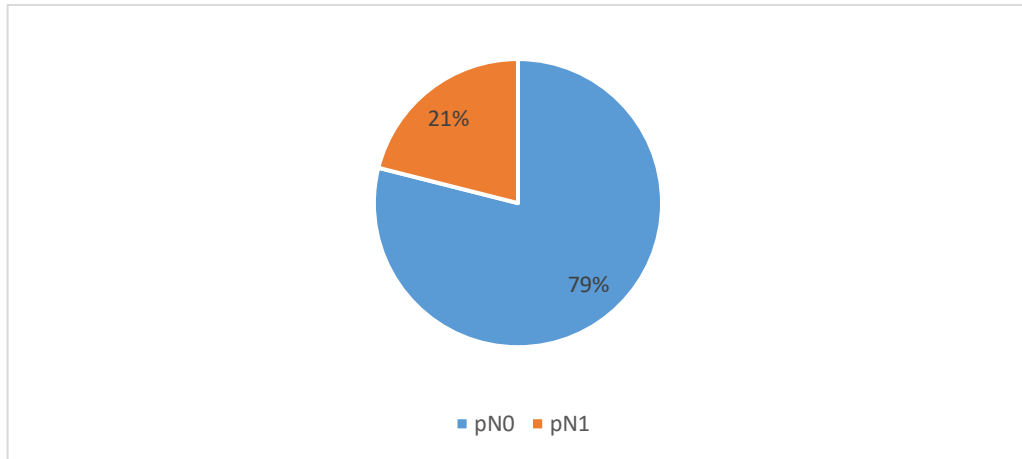


Abbildung 14: Verteilung der Befunde beim pN-Stadium

### 3.2.3.3 M-Stadium

Mit 145 (95,4 %) Frauen war die überwiegende Mehrheit bei der Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms frei von Fernmetastasen und erhielt damit die M0-Klassifizierung. Eine einzige Patientin (0,7 %) wies eine pathologisch gesicherte Fernmetastasierung auf (pM1). Bei sechs (3,9 %) Patientinnen konnte anhand der klinischen Patientenakte keine Aussage über das Vorliegen von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt getroffen werden.

### 3.2.3.4 Resektionsbefunde, Lymphgefäßinfiltration und Veneninfiltration

Das Endometriumkarzinom konnte bei 151 (99,3 %) der operierten Patientinnen vollständig und mit einem Sicherheitsabstand entfernt werden (R0-Resektion). Bei einer (0,7 %) Patientin ergab der histopathologische Befund mit der Zuordnung R1 einen mikroskopisch sichtbaren Residualtumor.

Auf Angabe der Lymphgefäß- und Veneninfiltration wurde bei den meisten Patientinnen im histopathologischen Befund verzichtet. Aufgrund dessen werden bei den folgenden Ausführungen keine Prozentwerte aufgeführt, da das tatsächliche Gesamtkollektiv nicht eindeutig bestimmbar war. Für 21 Frauen gab es Informationen zum Befall der Lymphgefäße.

Davon waren in zehn Fällen die Lymphgefäße tumorfrei und in elf Fällen konnte eine Infiltration des Tumors in die Lymphgefäße nachgewiesen werden. Vier Frauen waren außerdem von einer Veneninfiltration des Endometriumkarzinoms betroffen.

### 3.3 Systematische Lymphonodektomie und leitliniengerechte Therapie

#### 3.3.1 Intra- und postoperative Komplikationen

Komplikationen in Zusammenhang mit der operativen Therapie inklusive systematischer Lymphonodektomie traten bei ungefähr einem Drittel der Patientinnen auf. So wiesen 57 (37,5 %) Frauen entweder intra- oder postoperative Komplikationen unterschiedlicher Art auf. Bei der Mehrheit der Patientinnen (n = 95; 62,5 %) verliefen sowohl der operative Eingriff als auch der postoperative Wundheilungsverlauf komplikationslos (Abbildung 15).

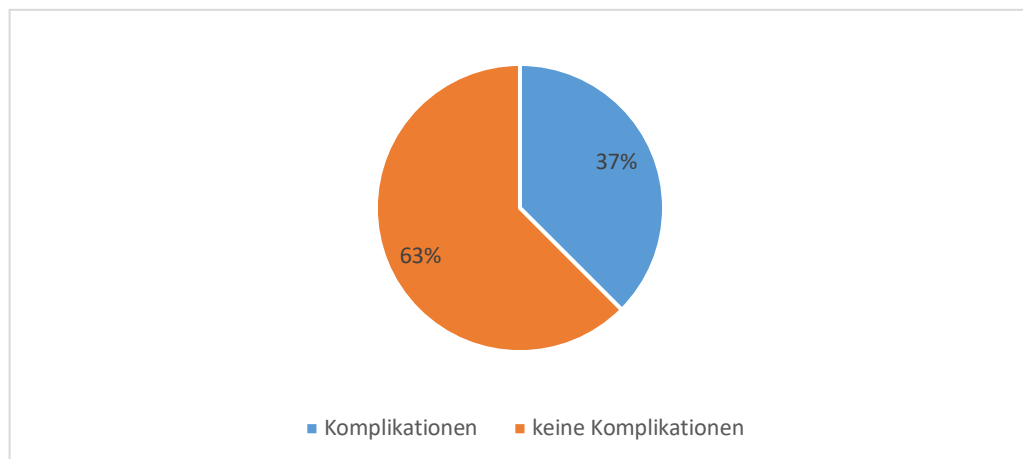


Abbildung 15: Intra- und postoperative Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen waren Störungen im regulären Wundheilungsverlauf, welche bei 14 Frauen auftraten. Es folgte an zweiter Stelle die Lymphozele bei 12 Patientinnen, wobei sich bei einer der 12 Frauen die Lymphozele zusätzlich infizierte. Komplikationen in Zusammenhang mit Nachblutungen oder intraoperativen Blutgefäßverletzungen traten bei sieben Frauen auf. Die anderweitigen Komplikationen sind im nachfolgenden Kreisdiagramm in Abbildung 16 unter dem Punkt „sonstige“ zusammengefasst.

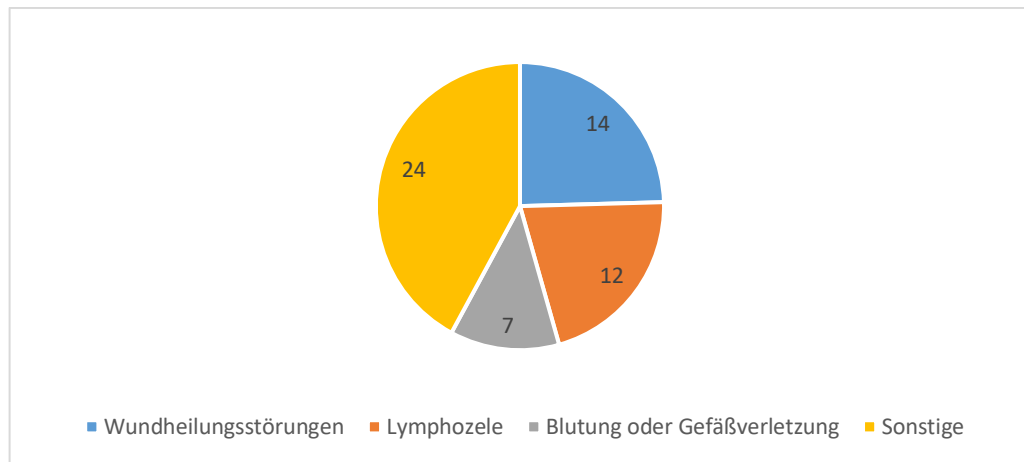


Abbildung 16: Übersicht intra- und postoperative Komplikationen

Fünf Frauen entwickelten Probleme mit dem Harnfluss und bei drei weiteren Patientinnen wurde im zeitlichen Verlauf eine Harnwegsinfektion diagnostiziert. Die schwerwiegendsten und zugleich lebensbedrohlichen Komplikationen waren allesamt kardialer Natur. Intraoperativ erlitt eine Patientin einen Myokardinfarkt und postoperativ trat bei zwei Patientinnen ein Herzstillstand auf. Todesfälle während oder unmittelbar in Folge der Operation gab es keine. Die weiteren Komplikationsarten sind der Aufstellung in Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Detailaufstellung Kategorie "sonstige" Komplikationen

Komplikationsart	Anzahl Fälle (%)
Harnstau, Urinom, Nierenstau	5 (3,3 %)
Harnwegsinfektionen	3 (2,0 %)
Kardiale Komplikationen	3 (2,0 %)
Neurologische Komplikationen (Parese, Sensibilitätsstörungen)	2 (1,3 %)
Pneumonie, Dyspnoe	2 (1,3 %)
Revisions-Operationen	2 (1,3 %)
Anämie	1 (0,7 %)
Chylöser Aszites	1 (0,7 %)
Lymphödem	1 (0,7 %)
Rhabdomyolyse	1 (0,7 %)
Subileus	1 (0,7 %)
Ureterovaginale Fistel	1 (0,7 %)
Verletzung Ductus thoracicus	1 (0,7 %)
Perioperative Mortalität	0 (0,0 %)

### 3.3.2 Leitliniengerechte Therapie und Lymphknotenbefall

Den größten Anteil am Patientinnenkollektiv machten die 77 (50,7 %) Frauen der „*high risk*“-Gruppe aus. Die zweitgrößte Gruppe waren die 40 (26,3 %) Patientinnen der „*low risk*“-Gruppe. Die geringste Anzahl von Patientinnen wies die „*intermediate risk*“-Gruppe mit 35 (23,0 %) auf.

In der Abbildung 17 ist der Anteil der Patientinnen mit den jeweiligen Empfehlungen zur systematischen Lymphonodektomie graphisch dargestellt.

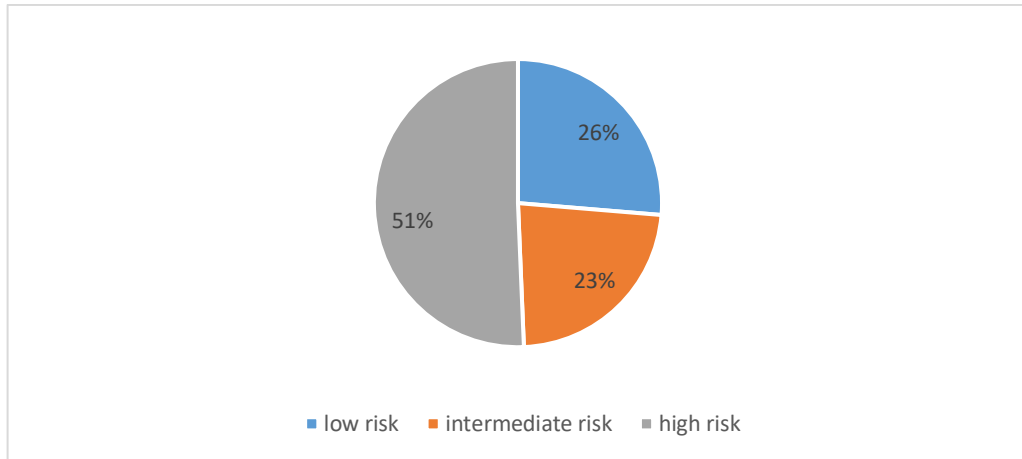


Abbildung 17: Anteil Patientinnen in den Risikogruppen

Gemäß aktueller S3-Leitlinie besteht eine „*soll nicht*“-Empfehlung für die systematische Lymphonodektomie für Patientinnen der „*low risk*“-Gruppe mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2. Bei insgesamt 40 (26,3 %) dieser Patientinnen ist eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden, da die zum Zeitpunkt der Operation gültige Leitlinie bei niedrigmalignen Tumoren (G1/G2) und einem frühen Stadium (pT1a/pT1b) die Entscheidung zur Lymphonodektomie dem Operateur zur freien Wahl ließ (DKG und DGGG 2008). Es konnte lediglich bei einer einzigen Patientin in dieser Gruppe ein tumoröser Lymphknotenbefall festgestellt werden. Die Anzahl an insgesamt entnommenen Lymphknoten reichte von 18 bis 106, bei einem Median von 45 Lymphknoten (Abbildung 18).

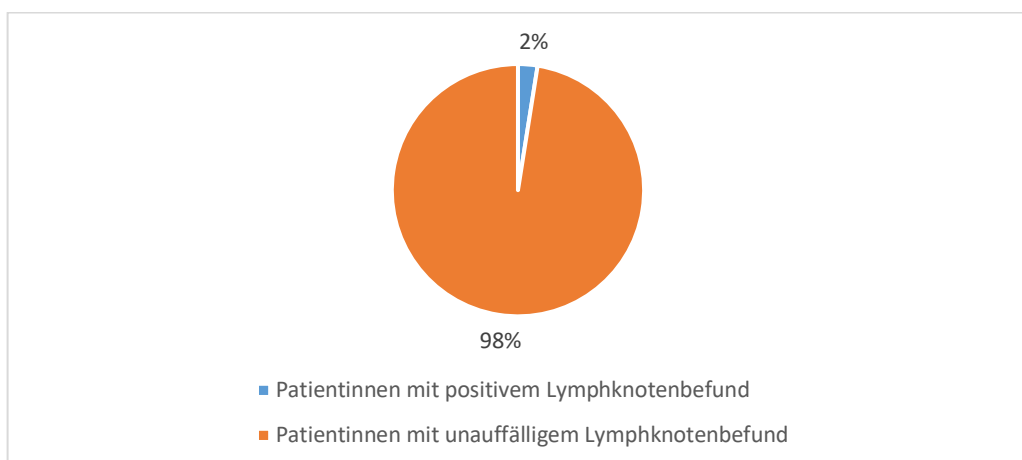


Abbildung 18: Lymphknotenbefall in der „*low-risk*“-Gruppe

Die „kann“-Empfehlung der aktuellen Leitlinie gilt für Patientinnen der „*intermediate risk*“-Gruppe mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G3 sowie Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b, G1/2. Innerhalb der eingeschlossenen Frauen dieses Kollektivs gab es 35 (23,0 %) Patientinnen mit entsprechenden Tumorkriterien. Drei dieser Patientinnen wiesen positive Lymphknoten auf. Die Anzahl der pro Person entnommenen positiven Lymphknoten reichte dabei von einem bis zu sieben, bei einem Median von drei. Insgesamt wurden zwischen 17 und 78 Lymphknoten pro Patientin für die histopathologische Aufbereitung entnommen. Der Median für die entnommenen Lymphknoten betrug 39 (Abbildung 19).

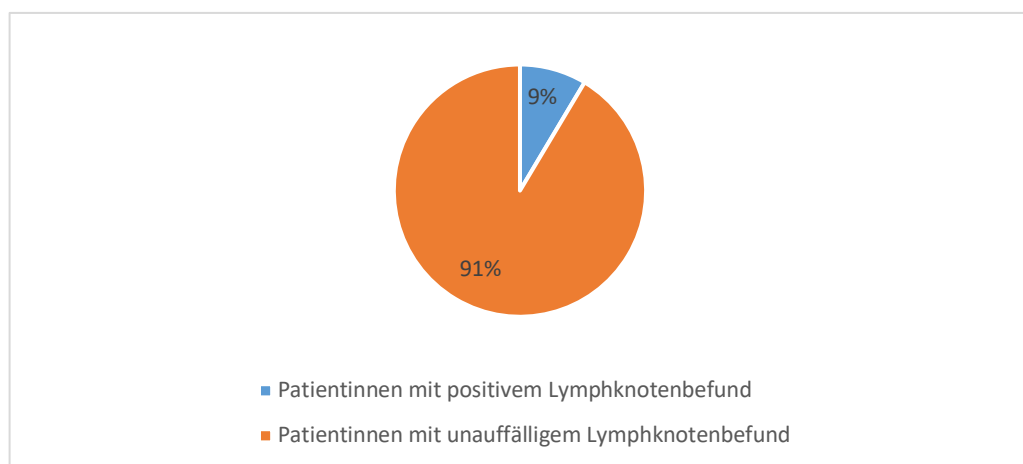


Abbildung 19: Lymphknotenbefall in der „*intermediate risk*“-Gruppe

Patientinnen mit einer „*sollte*“-Empfehlung zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie hatten zuvor eine der folgenden Diagnosen erhalten: Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G3, Typ-I-Endometriumkarzinom pT2-pT4 M0 G1-3 sowie Typ-II-Endometriumkarzinom. Eines dieser Kriterien traf auf 77 (50,7 %) Frauen des untersuchten Kollektivs zu, wobei bei 28 Patientinnen positive Lymphknotenbefunde festgestellt wurden. Die Spannweite der befallenen Lymphknoten reichte bei Patientinnen der „*high risk*“-Gruppe von einem bis 40 Lymphknoten, bei einem Medianwert von drei positiven Lymphknoten wie in der Empfehlungsgruppe zuvor. Die Anzahl an insgesamt entnommenen Lymphknoten pro Patientin betrug zwischen drei und 96, wobei hier der Median bei 41 Lymphknoten lag (Abbildung 20).

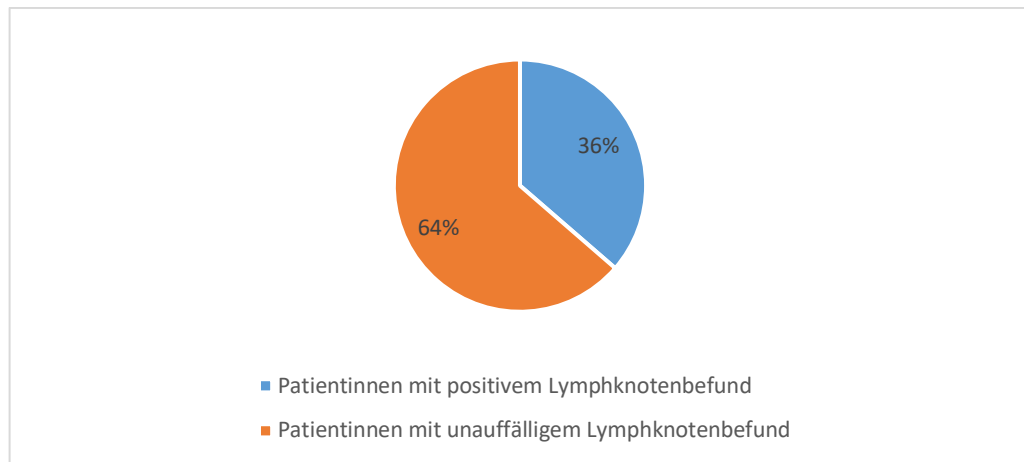


Abbildung 20: Lymphknotenbefall in der „high risk“-Gruppe

In der nachfolgenden Tabelle 4 findet sich die tabellarische Übersicht des Lymphknotenbefalls nach Empfehlungsgruppe im Rahmen der leitliniengerechten Therapie.

Tabelle 4: Lymphknotenbefall bei leitliniengerechter Therapie

<b>Leitlinienempfehlung zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie</b>			
	low risk	intermediate risk	high risk
Patientinnen (n)	40	35	77
Patientinnen mit positiven LK (n)	1	3	28
Anteil Patientinnen mit positiven LK	2,5 %	8,6 %	36,4 %
Anzahl/Range positiver LK	2	1–7	1–40
Range insgesamt entnommener LK	18–106	17–78	3–96
Median der positiven LK	–	3	3
Median der insgesamt entnommenen LK	45	39	41

n - Anzahl



Das Säulendiagramm in Abbildung 21 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikogruppe und der Anzahl der Frauen mit positiven Lymphknotenbefunden.

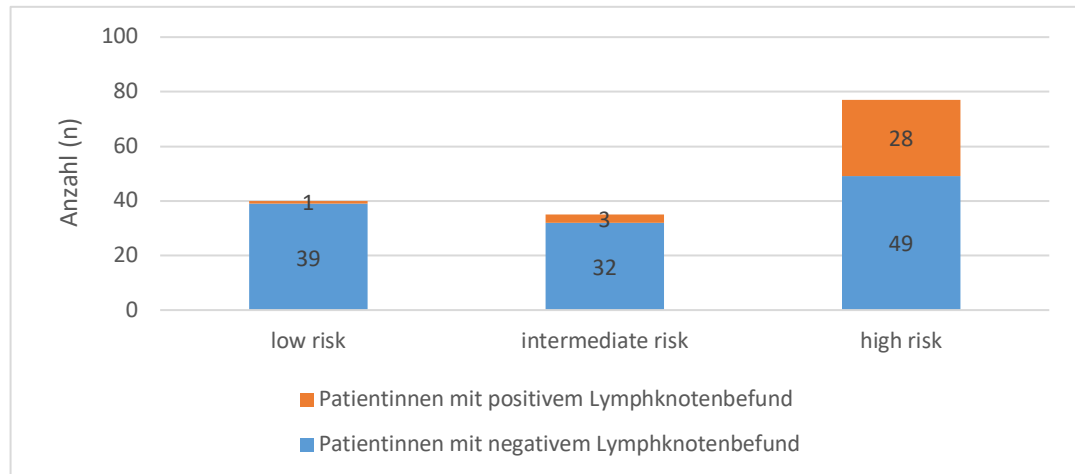


Abbildung 21: Übersicht Patientinnenanzahl pro Risikogruppe mit positiven Lymphknotenbefunden

Nachdem die „*intermediate risk*“- und „*high risk*“-Gruppe jeweils mehrere histopathologische Untergruppen in sich vereinen, wurde eine Subgruppenanalyse dieser Patientinnen nach der spezifischen Diagnose durchgeführt.

### 3.3.2.1 Lymphknotenbefall in der „intermediate risk“-Gruppe

In der „intermediate risk“-Gruppe mit der „kann“-Empfehlung zur Lymphonodektomie sind zwei Diagnosegruppen zusammengefasst. Ein Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a G3 lag bei fünf Patientinnen vor. Ein positiver Lymphknotenbefund trat bei keiner Patientin auf. Die Diagnose Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G1/G2 umfasste 30 Patientinnen, wovon drei Frauen positive Lymphknoten aufwiesen (Abbildung 22).

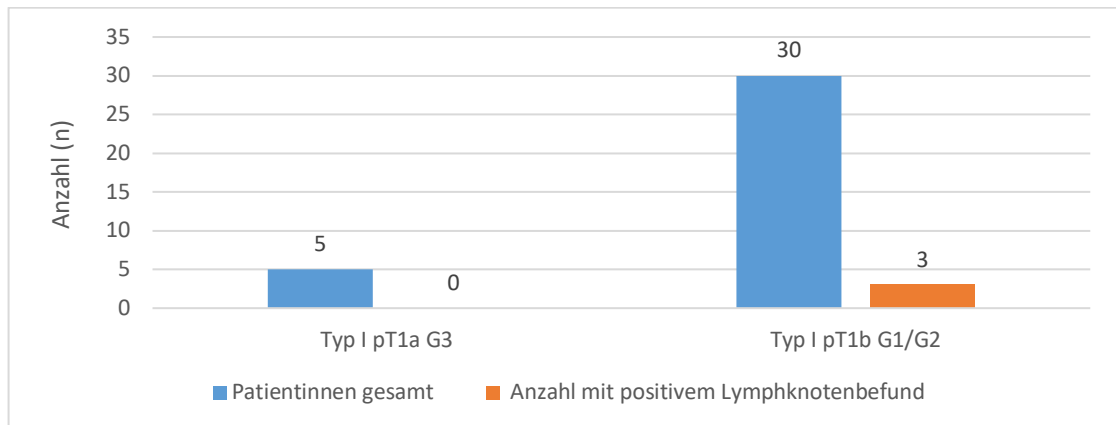


Abbildung 22: Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppe in der „intermediate risk“-Gruppe

### 3.3.2.2 Lymphknotenbefall in der „high risk“-Gruppe

Die Gruppe der „high risk“-Tumore, für die eine „sollte“-Empfehlung gilt, umfasst sechs einzelne Diagnosesubgruppen. Es gab acht (10,4 %) Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b G3, wovon eine Frau einen positiven Lymphknotenbefund aufwies. Bei der zweitgrößten Subgruppe von Frauen mit „sollte“-Empfehlung lag ein Typ-I-Endometriumkarzinom pT2 G1-3 vor. Von den 21 (27,3 %) Frauen mit einem dieser Tumore wurden bei zehn Patientinnen positive Lymphknoten nachgewiesen.

Die Diagnosegruppe Typ-I-Endometriumkarzinom pT3a G1-3 umfasste acht (10,4 %) Frauen, wovon drei Frauen auffällige Lymphknoten hatten. In der Kategorie Typ-I-Endometriumkarzinom pT3b G1-3 waren es vier (5,2 %) Frauen und bei allen vier Patientinnen wurden tumorös befallene Lymphknoten diagnostiziert. Die kleinste Gruppe bildeten jene

beiden (2,6 %) Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT4 G1-3, wobei bei einer Frau ein auffälliger Lymphknotenbefund festgestellt wurde.

Den größten Anteil an der Gruppe mit „*high risk*“-Tumoren hatten jedoch die Frauen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom. Es handelte sich dabei um 31 Frauen, wovon neun positive Lymphknotenbefunde aufwiesen (Abbildung 23).

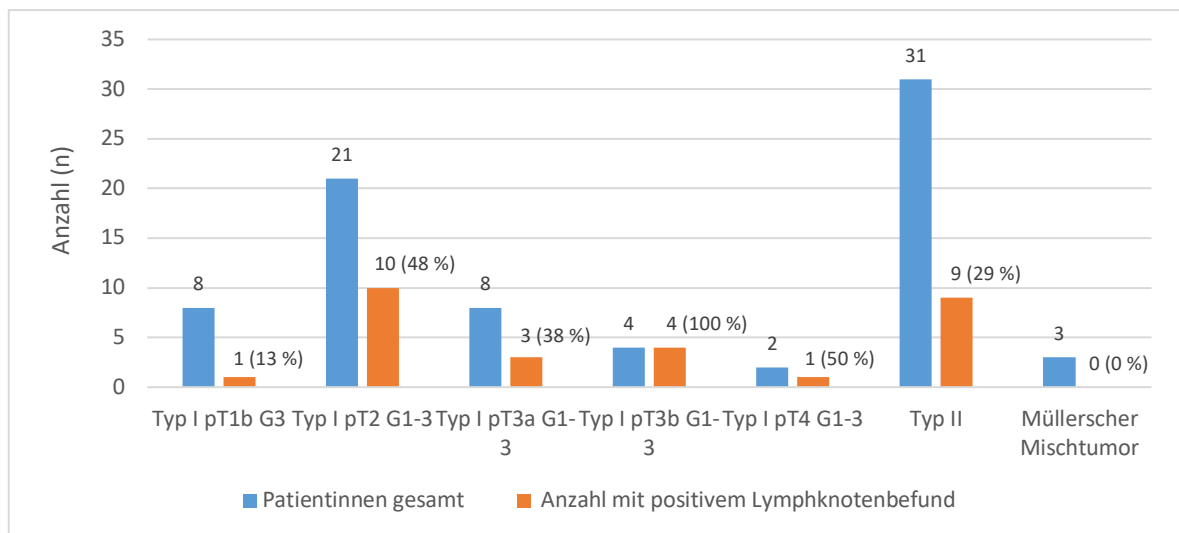


Abbildung 23: Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppe in der „*high risk*“-Gruppe

### 3.3.3 Anzahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten

Die Anzahl und die Lokalisation der auffälligen Lymphknoten waren von einer großen Variabilität geprägt. Dies wurde bereits teilweise durch die Betrachtung der Spannweiten und der Medianwerte der entnommenen und tatsächlich befallenen Lymphknoten ersichtlich. In der nachfolgenden

Tabelle 5 werden die genannten Befunde nach Empfehlungsgruppe aufgeschlüsselt präsentiert. Bei der einzigen Patientin in der „*low risk*“-Gruppe mit positivem Lymphknotenbefund konnten lediglich pelvine Lymphknotenmetastasen gefunden werden. In der Gruppe der „*intermediate risk*“-Tumore traten bei allen drei Patientinnen pelvine Lymphknotenmetastasen auf. Bei einer Patientin lagen zusätzlich auch Metastasen in den paraaortalen

Lymphknoten vor. Unter den Patientinnen mit „*high risk*“-Tumoren wiesen 23 von 28 Patientinnen (82,1 %) pelvine Lymphknotenmetastasen auf. Bei neun Patientinnen dieser Gruppe (32,1 %) beschränkte sich das Ausmaß der Metastasierung auf die Lymphknoten im kleinen Becken. In 14 Fällen (50,0 %) wurden zusätzlich auch paraaortale bzw. paracavale Lymphknotenmetastasen dokumentiert und in lediglich fünf Fällen (17,9 %) wurden Lymphknotenmetastasen nur in den paraaortocavalen Lymphknoten gefunden. Von den fünf Patientinnen mit isolierten paraaortocavalen Metastasen wiesen drei Patientinnen ein Typ-II-Karzinom auf, zwei davon mit seröser, eine mit klarzelliger Morphologie. Bei den übrigen beiden Patientinnen lag ein Typ-I-Karzinom im fortgeschrittenen Stadium vor.

Tabelle 5: Anzahl und Lokalisation positiver Lymphknoten nach Risikogruppe

<b>„Low risk“-Gruppe</b>			
	<b>Anzahl</b>	<b>Lokalisation</b>	
1)	2/18	2/17 pelvin	0/1 aortal
<b>„Intermediate risk“-Gruppe</b>			
1)	7/35	4/24 pelvin	3/11 aortal
2)	1/17	1/17 pelvin	
3)	3/25	3/17 pelvin	0/8 aortocaval
<b>„High risk“-Gruppe</b>			
1)	1/16	1/16 pelvin	
2)	3/63	2 pelvin <sup>1</sup>	1 aortal <sup>1</sup>
3)	1/38	1/38 pelvin	
4)	40/61	24/39 pelvin	3/5 aortal, 6/10 caval, 7/7 interaortocaval
5)	2/83	2/40 pelvin	0/43 aortocaval

6)	3/3	2/2 pelvin	1/1 aortal
7)	3/30	3/30 pelvin	
8)	3/43	3/43 pelvin	
9)	5/73	3/45 pelvin	2/8 aortal, 0/19 caval
10)	1/6	0 pelvin <sup>1</sup>	1 aortal <sup>1</sup>
11)	3/38	2/27 pelvin	1/8 aortal, 0/3 caval
12)	4/52	2 pelvin <sup>1</sup>	2 aortal <sup>1</sup>
13)	4/40	3/35 pelvin	1/5 aortal
14)	1/60	0 pelvin <sup>1</sup>	1 caval <sup>1</sup> , 0 aortal <sup>1</sup>
15)	2/85	0/57 pelvin	1/8 aortal, 1/20 caval
16)	1/37	0/32 pelvin	1/5 aortal
17)	1/31	1 pelvin <sup>1</sup>	0 aortal <sup>1</sup>
18)	3/92	1 pelvin <sup>1</sup>	2 aortal <sup>1</sup>
19)	1/36	1 pelvin <sup>1</sup>	0 aortal <sup>1</sup>
20)	10/38	5/27 pelvin	3/4 aortal, 1/4 caval, 1/3 interaortocaval
21)	2/65	2/52 pelvin	0/13 aortocaval
22)	39/64	15/39 pelvin	7/8 aortal, 13/13 caval, 4/4 interaortocaval
23)	8/41	5/31 pelvin	0/3 aortal, 1/2 caval, 2/5 interaortocaval
24)	4/20	2/12 pelvin	2/8 aortal
25)	15/41	0 pelvin <sup>1</sup>	15 aorto-caval <sup>1</sup>
26)	15/39	1/20 pelvin	10/10 aortal, 3/9 caval
27)	1/26	1/17 pelvin	0/9 aortal
28)	1/46	1/22 pelvin	0/24 aortal

---

<sup>1</sup> keine genauere Differenzierung anhand des pathologischen Berichts möglich

#### 3.3.4 Leitliniengerechte Therapie und Histologie

Aufgrund der automatischen Zuordnung der Typ-II-Karzinome und Karzinosarkome in die Gruppe der hochmalignen „*high risk*“-Tumore und der geringen Inzidenz muzinöser Karzinome traten in der Gruppe der „*low risk*“ und „*intermediate risk*“-Tumore fast ausschließlich endometrioiden Adenokarzinome sowie deren klinisch unbedeutende Varianten auf.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht zu den histopathologischen Tumorentitäten in den einzelnen Empfehlungsgruppen.

Tabelle 6: Übersicht Histologie bei leitliniengerechter Therapie

<b>Histologie Empfehlungsgruppe</b>	<b>Histologie bei Lymphknotenbefall</b>
<b><u>„low risk“-Gruppe</u></b>	
39x endometrioides Adeno-Ca	1x endometrioides Adeno-Ca
1x muzinöses Adeno-Ca	
<b><u>„intermediate risk“-Gruppe</u></b>	
32x endometrioides Adeno-Ca	3x endometrioides Adeno-Ca
3x endometrioides Adeno-Ca mit plattenepithelialer Differenzierung	
<b><u>„high risk“-Gruppe</u></b>	
39x endometrioides Adeno-Ca	16x endometrioides Adeno-Ca
22x seröses Adeno-Ca	5x seröses Adeno-Ca
9x klarzelliges Adeno-Ca	4x klarzelliges Adeno-Ca
4x endometrioides Adeno-Ca mit plattenepithelialer Differenzierung	3x endometrioides Adeno-Ca mit plattenepithelialer Differenzierung
3x Müllerscher Mischtumor	

### 3.4 Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten

Die grob orientierende Auswertung der Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten nach systematischer Lymphonodektomie war ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Für die Analysen wurde gruppenweise entsprechend den Empfehlungsgruppen der S3-Leitlinie vorgegangen. Einschränkend muss gesagt werden, dass Daten zum krankheitsspezifischen Überleben nicht zuverlässig erhoben werden konnten. Lediglich der Zeitpunkt des Todes konnte zuverlässig ermittelt werden, die jeweilige Todesursache ließ sich jedoch nicht in allen Fällen in Erfahrung bringen. 23 Patientinnen mussten aus der Berechnung der Fünf-Jahresüberlebensrate ausgeschlossen werden, da die Diagnosestellung und Operation innerhalb der letzten fünf Jahre vor dem Ende des Beobachtungszeitraums erfolgt war oder keine Nachverfolgung möglich war, da die Patientinnen unklar verzogen waren. Insgesamt verstarben 19 Patientinnen (12,5 % bezogen auf das Gesamtkollektiv, 14,7 % exklusive der zensierten Patientinnen) innerhalb des Fünf-Jahres-Nachbeobachtungszeitraums, 16 Patientinnen davon (10,5 % bezogen auf das Gesamtkollektiv, 12,4 % exklusive der zensierten Patientinnen) an ihrem Endometriumkarzinom. Zwei weitere Patientinnen verstarben an Ursachen, die im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung oder auch unabhängig davon gestanden haben können (Sepsis, Schlaganfall). Ein Pankreaskarzinom forderte den Tod einer weiteren Patientin. Die Fünf-Jahresüberlebensrate über alle Risikogruppen hinweg betrug somit 72,4 % bezogen auf das Gesamtkollektiv und 85,3 % in Bezug auf die Gruppe derer Patientinnen, die über volle fünf Jahre nachbeobachtet wurden.

#### 3.4.1 Survival nach Empfehlungsgruppe

##### 3.4.1.1 Gesamtüberlebensraten bei „low risk“-Karzinomen

In dieser Gruppe war die Überlebensrate nach fünf Jahren mit 90,0 % am höchsten. Von den 40 Frauen in der Kohorte haben 36 Patientinnen überlebt. Darunter befand sich auch die eine Patientin mit einem positiven Lymphknotenbefund. Eine Patientin war unbekannt verzogen und es lagen keine Daten zum Fünf-Jahres-Überleben vor. Insgesamt drei Frauen waren vor Ablauf der fünf Jahre aufgrund eines Progresses der Tumorerkrankung verstorben.



#### 3.4.1.2 Gesamtüberlebensraten bei „intermediate risk“-Karzinomen

Für die Gruppe mit „kann“-Empfehlung zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 80,0 % ermittelt. Nach fünf Jahren waren 28 der insgesamt 35 Frauen dieser Gruppe noch am Leben. Unter den Lebenden waren alle drei Frauen mit auffälligen Lymphknotenbefunden. Zu sechs Patientinnen konnte keine Aussage zum Fünf-Jahres-Überleben gemacht werden, da das Endometriumkarzinom dieser Patientinnen erst innerhalb der letzten vier Jahren des Beobachtungszeitraums diagnostiziert worden waren. Eine Patientin verstarb vor Ablauf der fünf Jahre an einer Sepsis unklarer Genese.

#### 3.4.1.3 Gesamtüberlebensraten bei „high risk“-Karzinomen

Bei den Patientinnen in der Gruppe mit „sollte“-Empfehlung fiel die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 59,7 % am niedrigsten aus. Fünf Jahre nach dem tumorchirurgischen Eingriff lebten noch 46 der 77 operierten Frauen in dieser Gruppe. Bei 16 Patientinnen war keine Aussage möglich, da die Diagnose innerhalb der letzten vier Jahre des Beobachtungszeitraums gestellt worden war. Vor Ende des fünften Jahres verstarben 15 Frauen in dieser Gruppe, 13 davon an einem gesicherten Progress des Endometriumkarzinoms, eine Patientin an einem Pankreaskarzinom und eine weitere Patientin an einem Schlaganfall unklarer Genese.

Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren ist für die verschiedenen Empfehlungsgruppen in Abbildung 24 graphisch dargestellt. Die Überlebensrate in Bezug auf das gesamte Kollektiv der jeweiligen Risikogruppe ist in Prozent an der Ordinatenachse abzulesen. Innerhalb der Säulen sind die absoluten Werte aufgetragen.

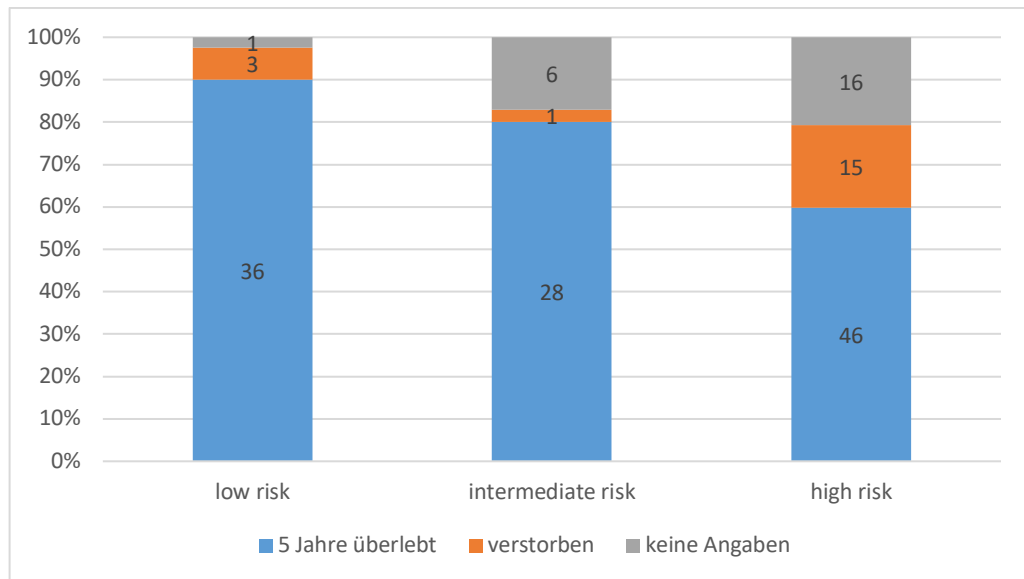


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Prozent nach fünf Jahren in den verschiedenen Risikogruppen

## 4 Diskussion

Die Lymphonodektomie wird seit 1988 von der *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) als Bestandteil des chirurgischen Stagings beim Endometriumkarzinom empfohlen (Chan et al. 2007b; Falcone et al. 2014). Dementsprechend hat sie immer wieder Eingang in die verschiedenen Leitlinienversionen zum Endometriumkarzinom gefunden, allerdings mit Modifikationen und Aktualisierungen im Laufe der Zeit entsprechend der jeweils aktuellen Evidenzlage.

Die vorliegende Arbeit setzte sich mit der Frage der Häufigkeit und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom und systematischer Lymphonodektomie auseinander. Außerdem wurde ein Vergleich der klinischen Verlaufsdaten des universitären Patientinnenkollektivs mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinienversionen durchgeführt. An dieser Stelle erfolgt nun die kritische Auseinandersetzung mit den Studienergebnissen im Kontext der aktuellen Literatur.

### 4.1 Patientinnenkollektiv

Der Altersdurchschnitt in der Kohorte lag bei  $61,8 \pm 9,9$  Jahren, bei einem Median von 63 Jahren und einer Spannbreite von 30 bis 81 Jahren. Zwei Drittel des Kollektivs waren zwischen 50 und 70 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Der Altersdurchschnitt in dieser Kohorte mit Endometriumkarzinom liegt damit etwas unter den bekannten Mittelwerten für Deutschland. So wurde das mittlere Erkrankungsalter für Patientinnen in Deutschland für das Jahr 2017/2018 mit 68 Jahren angegeben (Robert Koch-Institut 2021). Die untersuchte Kohorte besteht allerdings lediglich aus Patientinnen, die allesamt eine Lymphonodektomie erhielten. Somit fand eine Selektion hinsichtlich gesünderer und somit jüngerer Patientinnen statt, da bei älteren und somit gebrechlicheren Patientinnen eher internistisch-anästhesiologische Gründe vorliegen von einer Lymphonodektomie, die mit einer erheblichen Verlängerung der Operationszeit einhergeht, abzusehen. Im Vergleich mit den großen Lymphonodektomie Studien von Benedetti Panici et al. (2008), Todo et al. (2010) und der ASTEC-Studie finden sich mit 56 bis 63 Jahren ähnliche

Angaben in Bezug auf das mittlere und mediane Alter des Patientinnenkollektivs (Kitchener et al. 2009). Das Durchschnittsalter war in den zitierten Studien jedoch in beiden Studienarmen mit und ohne Lymphadenektomie gleich hoch bzw. in der Studie von Benedetti Panici et al. (2008) sogar höher in der Gruppe der Patientinnen, die eine Lymphonodektomie erhalten hatten. Die Mehrheit dieses Patientinnenkollektivs erkrankte im höheren und damit postmenopausalen Alter. Demnach stellte das erste Symptom der Tumorerkrankung bei 81 % der Frauen die postmenopausale Blutung dar. Diese Angaben entsprechen der Studienlage, wonach die atypische vaginale Blutung in der Regel das erste Symptom der malignen Entartung repräsentiert (Sorosky 2012; Cho et al. 2013; Boeckstaens et al. 2020). Gänzlich andere Symptome, die nicht in Zusammenhang mit abnormen uterinen Blutungen, vaginalem Fluor oder auffälligen Ultraschallbefunden im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung standen, wurden bei einer nur sehr kleinen Minderheit von knapp 3 % des Patientinnenkollektivs beobachtet. Im Gegensatz dazu traten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 75 Endometriumkarzinompatientinnen bei zwischen 37 % und 64 % der Patientinnen zusätzliche, nicht-menstruelle Symptome auf. Diese reichten von Schmerzen (64 %), Müdigkeit (60 %) über einem Druckgefühl im Beckenbereich (41 %) bis hin zu Veränderungen der Stuhlgewohnheiten (37 %) (Pakish et al. 2016). Eine weitere Fall-Kontroll-Studie mit 2.732 Endometriumkarzinompatientinnen konnte neun Symptome ausmachen, die signifikant mit dem Endometriumkarzinom assoziiert waren. In absteigender Reihenfolge nach der Häufigkeit handelte es sich um postmenopausale Blutungen, Menstruationsstörungen, vaginalen Fluor, Hämaturie, Unterleibsschmerzen, niedrige Hämoglobinspiegel, erhöhte Thrombozyten und erhöhte Glukosespiegel (Walker et al. 2013). Die Wertigkeit weiterer Symptome in Zusammenhang mit dem Endometriumkarzinom ist noch unzureichend untersucht. Zu diesem Schluss kamen (Boeckstaens et al. 2020) in ihrer systematischen Literaturübersicht mit 41 inkludierten Primärstudien. Davon befassten sich lediglich zwei eingeschlossene Publikationen mit weiteren Symptomen außerhalb von Blutungsstörungen. Um zusätzliche relevante Symptome des Endometriumkarzinoms besser erfassen zu können wäre der flächendeckende Einsatz standardisierter Fragebögen nützlich, wie es sie bereits für viele Krankheitsbilder in Form von Screening-Instrumenten gibt.

## 4.2 Histopathologische Befunde

Die häufigste histopathologische Diagnose im Kollektiv war das endometrioides Adenokarzinom (77 %), die zweithäufigste Tumorentität das seröse Adenokarzinom (Typ-II-Karzinom) (15 %), gefolgt von den klarzelligen Adenokarzinomen (6 %). Die Verteilung der histopathologischen Befunde in der Patientinnenkohorte entspricht damit den in der Literatur bekannten Mustern mit 70 % bis 80 % endometrioiden Adenokarzinomen. Die Häufigkeitsangaben für die serösen und klarzelligen Karzinome liegen in der Literatur bei etwa 5 % jeweils (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). Damit weist unser Patientenkollektiv ungewöhnlich viele seröse Karzinome auf, was dadurch zu erklären ist, dass in den letzten Jahren unseres Untersuchungszeitraums nur noch hochmaligne Tumoren lymphadenektomiert wurden, wozu die serösen Karzinome per definitionem zählen. Somit fand in unserer Untersuchung eine gewisse Selektion hochmaligner und damit auch seröser Karzinome statt.

Bislang basierte die klinische Einteilung des Endometriumkarzinoms entweder auf klinischen und endokrinen Merkmalen (z. B. Typ I und II) oder auf histopathologischen Eigenschaften (z. B. endometrioides, seröses oder klarzelliges Adenokarzinom sowie Tumordifferenzierungsgrad). Auf diese Weise wurden bisher Aussagen zur Prognose von betroffenen Patientinnen gemacht, etwa Patientinnen mit serösen Subtypen weisen niedrigere Fünf-Jahres-Überlebensraten auf, haben häufiger Metastasen und ein höheres Rezidivrisiko. Bis zu einem gewissen Grad stimmen die von den verschiedenen Klassifikationssystemen definierten Subtypen überein, jedoch besteht eine erhebliche Heterogenität der biologischen, pathologischen und molekularen Merkmale innerhalb der Tumortypen beider Klassifikationssysteme (Murali et al. 2014).

Die Bestimmung der molekularen Subtypisierung und der Einzelgenmutationen kann Erkenntnisse liefern, welche die histologische Klassifizierung ergänzen und verfeinern. Auf dieser Weise hat das *Cancer Genome Atlas Research Network* eine Reihe von molekulargenetischen Kriterien identifizieren können, die es ermöglichen, das Endometriumkarzinom in vier molekulare Subgruppen einzuteilen (Kandoth et al. 2013). Der Ansatz der Charakterisierung von genomischen Merkmalen des Endometriumkarzinoms bietet dabei viele Möglichkeiten: So ist aufgrund der Erkenntnisse eine Neuklassifizierung des Endometriumkarzinoms denkbar, welche sich unter Umständen auf die postoperative adjuvante Behandlung von Frauen mit aggressiven Malignomen auswirken könnte. Nachdem einige der Gene

bereits nachweislich eine Rolle bei der Tumorentstehung und Proliferation des Endometriumkarzinoms spielen, könnten diese auch Ziel individueller Krebstherapien ganz im Sinne einer Präzisionsmedizin sein (Uppendahl et al. 2017). In die demnächst neu erscheinende Leitlinienversion, die derzeit nur als Konsultationsfassung vorliegt, wurde die molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms in vier Subgruppen nun mitaufgenommen und findet Anwendung bei der Auswahl des jeweiligen Therapieregimes (Leitlinie Endometriumkarzinom 2022).

### **4.3 Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie**

#### **4.3.1 Leitliniengerechte Therapie und Lymphknotenbefall**

Die prozentuale Verteilung der Patientinnen entsprechend der Empfehlungsgruppen für die systematische Lymphonodektomie der Leitlinie war wie folgt: 51 % „*high risk*“-Tumoren mit „*sollte*“-Empfehlung (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b, G3, pT2-pT4 M0 G1-3 und Typ-II-Endometriumkarzinom), 23 % „*intermediate risk*“-Tumoren mit „*kann*“-Empfehlung (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G3 und pT1b, G1/2) und 26 % „*low risk*“-Tumoren mit „*soll nicht*“-Empfehlung (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2). Auffällige Lymphknoten wurden bei 2 % der Frauen der „*low risk*“-Gruppe, bei 9 % der Patientinnen der „*intermediate risk*“-Gruppe und 36 % der Frauen der „*high risk*“-Gruppe registriert.

Der Stellenwert der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie beim frühen Endometriumkarzinom war lange Zeit Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen. Seit 1988 wird das chirurgische Staging anstelle des klinischen Stagings von der FIGO empfohlen da bis heute kein alternatives Verfahren zur sicheren Einstufung des Tumors existiert. Bei etwa einem Fünftel der Frauen mit einem frühen Endometriumkarzinom führt die histopathologische Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten zu einer Änderung des klinisch bestimmten Stadiums (Sirisabya et al. 2009). Erst die Bestimmung des Nodalstatus erlaubt genaue Aussagen zur Prognose der Tumorerkrankung und ermöglicht eine Identifikation von Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankungen, die einer adjuvanten Therapie zugeführt werden sollten.

In der Vergangenheit sind viele Wissenschaftler von einer therapeutischen Wirkung der Lymphonodektomie ausgegangen. Es wurde angenommen, dass durch die chirurgische Entfernung potentiell befallener Lymphknoten Mikrometastasen entfernt werden würden, die durch eine Bestrahlung oder Chemotherapie nicht erreicht wurden. Verschiedene Studien konnten eine Prognoseverbesserung durch die Lymphonodektomie zeigen, teilweise sogar für Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (Kilgore et al. 1995; Mahdi et al. 2013). Daher wurde die Lymphonodektomie aufgrund des therapeutischen Effektes und, da die Lymphonodektomie als wichtiges Staging-Instrument zur Festlegung des adjuvanten Therapieprozederes galt, zunächst für alle Patientinnen und Tumorstadien empfohlen (Emons 2020). Um den Jahreswechsel 2008/2009 erschienen dann die beiden einzigen bislang publizierten randomisierten Studien, die einen therapeutischen Nutzen der systematischen Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom insbesondere in frühen klinischen Stadien nicht nachweisen konnten. Laut den Autoren führte die systematische Lymphonodektomie signifikant häufiger zu Komplikationen aller Art und einem präziseren chirurgischen Staging, nicht aber zu einer Verbesserung von krankheitsspezifischem Überleben oder Gesamtüberleben (Benedetti Panici et al. 2008; Kitchener et al. 2009).

Obwohl randomisierte kontrollierte Studien die höchste Studienqualität aufweisen, steht die abschließende Bewertung der Nutzen der beiden genannten Untersuchungen zur Beurteilung der Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom noch aus. Hintergrund ist die Tatsache, dass in diesen Studien nur die pelvine Lymphonodektomie beziehungsweise das pelvine Lymphknoten-Sampling durchgeführt wurde bei Patientinnen mit einem frühen Endometriumkarzinom. Dabei ist inzwischen bekannt, dass nur ein Drittel der betroffenen Frauen rein pelvine Lymphknotenmetastasen hat. Hingegen sind bei 16 % der Endometriumkarzinompatientinnen Lymphknotenmetastasen nur in den paraaortalen Lymphknoten vorzufinden, während etwa 50 % einen Lymphknotenbefall beider Regionen aufweisen (Mariani et al. 2008). Das von uns untersuchte Patientinnenkollektiv wies Lymphknotenmetastasen in 32 (21,1 %) von 152 Fällen auf. Bei zwölf der positiven Patientinnen (37,5 %) konnten Lymphknotenmetastasen nur im kleinen Becken nachgewiesen werden. Bei fünf Frauen mit Lymphknotenmetastasen (15,6 %) traten die Metastasen nur in den paraaortalen und paracavalen Lymphknoten auf. Die übrigen 15 Patientinnen (46,9 %) aus der

Gruppe der lymphknotenpositiven Frauen wiesen sowohl pelvine als auch paraaortale oder paracavale Metastasen auf. In Bezug auf das Gesamtkollektiv ergeben sich Häufigkeiten von 3,3 % isolierter paraaortaler Metastasen, 8,5 % isolierter pelviner Metastasen und 9,2% mit Metastasierungen in beiden Regionen. Damit sind unsere Daten konsistent zu den Inzidenzangaben von Mariani et al. (2008), die auch durch die SEPAL-Studie von Todo et al. (2010) und eine große prospektive Studie von Kumar et al. (2014) bestätigt werden konnten. In der übrigen Literatur, die sich durch deutlich kleinere Studienkohorten auszeichnet, werden Inzidenzwerte für das Vorliegen isolierter paraaortaler Metastasen von bis zu 46,2 % angegeben (Li et al. 2021).

Die Aussagekraft der beiden randomisierten Studien von Benedetti Panici et al. (2008) und Kitchener et al. (2009) wird zudem durch die Anwendung unterschiedlicher adjuvanter Therapien vermindert. Hier sind zukünftig Studien mit Endometriumkarzinompatientinnen mit höherem pT-Stadium notwendig mit gleicher adjuvanter Therapie in beiden Studienarmen, sodass sich der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen nur noch auf die Durchführung der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bezieht.

In der aktuellsten systematischen Literaturübersicht und Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte beim frühen Endometriumkarzinom kein Vorteil der Überlebensraten zugunsten der Lymphonodektomie ermittelt werden. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass die Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem frühen Endometriumkarzinom nicht routinemäßig empfohlen werden kann. Gleichzeitig machten die Wissenschaftler auf den Mangel an hochwertigen klinischen Studien zu Patientinnen mit höheren Krankheitsstadien aufmerksam (Frost et al. 2017). An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass das Review nur die beiden eingangs beschriebenen randomisierten kontrollierten Studien einschließt und diese, wie bereits erläutert, diverse methodische Schwächen aufweisen.

Zuvor hatten mehrere retrospektive Studien über einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit Lymphonodektomie berichtet. In einer Untersuchung mit 1.035 Endometriumkarzinompatientinnen war die Entfernung von zehn oder mehr Lymphknoten mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert (Abu-Rustum et al. 2008). Eine retrospektive Auswertung von Daten von 467 Endometriumkarzinompatientinnen mit



einem FIGO-Stadium I oder II konnte die Entfernung von 12 oder mehr Lymphknoten als positiven prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben ausmachen (Lutman et al. 2006). Die Analyse der Daten zwölf regionaler US-amerikanischer Register zu Endometriumkarzinompatientinnen zwischen 1988 und 2001 ergab ein Kollektiv von 39.396 Frauen. Bei etwa einem Drittel ( $n = 12.333$ ; 31,3 %) der Patientinnen wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt, wobei sich der Median der entfernten Lymphknoten zwischen sieben für den Zeitraum 1988-1991 auf zwölf für den Zeitraum 1999-2001 steigerte. Sowohl bei den uni- als auch bei den multivariaten Analysen stellte die Lymphonodektomie einen prognostischen Faktor für das krankheitsspezifische Überleben dar. Chan et al. (2007b) machten neben dem therapeutischen Effekt der Resektion von Tumorzellen in den Lymphknoten zusätzlich auch den Effekt der sogenannten *stage migration* für die Verbesserung der Prognose durch die Lymphonodektomie verantwortlich, wodurch sich aufgrund des genaueren chirurgischen Stagings bessere Überlebensraten sowohl in früheren als auch in späten Stadien des Endometriumkarzinoms ergeben. Die Wissenschaftler untersuchten Daten von über 39.000 Patientinnen aus der Datenbank des *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* Programms des amerikanischen *National Cancer Institutes* und stellten eine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium II bis IV fest, wenn eine systematische Lymphknotenextirpation erfolgte. Ab einem FIGO-Stadium I mit hohem Malignitätsgrad zeigte die Lymphonodektomie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Hingegen profitierten Patientinnen mit einem FIGO-Stadium von I und einem niedrigen oder mittleren Malignitätsgrad nicht von einer Lymphadenektomie in Bezug auf das krankheitsspezifische Fünf-Jahres-Überleben (Chan et al. 2007b). Ebenso konnten Todo et al. (2010) in ihrer retrospektiven Untersuchung von 671 Endometriumkarzinompatientinnen eine signifikant geringere Mortalität ( $p < 0,0001$ ) bei Patientinnen mit einem „*intermediate risk*“ oder „*high risk*“-Tumor zeigen, die eine kombinierte pelvine und paraaortale Lymphadenektomie erhalten hatten (HR 0,44; 95 % KI 0,3 – 0,64). Nichtsdestotrotz wurden diese Studien vor dem Hintergrund möglicher Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund der retrospektiven Untersuchungsmethodik und des jeweiligen Studiendesigns wiederholt kritisiert.

In Bezug auf die Rolle der Lymphadenektomie bei frühen Tumorstadien mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko ist die Datenlage uneindeutig. Während Chan et al. (2007b) und Todo et al. (2010) eine Verbesserung der Prognose durch die Lymphadenektomie bei Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium und mittlerem bis hohem Rezidivrisiko zeigen konnten, kamen Pölcher et al. (2019) in ihrer retrospektiven Analyse von über 5.500 Patientendaten zu einem anderen Ergebnis. Sie konnten keinen Unterschied in Bezug auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen feststellen. Abzuwarten bleibt das Ergebnis der aktuell laufenden randomisierten kontrollierten ECLAT-Studie, deren Rekrutierung voraussichtlich 2025 abgeschlossen sein wird und deren abschließende Ergebnisveröffentlichung für 2031 terminiert ist. Diese Studie greift die Kritikpunkte des Cochrane Reviews an vorangegangenen Studien auf, um die Frage zu klären, ob eine Lymphadenektomie in frühen Tumorstadien mit hohem Rezidivrisiko mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert ist. Erstmals wird dabei auch die Lebensqualität in die Auswertung miteinbezogen. Angestrebt wird eine Rekrutierung von 640 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium pT1b – pT2 aller histologischen Subtypen sowie endometrioiden Karzinomen im Stadium pT1a mit hohem Malignitätsgrad. Patientinnen werden randomisiert in die Gruppe mit oder ohne systematischer pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Die adjuvante Therapie mit vaginaler Brachytherapie und adjuvanter Chemotherapie erfolgt in beiden Gruppen einheitlich (Emons et al. 2021).

Die Invasivität der systematischen Lymphonodektomie wird durchaus an der Anzahl der insgesamt entnommenen Lymphknoten in unserer Studie ersichtlich. So wurden bei den Patientinnen mit „*low risk*“-Tumoren jeweils zwischen 18 und 106 Lymphknoten entfernt, bei einem Median von 45, um insgesamt zwei auffällige Lymphknoten bei einer Patientin in einer Kohorte von 40 Frauen zu identifizieren. In der Gruppe mit „*intermediate risk*“-Tumoren wurden pro Patientin 17 bis 78 Lymphknoten entfernt (Median 39) um bei drei Frauen jeweils zwischen einen und sieben positive Lymphknoten zu diagnostizieren.

Aktuell gibt es keine einheitlichen Vorgaben zur genauen Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten. Hinzu kommt, dass auch das Ausmaß der Lymphonodektomie je nach Land sehr unterschiedlich gehandhabt wird und zur Einstufung der Lymphonodektomieergebnisse daher immer Kenntnisse des jeweils verwendeten Operationsprotokolls notwendig

sind. Genau diese sind bei großen retrospektiven Studien auf der Basis von Registern oder Krebsdatenbanken jedoch oft nicht bekannt. Dementsprechend variabel sind auch die Ergebnisse in der Literatur, wobei in vielen Studien der Median entnommener Lymphknoten bei unter zwölf liegt (Chan et al. 2007b; Chan et al. 2007a; Kitchener et al. 2009). Eine Metasanalyse von 2012 hat sich explizit mit der Fragestellung des quantitativen Umfangs der Lymphonodektomie befasst (Kim et al. 2012). In den wenigen Fällen, in denen im Studiendesign eine konkrete Mindestanzahl an zu entfernenden Lymphknoten gefordert wurde, belief sich diese auf zehn bis zwölf Lymphknoten (Abu-Rustum et al 2008; Chan et al. 2006; Jeong et al 2010; Lutman et al 2006). Ein weiteres systematisches Review aus 2016 konnte diese Zahlen einige Jahre später erneut bestätigen. Die Entfernung von elf oder mehr Lymphknoten ging mit einer Verbesserung der Überlebenszeit einher (Li et al. 2016). Neuere Studien, die in die beiden existierenden Metaanalysen nicht mehr miteinbezogen wurden, verwendeten teils höhere Grenzwerte. Beispielsweise die retrospektive Kohortenstudie von Papatthemelis und Kollegen aus dem Jahr 2017, die eine Verbesserung der Prognose von Patientinnen mit einem „*high risk*“-Endometriumkarzinom zeigen konnte, wenn diese eine systematische Lymphadenektomie erhielten, die mindestens 25 pelvine und paraaortale Lymphknoten umfasste (Papatthemelis et al. 2017). Ebenso ging eine Entfernung von mehr als 20 Lymphknoten in einer retrospektiven Kohortenstudie von Xu und Kollegen mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen mit einem Typ-II-Karzinom einher (Xu et al. 2020). Die bereits häufig zitierte SEPAL-Studie zum Nutzen einer systematischen, die paraaortalen Lymphknoten umfassenden, Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom verzeichnete in der Gruppe der systematischen Lymphonodektomie eine mediane Anzahl von 82 entfernten Lymphknoten, von denen 59 aus pelvinen und 23 aus paraaortalen Regionen stammten, was mit einem Überlebensvorteil insbesondere in Konstellationen mit hohem und mittlerem Rezidivrisiko assoziiert war (Todo et al. 2010). In der LION-Studie, einer großen prospektiven, randomisierten Studie zum therapeutischen Nutzen der Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, wurden im Median 57 Lymphknoten entfernt, davon 35 pelvin und 22 paraaortal, was jedoch keinen Überlebensvorteil brachte (Harter et al. 2019).

Zukünftig wird das Ausmaß der Lymphonodektomie, sowohl des anatomischen Umfangs als auch der absoluten Zahl der zu entfernenden Lymphknoten, in weiteren Studien zu bestimmen sein. Bisher fehlen prospektive Studien zu dieser Fragestellung. Für die aktuell laufende ECLAT-Studie zur Lymphonodektomie beim frühen Endometriumkarzinom sieht das Studienprotokoll eine systematische Entfernung von Lymphknoten anhand der von Harter und Kollegen definierten Kriterien vor: Als systematische Lymphadenektomie gilt demnach eine Entfernung von Lymphknoten aus acht verschiedenen Regionen entlang der Aorta, der Vena cava, der Iliakalgefäße (Arteriae und Venae iliacae communes, internae und externae) sowie der Fossa obturatoria, was bedeutet, dass mindestens 25 pelvine und zehn paraaortale Lymphknoten entfernt werden (s. Abbildung 4; Harter et al. 2007; Emons et al. 2021; persönliche Mitteilung von Prof. Emons vom 09.09.2022).

#### 4.3.2 Intra- und postoperative Komplikationen

In der vorliegenden Studie waren für etwa 38 % der operierten Frauen intra- oder postoperative Komplikationen dokumentiert worden. Die häufigsten Komplikationen waren Störungen im regulären Wundheilungsverlauf (9 %), gefolgt von Lymphozelen an zweiter Stelle (8 %). Komplikationen in Zusammenhang mit Nachblutungen oder intraoperativen Blutgefäßverletzungen traten bei circa 5 % der Frauen auf. Die schwerwiegendsten Komplikationen waren ein Myokardinfarkt (1 %) bei einer Patientin und ein postoperativer Herzstillstand in zwei Fällen (2 %), jedoch ohne tödliche Folge.

Diese Ergebnisse sind nur teilweise mit der Literatur zu den Komplikationsraten bei der systematischen Lymphonodektomie in Einklang zu bringen. Auffällig ist der Mangel an Beobachtungsstudien mit vollumfänglicher Dokumentation aller Komplikationsarten. Stattdessen zeigt der Blick in die Literatur, dass sich die Mehrheit der Studienautoren, welche sich mit Komplikationsraten auseinandergesetzt haben, diese entweder nur im Hinblick auf Vergleiche mit anderen Lymphonodektomie-Varianten thematisiert, oder aber lediglich ausgewählte Komplikationsarten aufgeführt haben.

Störungen im Wundheilungsverlauf stellen ein grundsätzliches Risiko bei jeder Art von operativem Eingriff dar. Bei der Vermeidung von postoperativen Wundheilungsstörungen steht

die Prävention im Vordergrund, beispielsweise durch die Einhaltung steriler Kautelen vor und während des Eingriffes, Einsatz einer peri- und postoperativen Antibiose und einem geeigneten postoperativen Wundmanagement in Form von adäquaten Wundverbänden. Den größten Risikofaktor für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen stellt starkes Übergewicht dar, welches zugleich auch die Entwicklung von Endometriumkarzinomen begünstigt, so dass viele Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom ein erhöhtes Körpergewicht aufweisen. Der Anteil von circa 9 % Wundheilungsstörungen erscheint im Kontext der wenigen Studien mit Daten zu diesem Aspekt durchaus üblich zu sein. Aufgrund des Verzichts auf die Auswertung von personenbezogenen Einflussfaktoren wie dem BMI oder Komorbiditäten, ist eine Ursachensuche für diesen Wert an dieser Stelle jedoch nicht zielführend.

Eine retrospektive Analyse von 1.164 Frauen mit totaler Hysterektomie mit oder ohne Lymphonodektomie gab einen Prozentsatz von 8,1 % für das Auftreten postoperativer Wundheilungsstörungen an. Die Durchführung der Lymphonodektomie unabhängig vom Ausmaß war signifikant mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen assoziiert ( $p = 0,036$ ). In der Lymphonodektomie Gruppe entwickelten 9,5 % eine Wundinfektion, wohingegen es in der Gruppe der nicht lymphonodektomierten Patientinnen nur 5,3 % waren. Im Vergleich zu keiner Form von Lymphknotenexstirpation hatten diese Patientinnen ein um den Faktor 1,9 (95 % KI 1,0 – 3,6) erhöhtes Risiko eine Wundheilungsstörung im postoperativen Verlauf zu entwickeln (Tuomi et al. 2016).

In einer anderen retrospektiven Studie mit 1.369 Patientinnen betrug die Rate an Wundheilungsstörungen 9,9 %. Die Studienautoren führten außerdem getrennte Analysen durch zur Identifizierung von Risikofaktoren für oberflächliche und tiefer gelegene Wundinfektionen. Dabei hatten die personenbezogenen Faktoren BMI, Diabetes mellitus und dem sogenannten *ASA Score* einen maßgeblichen Einfluss auf den postoperativen Wundheilungsverlauf. Auch in dieser Untersuchung führte jede Form von Lymphknotenexstirpation zu gesteigerten Komplikationsraten, welche sich vor allem in tiefer gelegenen Wundinfektionen äußerten. Das Risiko diesbezüglich war um den Faktor 4,1 (95 % KI 1,2 – 14,1;  $p = 0,03$ ) erhöht. Die lymphonodektomierten Patientinnen entwickelten in 11,0 % der Fälle eine Wundinfektion, während in der Gruppe der nicht lymphonodektomierten Patientinnen in

nur 7,9 % der Fälle Wundinfektionen beobachtet wurden. Beachtenswert war in dieser Untersuchung auch die Kostenanalyse für Patientinnen mit und ohne postoperative Wundinfektionen, die im erstgenannten Fall mit einem Plus von \$ 5.447 zusätzlichen Behandlungskosten zu Buche schlugen. Im Vergleich zu komplikationslosen Verläufen führten oberflächliche Wundheilungsstörungen zu einer Ver-2,5-Fachung und im Falle von tiefer gelegenen Wundinfektionen sogar zu einer Vervierfachung der Behandlungskosten (Bakkum-Gamez et al. 2013).

Bouwman et al. (2015) untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse von 514 Patientinnen den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Adipositas und dem Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen bei Frauen mit Lymphadenektomie. Dabei wurden die Frauen in drei BMI abhängige Gruppen unterteilt (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, BMI von 30–39.9 kg/m<sup>2</sup> und BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>). Durchschnittlich wiesen 6,8 % der Patientinnen Störungen des regulären Wundheilungsverlaufs auf. Die Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen nahm dabei mit steigendem BMI signifikant zu ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu 2,8 % der Patientinnen mit einem BMI von weniger als 30 kg/m<sup>2</sup> entwickelten Patientinnen mit einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> oder mehr in 15,7 % der Fälle Wundheilungsstörungen (Bouwman et al. 2015). Des Weiteren führten die Autoren eine umfangreiche Literaturrecherche durch. Die Ergebnisse ihrer Arbeit wurden dabei nur durch eine große randomisierte kontrollierte Studie von Gunderson et al. (2014) gestützt, die ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten von Wundinfektionen ( $p < 0,001$ ) zeigen konnten. Akbayir et al. (2012) und Kerimoglu et al. (2015) konnten keinen entsprechenden Zusammenhang feststellen. Abschließend lässt sich somit sagen, dass die Rate an Wundinfektionen in unserer Untersuchung vergleichbar mit den Angaben in der Literatur zu sein scheint.

Eine häufig in der Literatur im Zusammenhang mit der Lymphonodektomie aufgeführte Komplikation ist das Lymphödem der unteren Extremitäten mit Raten zwischen 25 % und 26 % (Konno et al. 2011; Füller et al. 2008). Dabei scheint das Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems vom Ausmaß der Lymphonodektomie einerseits und dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren andererseits abhängig zu sein. So wurde das Lymphödem-Risiko bei der Exstirpation von mehr als 15 Lymphknoten und dem Vorhandensein von zwei

bis drei zusätzlichen Risikofaktoren mit über 50 % beziffert. Im Gegenzug lag bei der Exstirpation von bis zu fünf Lymphknoten und keinen zusätzlichen vorhandenen Risikofaktoren das Risiko unter 8 % (Beesley et al. 2015). Dass das Lymphödem bei lediglich einer einzigen Patientin in der vorliegenden retrospektiven Erhebung vorgefunden wurde, lag am ehesten an der fehlenden Dokumentation der Nachsorge, da Patientinnen mit Lymphödemen in aller Regel ambulant behandelt werden und nicht wieder in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden.

Eine Lymphozele, welche meist zu einer zeitnahen Wiedervorstellung in der Klinik führt und damit in unserer Untersuchung auch besser dokumentiert werden konnte, stellt eigentlich eine deutlich seltener dokumentierte Komplikation der chirurgischen Therapie des Endometriumkarzinoms dar. Die Häufigkeiten werden mit 8,3 % bis 9,3 % angegeben (Konno et al. 2011; Achouri et al. 2013). In unserer Untersuchung waren circa 8 % der Patientinnen von einer Lymphozele betroffen, was gut in Einklang mit den Ergebnissen der zuvor genannten Untersuchungen zu bringen ist.

Der Anteil der Patientinnen mit einer kardialen Komplikation lag in der vorliegenden Studie bei 1,9 %. Die Studienlage bietet diesbezüglich nur wenig aussagekräftiges Material. In der retrospektiven Analyse postoperativer Komplikationen von Bouwman et al. (2015) kam es bei 1,8 % der Patientinnen zu kardialen Komplikationen. In einer weiteren retrospektiven Auswertung der Daten des *National Surgical Quality Improvement Programs* für den Zeitraum Januar 2015 bis Dezember 2016 konnte bei 3.282 behandelten Endometriumkarzinompatientinnen keine signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten kardialer Komplikationen beim Vergleich von lymphonodektomierten versus nicht-lymphonodektomierten Patientinnen festgestellt werden. Die Autoren der Studie berichteten sechs kardiale Komplikationen in der Gruppe der 2.048 nicht lymphadenektomierten Patientinnen (0,3 %) versus einem Myokardinfarkt in der Lymphonodektomie Gruppe (0,1 %), bestehend aus 1.089 Patientinnen (Polan et al. 2019). Die Rate kardialer Komplikationen fiel somit deutlich niedriger aus als in unserem Kollektiv. Auch an dieser Stelle lässt sich die genaue Ursache hierfür nur schwer identifizieren, da wie bereits erwähnt patientenbezogene Einflussfaktoren wie der BMI und relevante Komorbiditäten nicht erhoben wurden.

Die perioperative Mortalität innerhalb eines 30 Tage Zeitfensters nach der Operation betrug in unserer Untersuchung in allen Gruppen 0 %, was konsistent ist mit den Daten der multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie von Benedetti Panici et al. (2008), bei der es sowohl in der Gruppe der lymphonodektomierten als auch der nicht-lymphonodektomierten Patientinnen zu keinem Todesfall kam. Bouwman et al. (2015) berichteten in ihrer Studie über eine durchschnittliche Todesrate von 0,6 % innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Gunderson et al. (2014) verzeichneten eine perioperative Mortalität von 0,7 % der operierten Patientinnen.

#### 4.3.3 Tumorstadium

Derzeit stellt das operative Tumorstaging die Basis für die Behandlungsplanung und prognostische Einschätzung des Endometriumkarzinoms dar. Die Diskrepanzen zwischen der präoperativen Einstufung mittels Endometriumbiopsie oder Kürettage-Präparaten und der postoperativen Klassifizierung nach der Hysterektomie werden in der Literatur mit 15 % bis 30 % angegeben (Obermair et al. 1999; Frumovitz et al. 2004).

In dieser Untersuchung wurde ein pT1-Stadium mit 70 % am häufigsten diagnostiziert, gefolgt von einem pT2-Stadium mit 20 %. Das pT3-Stadium war bei 10 % der Patientinnen anzutreffen, während das pT4-Stadium bei weniger als einem Prozent des Kollektivs auftrat. Von Lymphknotenmetastasen waren etwa 21 % des Patientinnenkollektivs betroffen. Dies entspricht der Studienlage, wonach das Endometriumkarzinom überwiegend in frühen Stadien diagnostiziert wird (Kitchener et al. 2009). Gleichzeitig hat das pT-Stadium einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen, wobei die Überlebensrate mit zunehmendem pT-Stadium sinkt.

Die Diagnose von Lymphknotenmetastasen hat ebenfalls eine negative Auswirkung auf den Verlauf der Tumorerkrankung und das Gesamtüberleben. Somit ist der Lymphknotenbefall als relevanter Prognosefaktor anzusehen (Kim et al. 2012; Sorbe et al. 2014). Bei Lymphknotenbefall werden häufiger Rezidive beobachtet und sowohl das krankheitsspezifische als auch das Gesamtüberleben fallen mit auffälligen Lymphknotenbefunden niedriger aus



als im Frühstadium des Endometriumkarzinoms (Buldukoglu et al. 2020). Die Wahrscheinlichkeit für die Lymphknotenmetastasierung wird maßgeblich vom Tumorgrading und histologischen Typ bestimmt. So wurden in einer randomisierten Studie bei 3 % bis 5 % der Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren im Stadium pT1 und bis zu 20 % der Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren im Stadium pT1 ein Lymphknotenbefall und somit ein FIGO-Stadium IIIC festgestellt (Kitchener et al. 2009).

Einer systematischen Literaturrecherche zufolge existiert bislang keine klinische Untersuchungsmethode mit der sich ein Lymphknotenbefall mit ausreichender Sicherheit detektieren lässt (Pelikan et al. 2013). Es ist inzwischen hinreichend bekannt, dass die Palpation von Lymphknoten keineswegs klinisch akzeptable Ergebnisse liefert. Weniger als 30 % der Lymphknotenmetastasen werden auf der Basis der Inspektion oder Palpation identifiziert und die Hälfte der Lymphknotenmetastasen sind in Lymphknoten mit einem Durchmesser von unter einem Zentimeter zu finden (Orr 1998). Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis eines Vergleichs in dem bei der Durchführung einer Lymphonodektomie viermal so viele Lymphknotenmetastasen gefunden wurden als bei der palpatorischen Beurteilung und Exstirpation auffälliger Lymphknoten (Benedetti Panici et al. 2008).

Die mehrheitlich in dieser Studie vorgefundene Beschränkung der Tumorerkrankung auf das Endometrium ohne Lymphknoten oder Fernmetastasen ist vermutlich auf die überwiegende frühzeitige Diagnosestellung zurückzuführen und steht im Einklang zu den Ergebnissen anderer Studien. Beispielsweise wiesen etwa 75 % der Patientinnen der ASTEC-Studie zum Diagnosezeitpunkt eine auf das Endometrium beschränkte Tumorerkrankung auf (Kitchener et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die SENTI-ENDO Studie (Daraï et al. 2015).

#### 4.3.4 Grading

In dieser Studie wurde mit 58 % am häufigsten ein mittelgradig differenzierter (G2) Tumor diagnostiziert, gefolgt von G3-Tumoren in 32 % und G1-Tumoren in 10 % der Fälle. Das Tumorgrading stellt einen weiteren bedeutenden und unabhängigen Prädiktor für die Überlebenszeit und Metastasierung beim Endometriumkarzinom dar (Creasman et al. 2006). Ein

niedrigerer Differenzierungsgrad, der mit einem höheren Malignitätsgrad einhergeht, war mit einem reduzierten Fünf-Jahres-Überlebensraten und Gesamtüberleben sowie höheren Rezidivraten assoziiert (Tejerizo-García et al. 2013).

Der finale Grading-Befund korreliert stark mit dem Vorhandensein lokaler Lymphknotenmetastasen. So wurde die Wahrscheinlichkeit für einen Befall der pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten beim einem gut differenzierten (G1) Tumor mit 3 % und 2 % für die jeweilige Lokalisation angegeben. Hingegen lag die Ausbreitungswahrscheinlichkeit bei schlecht differenzierten (G3) Tumoren bei 18 % für die pelvine Metastasierung und 11 % für den paraaortalen Lymphknotenbefall (Creasman et al. 1987).

Wie beim Lymphknotenbefall korreliert auch der präoperative Tumorgrad oft nicht mit dem postoperativen histopathologischen Befundbericht. In einer großen bevölkerungsbezogenen Studie in Kanada betrugen die Übereinstimmungsraten von prä- und postoperativ bestimmten Tumorgraden lediglich 73 % für G1-Tumoren. Die Ergebnisse fielen für die G2- und G3-Tumoren mit 52 % und 53 % sogar noch schlechter aus (Francis et al. 2009). In einer Untersuchung von Patientinnen mit einem gut differenzierten (G1) Tumor wurden bei 4 % Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, bei 10 % war der Tumor nicht mehr auf das Endometrium begrenzt und weitere 25 % wiesen andere Hochrisikomerkmale auf, welche Einfluss nahmen auf die adjuvante Therapie (Eltabbakh et al. 2005). Aufgrund dieser Diskrepanzen erlaubt der präoperative Tumorgrad keine zuverlässige Risikostratifizierung des Risikos für das Vorhandensein extrauteriner Metastasen und die Notwendigkeit des chirurgischen Stagings.

#### 4.4 Systematische Lymphonodektomie versus Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Die Feststellung zweier randomisierter kontrollierter Studien, dass die Lymphonodektomie beim frühen Endometriumkarzinom keinen Einfluss auf die Fünf-Jahres-Überlebensraten hat (siehe Abschnitt 4.6) war schockierend (Benedetti Panici et al. 2008; Kitchener et al. 2009). Seitdem versuchen Wissenschaftler den Zwiespalt zwischen *Overtreatment* bedingt durch die routinemäßige Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei Endometriumkarzinompatientinnen ohne Lymphknotenmetastasen einerseits und *Undertreatment* bei den wenigen Frauen mit einem frühen Endometriumkarzinom und Lymphknotenbefall andererseits aufzulösen. Dabei wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Strategie vorgeschlagen mit dem Ziel, Frauen mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen und der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie zu identifizieren und gleichzeitig Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor der erhöhten Morbidität der systematischen Lymphonodektomie zu schützen (Temkin et al. 2016).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie gewinnt im Rahmen der Endometriumkarzinomtherapie zunehmend an medialer Aufmerksamkeit. Ursächlich sind die Ergebnisse von prospektiven Untersuchungen wie die FIRES Studie, die für den Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie an 340 Patientinnen eine Sensitivität von 97,2 % (95 % KI 85 – 100 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 99,6 % (95 % KI 97,7 – 100 %) festgestellt haben. Allerdings wies die Studie eine Reihe von methodischen Schwächen auf, welche die Übertragbarkeit der Ergebnisse in Frage stellen (Rossi et al. 2017). Die Autoren der SHREC-Studie beschreiben ihre Ergebnisse sogar als „letzter Schritt zu einem Paradigmenwechsel beim chirurgischen Staging“. Hintergrund waren eine Sensitivität von 100 % (95 % KI 92 – 100) und negativer Vorhersagewert von 100 % (95 % KI 98 – 100) bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie an 257 Patientinnen (Persson et al. 2019).

In einigen Metaanalysen und Literaturübersichten waren die Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Bezug auf die Erkennung von paraaortalem Lymphknotenbefall und Rezidivraten der systematischen Lymphonodektomie nicht unterlegen (Bogani et al. 2019; Gu et al. 2020; Zhai et al. 2021). Insgesamt ist die Datenlage zum Vergleich der Wertigkeiten von systematischer Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphknotenbiopsie aber noch sehr gering. Vor allem mangelt es an Daten zu Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko.

Eine Umfrage zur Häufigkeit des Einsatzes der Sentinel-Lymphknotenbiopsie an deutschen Krankenhäusern ergab, dass dieses Vorgehen derzeit an nur wenigen Instituten für das Endometriumkarzinom praktiziert wird. Von den 258 angeschriebenen Krankenhäusern wurde der Fragebogen mit 61 Items von 63 Kliniken zurückgesandt. Lediglich vier (6,4 %) Kliniken gaben an, Sentinel-Lymphknotenbiopsien bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom durchzuführen. In allen vier Krankenhäusern wurden verschiedene Injektionsprotokolle und Marker-Substanzen verwendet. In drei Kliniken erfolgte standardmäßig nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine systematische Lymphonodektomie. Die vierte Klinik führte alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsien als Teil einer Studie zur Wertigkeit des Verfahrens durch. Nach der Sicherheit der Technik gefragt befanden drei Kliniken das Verfahren als unsicher, aber akzeptabel im Rahmen klinischer Studien an (Klapdor et al. 2017). Die Ergebnisse der Umfrage geben damit den Erkenntnisstand und die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zum Sachverhalt Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu 100 % wieder (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

#### **4.5 Vergleich mit anderen Leitlinienversionen**

Leitlinien stellen Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten im Behandlungsalltag dar, indem sie den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und die Praxiserfahrungen zu Krankheiten und Therapien auf nachvollziehbarer Weise wiedergeben. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) koordiniert die Entwicklung der Leitlinien deutscher Fachgesellschaften. Je nach verwendeter Systematik der Stufenklassifikation wird zwischen den Klassen S1-Handlungsempfehlung sowie S2k-, S2e- und S3-Leitlinie unterschieden (Encke et al. 2009). Ein Überblick zum methodischen Hintergrund und S-Klassifikation von Leitlinien ist der nachfolgenden Abbildung 25 zu entnehmen.

### Methodischer Hintergrund von Leitlinien: S-Klassifikation

<b>S3</b>	<b>Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung	↑ S Y S T E M A T I K
<b>S2e</b>	<b>Evidenzbasierte Leitlinie</b>	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	
<b>S2k</b>	<b>Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung	
<b>S1</b>	<b>Handlungsempfehlungen von Expertengruppen</b>	Konsensfindung in einem informellen Verfahren	

Abbildung 25: Leitlinien-Übersicht: Stufenklassifikation nach Systematik (AWMF 2022)

Das Erstellungsdatum der Endometriumkarzinom-Leitlinie geht bereits auf das Jahr 1999 zurück. Eine wesentliche Rolle bei der Erstellung und fortlaufenden Aktualisierung der Leitlinie von dem Start als S1-Leitlinie bis hin zur heute gültigen S3-Leitlinie der höchsten Entwicklungsstufe hatte stets Herr Professor Emons inne.

Bereits in den frühen S1-Leitlinienversionen wurde auf die fehlende Evidenz zum therapeutischen Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei gleichzeitig zumeist guter Prognose der Erkrankung hingewiesen. Als zwingende Indikation zur Lymphonodektomie galt eine Einstufung in die Stadien Ic bis IIIb, mittel bis schlecht differenzierte Adenokarzinome (G2–G3), klarzellige und seröse (papillär-seröse) Adenokarzinome sowie Adenokarzinome mit plattenepithelialer Differenzierung (adenosquamöse Karzinome) und maligne epithelial-mesenchymale Tumoren (maligne Müllersche Mischtumoren). Bei endometrioiden Karzinomen im Stadium Ia und Ib mit niedrigem oder mittlerem Malignitätsgrad wurde die Lymphonodektomie explizit abgelehnt. Wenn erforderlich wurde eine pelvine Lymphonodektomie empfohlen, die gegebenenfalls auf die paraaortalen Lymphknoten ausgedehnt werden konnte (AGO 2003).

Bereits in der 2008 erschienenen S2k-Leitlinie wurde die systematische Lymphonodektomie auf die generelle Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten jeweils bis zum Nierenstiel erweitert. Dabei wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Form des Lymphknoten-Samplings explizit abgelehnt. Stattdessen sollte die systematische Lymphonodektomie mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten umfassen. Auf eine mögliche Prognoseverbesserung des Endometriumkarzinoms durch die operative Lymphknotenentfernung wurde hingewiesen und demnach die Durchführung der vollständigen systematischen Lymphonodektomie für möglichst alle Patientinnen empfohlen. Ziel war die vollständige Entfernung des Tumors, wobei im Falle relevanter Komorbiditäten auf die Lymphonodektomie verzichtet werden konnte. In den Stadien pT1a und pT1b, G1 oder G2 wurde die Durchführung der systematischen Lymphonodektomie als fakultativ beschrieben (DKG und DGGG 2008). Die Veröffentlichung der beiden prospektiven randomisierten Studien der italienischen und britischen Arbeitsgruppen um den Jahreswechsel 2008/2009 löste erneut eine Debatte um den Nutzen der Lymphadenektomie aus (Benedetti Panici et al. 2008; Kitchener et al. 2009). Obwohl beide Studien erhebliche Mängel aufwiesen, da die adjuvante Therapie in beiden Studienarmen nicht einheitlich durchgeführt worden war, zu wenige und ausschließlich pelvine Lymphknoten entfernt worden waren und in der britischen Studie mehrheitlich „*low risk*“-Tumore untersucht worden waren, enthielt die aktualisierte Version der S2k-Leitlinie von 2013 dann erstmals eine „*soll nicht*“-Empfehlung in Bezug auf die Lymphadenektomie im pT1a Stadium mit niedrigem oder mittlerem Malignitätsgrad und intraoperativ unauffälligen Lymphknoten (Emons und Kimmig 2009; DKG und DGGG 2013). Ab 2018 ist die Durchführung einer Lymphadenektomie auch für endometrioiden Adenokarzinome der Stadien pT1a G3 und pT1b G1/G2 nicht mehr länger obligatorisch (Leitlinie Endometriumkarzinom 2018).

Die Entscheidung bezüglich der Indikation zur Durchführung einer Lymphadenektomie orientierte sich in unserer Untersuchung stets an der jeweils aktuell gültigen Leitlinienempfehlung. Ab 2013 galt die Empfehlung bei „*low risk*“-Tumoren keine Lymphadenektomie mehr durchzuführen. Wir konnten 40 Patientinnen mit „*low risk*“-Tumoren aus den Jahren zuvor in unsere Studie miteinschließen, die eine Lymphonodektomie erhalten hatten. Nur eine davon (2,5 %) konnte dabei einen positiven Lymphknotenbefund aufweisen. In der

„*intermediate risk*“-Gruppe, für die zunächst bis 2013 und ab 2018 wieder eine „*kann*“-Empfehlung und zwischen 2013 und 2018 eine „*soll*“-Empfehlung vorlag, profitierten nur drei von 35 Patientinnen (8,6 %) von der Lymphonodektomie, da Lymphknotenmetastasen vorlagen. Bei den „*high risk*“-Patientinnen, die schon immer eine Lymphonodektomie erhalten sollen, waren es hingegen 28 von 77 Patientinnen (36,4 %), die Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Dem gegenüber zu stellen sind die höheren Komplikationsraten nach Lymphadenektomie. So geht die systematische Lymphadenektomie mit einem Anstieg von Wundinfektionen etwa um den Faktor zwei bis vier einher (Tuomi et al. 2016; Bakkum-Gamez et al. 2013). Auch Lymphödeme und Lymphozelen werden nach Lymphonodektomie signifikant häufiger beobachtet. In der Literatur wird ein Anstieg von 8 % auf bis zu 50 % an postoperativen Lymphödemem beschrieben (Beesley et al. 2015). Das Risiko für Major Komplikationen, definiert durch die Notwendigkeit weiterer chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionen oder Organdysfunktionen, die eine intensivmedizinische Betreuung erforderten und auch tödliche Komplikationen beinhalten, steigt nach Lymphadenektomie etwa um den Faktor 1,8 (95 % KI 1,17 – 2,91) auf insgesamt 3,6 % (Polan et al. 2019). Demnach erscheint die Lymphonodektomie nach unserer Datenlage für die Gruppe der „*high risk*“-Tumore eindeutig indiziert. In der Gruppe der „*intermediate risk*“-Tumore wiegen sich in unserer Untersuchung Nutzen und Kosten der Lymphonodektomie auf, so dass die „*kann*“-Empfehlung für diese Gruppe gerechtfertigt erscheint. Bei den „*low risk*“-Patientinnen überwiegen die Komplikationsfolgen den Nutzen der systematischen Lymphonodektomie, so dass nach unserer Datenlage von einer Durchführung dieser abgesehen werden sollte.

#### **4.6 Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten**

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen für Frauen mit „*low risk*“-Tumoren bei 90 % und bei Patientinnen mit „*intermediate risk*“-Tumoren bei 80 %. Bei den Patientinnen in der Gruppe mit „*high risk*“-Tumoren fiel die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 60 % am niedrigsten aus. Auf den ersten Blick entsprechen diese Ergebnisse der Studienlage, wonach das Endometriumkarzinom überwiegend in frühen Stadien entdeckt wird und daher mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist (Kitchener et al. 2009).

Allerdings zeigten sich bei der Betrachtung der einzelnen pT-Risikoklassen deutliche Abweichungen. Dies betrifft vor allem die Diagnosen Typ-I-Endometriumkarzinom pT3a, G1-3, Typ-I-Endometriumkarzinom pT3b, G1-3 und Typ-I-Endometriumkarzinom pT4, G1-3 mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 25 %, 50 % und weiteren 50 %, was eine Verbesserung der Prognose mit Fortschreiten der Erkrankung bedeuten würde. Deutlich und kaum in Übereinstimmung zu bringende Unterschiede hinsichtlich der Angaben zum Fünf-Jahres-Überleben sind auch in der Literatur festzustellen.

So variieren die Daten zum Fünf-Jahres-Überleben allein für das Stadium pT3a zwischen 56 % und 76,3 % (Jobsen et al. 2011; Braun et al. 2016). In einer retrospektiven Auswertung der Daten von 1.113 Frauen mit Endometriumkarzinom wiesen lediglich 7,3 % der Patientinnen fortgeschrittene klinische Tumorstadien (Stadium III oder IV) auf. Eine weitere retrospektive Analyse der Daten von 12.333 lymphonodektomierten Frauen ergab Überlebensraten von 73,8 % und 53,3 % für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom Stadium III oder IV (Chan et al. 2007b). Die von der FIGO publizierten Angaben zum Fünf-Jahres-Überleben für die FIGO-Stadien III und IV liegen bei 45 % bis 60 % und 15 % bis 25 % (Amant et al. 2005).

Insgesamt ist die Datenlage zu den fortgeschrittenen Stadien des Endometriumkarzinoms jedoch stark begrenzt, was vor allem auf die geringen Patientinnenzahlen für diese Diagnoseklassen zurückzuführen ist. Dies war auch in der vorliegenden Untersuchung zu beobachten. Während für das pT3-Stadium noch insgesamt zwölf Patientinnen inkludiert werden konnten waren es für das Stadium pT4 lediglich zwei Frauen. Bei derart kleinen Patientinnenkohorten für die pT-Subgruppen machten sich auch die fehlenden Angaben bei Frauen mit Therapien innerhalb der letzten fünf Jahre oder *lost-to-follow-up* aus anderen Gründen entsprechend deutlich bemerkbar, so dass die Validität der Überlebenszeiten unserer Untersuchung ab einem pT3-Stadium als deutlich eingeschränkt zu beurteilen ist.

Mit Blick auf die hohen Überlebensraten und dem geringeren Lymphknotenbefall der hier untersuchten systematisch lymphonodektomierten Patientinnen bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die aktuellen Empfehlungen für Patientinnen mit einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, pT1a, G3 oder pT1b G1/2. In diesen Fällen steht das Risiko-Nutzen



Verhältnis der Invasivität des Eingriffes zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie nicht im Verhältnis zum marginalen, wenn überhaupt vorhandenen Überlebensvorteil (Denschlag et al. 2010; Leitlinie Endometriumkarzinom 2018). In den bislang beiden einzigen prospektiven randomisierten Studien zu dieser Fragestellung konnte kein Vorteil zugunsten der systematischen Lymphonodektomie zu den Endpunkten Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben festgestellt werden (Kitchener et al. 2009; Benedetti Panici et al. 2008). Aufgrund der methodischen Schwächen dieser beiden Untersuchungen sind weitere randomisierte Studien notwendig, um den Einfluss der Lymphonodektomie auf das Überleben von Frauen mit EC mit höherem Rezidivrisiko zu evaluieren. Hier setzt die ECLAT-Studie an, die hoffentlich weitere aufschlussreiche Ergebnisse zum Nutzen und Risiko der Lymphadenektomie insbesondere bei Tumoren mit mittlerem und höherem Risiko liefern wird (Emons et al. 2021).

## 5 Zusammenfassung

Die Basis für diese retrospektive Kohortenstudie stellten die Daten von 152 Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, bei denen zwischen Januar 1998 und Dezember 2019 in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Göttingen eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt worden war. Ziel der Studie war eine Analyse der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Risikogruppen und damit verbunden eine Überprüfung der verschiedenen Empfehlungen der deutschen Leitlinien in Bezug auf die Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie, die sich in diesem Zeitraum mehrfach änderten. Zwischen 1999 und 2008 wurde in der S1-Leitlinie aufgrund der bis dato nicht eindeutigen Evidenz zum therapeutischen Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei gleichzeitig zumeist guter Prognose der Erkrankung keine Lymphonodektomie bei „*low risk*“-Tumoren in frühen Stadien empfohlen, aber von den meisten größeren Kliniken durchgeführt. 2008 wurde diese Empfehlung verlassen. Aufgrund des möglicherweise doch vorhandenen therapeutischen Nutzens wurde die Lymphonodektomie fortan in möglichst allen Fällen empfohlen. Für Tumore des Stadiums Ia und Ib mit niedrigem oder mittlerem Malignitätsgrad wurde die Lymphonodektomie als fakultativ beschrieben, jedoch wurde diese in universitären Zentren in den meisten Fällen durchgeführt. Kurz darauf erschienen die Ergebnisse zweier großer randomisierter kontrollierter Studien, die keinen Vorteil der Lymphadenektomie hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens zeigen konnten (Benedetti Panici et al. 2008; Kitchener et al. 2009). Ab der darauffolgenden Aktualisierung der Leitlinie in 2013 wurde die Lymphadenektomie für „*low risk*“-Tumore daher nicht länger empfohlen.

Der Altersdurchschnitt in der Kohorte lag bei  $61,8 \pm 9,9$  Jahren, bei einem Median von 63 Jahren und einer Spannbreite von 30 bis 81 Jahren. Zwei Drittel des Kollektivs waren zwischen 50 und 70 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Das erste Symptom der Tumorerkrankung stellte bei 81 % der Frauen die postmenopausale Blutung dar. Die häufigste histopathologische Diagnose im Kollektiv war das endometrioide Adenokarzinom (Typ-I-Karzinom) (77 %) und die zweithäufigste Tumorentität war das seröse Adenokarzinom

(Typ-II-Karzinom) (14,5 %). Komplikationen nach systematischer Lymphonodektomie traten bei 38 % der Frauen auf, wobei Wundheilungsstörungen (n = 14) und Lymphozele (n = 12) die häufigsten Probleme darstellten.

Die prozentuale Verteilung der Patientinnen entsprechend der Risikogruppen für die systematische Lymphonodektomie entsprechend der Leitlinie war wie folgt: 51 % in der „*high risk*“-Kohorte (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b, G3, pT2-pT4 M0 G1-3 und Typ-II-Endometriumkarzinom), 23 % in der „*intermediate risk*“-Gruppe (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G3 und pT1b, G1/2) und 26 % in der „*low risk*“-Gruppe (Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2). Auffällige Lymphknoten wurden bei 2 % der Frauen in der „*low risk*“-Gruppe, bei 9 % der Patientinnen in der „*intermediate risk*“-Gruppe und 36 % der Frauen in der „*high risk*“-Gruppe registriert.

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen für Frauen mit „*low risk*“-Tumoren bei 90 % und bei Patientinnen mit „*intermediate risk*“-Tumoren bei 80 %. Bei den Patientinnen in der Gruppe mit „*high risk*“-Tumoren fiel die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 60 % am niedrigsten aus. Innerhalb der „*high risk*“-Gruppe zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen den einzelnen histopathologischen Befunden mit Raten zwischen 75 % für das Typ-I-Endometriumkarzinom pT1b, G3 und 25 % bei Frauen mit dem Typ-I-Endometriumkarzinom pT3a, G1-3.

Diese Studie bestätigt die bisherige Empfehlung zur Durchführung der systematischen Lymphonodektomie bei „*high risk*“-Endometriumkarzinomen, da in 36 % der untersuchten Fälle Lymphknotenmetastasen gefunden und entfernt wurden. Ob dies auch zu einer Verbesserung der Prognose führt, wird allerdings zurzeit noch durch randomisierte und kontrollierte Studien geprüft. In der „*intermediate risk*“-Gruppe fand die vorliegende Studie in knapp 9 % Lymphknotenmetastasen, so dass die „*kann*“-Empfehlung der aktuellen Leitlinienversion gerechtfertigt erscheint. Dass in der „*low risk*“-Gruppe nur in 2,5 % der untersuchten Fälle positive Lymphknoten detektiert wurden, bestätigt die Empfehlungen der deutschen Leitlinienkommission, in diesen Fällen keine Lymphonodektomie durchzuführen.

## 6 Literaturverzeichnis

Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, Chi DS, Barakat RR (2008): Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 198, 457.e1-5

Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F (2013): Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 39, 81–86

ACOG (2015): Practice Bulletin No. 149. *Obstet & Gynecol.* 125, 1006–1026

AGO (2003): Überarbeitete S1-Leitlinien Endometriumkarzinom. Interdisziplinäre Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der DKG und DGGG. *Onkologie* 9, 1262–1266

Akbayir O, Corbacioglu Esmer A, Numanoglu C, Cilesiz Goksedef BP, Akca A, Bakir LV, Kuru O (2012): Influence of body mass index on clinicopathologic features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 286, 1269–1276

Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, van Limbergen E, Vergote I (2005): Endometrial cancer. *Lancet* 366, 491–505

AWMF (2022): AWMF-Regelwerk Leitlinien: Stufenklassifikation nach Systematik. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation.html>; abgerufen am 10.02.2022

Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Borah BJ, Haas LR, Mariani A, Martin JR, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Podratz KC (2013): Predictors and costs of surgical site infections in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 130, 100–106

Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC, Janda M, O'Rourke P, Marquart L, Quinn MA, Spurdle AB, Obermair A, Brand A et al. (2015): Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 136, 87–93

Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D et al. (2008): Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100, 1707–1716

Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, van den Bosch T, Verbakel JY (2020): Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon* 6, e05372

Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F (2019): Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 153, 676–683

Bouwman F, Smits A, Lopes A, Das N, Pollard A, Massuger L, Bekkers R, Galaal K (2015): The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—An institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 139, 369–376

Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ (2016): Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician* 93, 468–474

Buldukoglu OC, Turker A, Usubutun A, Salman MC (2020): Relationship of lymph node status with survival and recurrence among women with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 151, 267–271

Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN; Kapp DS (2006): Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 107, 1823–1830

Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, Seid PL (2007a): The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 97, 605–611

Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS (2007b): The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 106, 282–288

Cho HJ, Lee ES, Lee JY, Hong SN, Ji YI, Kim HY, Kim A (2013): Investigations for postmenopausal uterine bleeding: special considerations for endometrial volume. Arch Iran Med 16, 665–670

Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C (2015): Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. Gynecol Oncol 138, 478–485

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB (1987): Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. J Cancer 60, 2035–2041

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S (2006): Carcinoma of the Corpus Uteri. Int J Gynecol Obstet 95, 105–143

Daraï E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R et al. (2015): Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. Gynecol Oncol 136, 54–59

Denschlag D, Ulrich U, Emons G (2010): The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. Dtsch Arztebl Int 108, 571–577

DGGG (2018): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>, abgerufen am 30.11.2021

DGGG (2022): Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 2.01. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>, abgerufen am 22.08.2022

DKG und DGGG (2008): Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms; Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO. [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:HOOy3P2xPfmJ:https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/Stellungnahmen/Empfehlungen\\_fuer\\_die\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_des\\_Endometriumkarzinoms.pdf+&cd=7&hl=de&ct=clnk&gl=de&client=firefox-b-d](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:HOOy3P2xPfmJ:https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/Stellungnahmen/Empfehlungen_fuer_die_Diagnostik_und_Therapie_des_Endometriumkarzinoms.pdf+&cd=7&hl=de&ct=clnk&gl=de&client=firefox-b-d), abgerufen am 10.02.2022

DKG und DGGG (2013): Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 1.6.2008). <https://www.ago-online.de/ago-kommissionen/kommission-uterus>, abgerufen am 16.03.2022

Du J, Li Y, Lv S, Wang Q, Sun C, Dong X, He M, Ulain Q, Yuan Y, Tuo X et al. (2016): Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol* 142, 2515–2522

Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL (2005): Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. *Gynecol Oncol* 99, 309–312

Emons G (2019): Endometriumkarzinom: Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Frauenheilkunde up2date* 13, 535–545

Emons G (2020): Comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with apparently early stage uterine serous carcinoma – an anachronism? *J Gynecol Oncol* 31, e76

Emons G, Kim JW, Weide K, Degregorio N, Wimberger P, Trillsch F, Gabriel B, Denschlag D, Kommos S, Aydogdu M et al. (2021): Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para- aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO- OP.6). *Int J Gynecol Cancer* 31, 1075–1079

Emons G, Kimmig R (2009): Ist die Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom obsolet? Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische On-

kologie (AGO). <https://www.ago-online.de/ago-kommissionen/kommission-uterus>, abgerufen am 16.03.2022

Encke A, Kopp I, Selbmann HK (2009): Bedeutung der S1-, S2-, S3-Leitlinien. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 3, 257–267

Falcone F, Balbi G, Di Martino L, Grauso F, Salzillo ME, Messalli EM (2014): Surgical management of early endometrial cancer: an update and proposal of a therapeutic algorithm. *Med Sci Monit* 20, 1298–1313

Francis JA, Weir MM, Ettler HC, Qiu F, Kwon JS (2009): Should preoperative pathology be used to select patients for surgical staging in endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 19, 380–384

Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J (2017): Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD007585

Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC (2004): Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 95, 463–468

Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG (2008): Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 184, 206–211

Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD (2012): Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD006655

Gu Y, Cheng H, Zong L, Kong Y, Xiang Y (2020): Operative and Oncological Outcomes Comparing Sentinel Node Mapping and Systematic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer Staging: Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Front Oncol* 10, 580128

Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL (2014): The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* 133, 23–27



Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, Du Bois A (2007): Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17, 1238–1244

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G et al. (2019): A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 380, 822–832

Jeong NH, Lee JM, Lee JK, Kim MK, Kim YJ, Cho CH, Kim SM, Park SY, Park CY, Kim KT: Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiation in early-stage endometrioid uterine cancer. *Ann Surg Oncol* 17, 2951–2957

Jobsen JJ, Naudin Ten Cate L, Lybeert MLM, Scholten A, van der Steen-Banasik EM, van der Palen J, Stenfert Kroese MC, Slot A, Schutter EMJ, Siesling S (2011): Outcome of Endometrial Cancer Stage IIIA with Adnexa or Serosal Involvement Only. *Obstet Gynecol Int* 2011, 962518

Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC et al. (2013): Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497, 67–73

Kapp DS, Kiet TK, Chan JK (2011): Prognostic discrimination of subgrouping node-positive endometrioid uterine cancer: location vs nodal extent. *Br J Cancer* 105, 1137–1143

Kerimoglu OS, Pekin A, Yilmaz SA, Yavas G, Beyhekim F, Demirtas AA, Dogan NU, Ilhan TT, Celik C (2015): Effect of the percentage of body fat on surgical, clinical and pathological outcomes in women with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 41, 449–455

Keum N, Ju W, Lee DH, Ding EL, Hsieh CC, Goodman JE, Giovannucci EL (2014): Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 135, 682–694

Kilgore LC, Patridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, Conner W (1995): Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56, 29–33

Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS (2012): Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 42, 405–412

Kitchener HC, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB (2009): Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373, 125–136

Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Jentschke M, Hillemanns P (2017): Application of sentinel lymph node dissection in gynecological cancers: results of a survey among German hospitals. *Arch Gynecol Obstet* 295, 713–720

Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N (2011): A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21, 385–390

Kuku S, Williams M, McCormack M (2013): Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer: treatment outcomes and survival. a single-institution retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 23, 1056–1064

Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A (2014): Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 132, 38–42

Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, Peñalver M (2004): Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 93, 653–658

Lax SF (2016): Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologie* 37, 500–511

Leitlinie Endometriumkarzinom (2018): siehe DGGG 2018

Leitlinie Endometriumkarzinom (2022): siehe DGGG 2022

Li MJ, Hu XX, Zhong JH, Chen LL, Lin YX (2016): Therapeutic role of systematic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: A systematic review. *Oncol Lett* 11, 3849–3857

Li W, Jiang J, Fu Y, Shen Y, Zhang C, Yao S, Xu C, Xia M, Lou G, Liu J (2021): Implications of Isolated Para-Aortic Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer: A Large-Scale, Multi-center, and Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)* 8, 754890

Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT (2006): Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 102, 92–97

Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, Ali-Fehmi R, Munkarah AR (2013): Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG* 120, 384–391

Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC (2008): Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 109, 11–18

Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, Schlappe BA, Cliby WA, Glaser GE, Grassi T, Keeney GL, Weaver AL, Abu-Rustum NR et al. (2019): Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol* 155, 177–185

Murali R, Soslow RA, Weigelt B (2014): Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 15, e268–e278

Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Medl M, Rosen A, Wierrani F, Neunteufel W et al. (1999): Endometrial cancer: accuracy of the finding of a well differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 9, 383–386

Orr JW (1998): Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecol Oncol* 71, 335–339

Pakish JB, Lu KH, Sun CC, Burzawa JK, Greisinger A, Smith FA, Fellman B, Urbauer DL, Soliman PT (2016): Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *J Womens Health (Larchmt)* 25, 1187–1192

Papathemelis T, Scharf S, Kronberger K, Gerken M, Scharl A, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M (2017): Survival benefit of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in high-grade endometrial carcinoma: a retrospective population-based cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 143, 2555–2562

Pelikan HMP, Trum JW, Bakers FCH, Beets-Tan RGH, Smits LJM, Kruitwagen RFPM (2013): Diagnostic accuracy of preoperative tests for lymph node status in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Imaging* 13, 314–322

Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, Lakshman R (2017): Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 124, 404–411

Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B (2019): Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 116, 77–85

Pölcher M, Rottman M, Brugger S, Mahner S, Dannecker C, Kiechle M, Brambs C, Grab D, Anthuber C, von Koch F et al. (2019): Lymph node dissection in endometrial cancer and clinical outcome: A population-based study in 5546 patients. *Gynecol Oncol* 145, 65–71

Polan RM, Rossi EC, Barber EL (2019): Extent of lymphadenectomy and postoperative major complications among women with endometrial cancer treated with minimally invasive surgery. *Am J Obstet Gynecol* 220, 263.e1–263.e8

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 13. Ausgabe; trigger.medien GmbH, Berlin 2021

Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF (2017): A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for

endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 18, 384–392

Schindelhauer A, Wimberger P (2020): Endometriumkarzinom. *Onkologe* 26, 187–200

Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM (2011): Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 122, 608–611

Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkhachonsuk R, Sittisomwong T, Vasuratna A, Termrungruenglert W, Tresukosol D (2009): Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 19, 1057–1061

Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E (2014): Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 124, 292–299

Sorbe B, Juresta C, Ahlin C (2014): Natural history of recurrences in endometrial carcinoma. *Oncol Lett* 8, 1800–1806

Sorosky JI (2012): Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 120, 383–397

Sueoka K, Umayahara K, Abe A, Usami T, Yamamoto A, Nomura H, Matoda M, Okamoto S, Omatsu K, Kondo E et al. (2015): Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 25, 81–86

Taran FA, Jung L, Waldschmidt J, Huwer SI, Juhasz-Böss I (2021): Status of Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 81, 562–573

Tejerizo-García A, Jiménez-López JS, Muñoz-González JL, Bartolomé-Sotillos S, Marqueta-Marqués L, López-González G, Gómez JFPR (2013): Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *Onco Targets Ther* 9, 1305–1313

- Temkin SM, Tanner EJ, Dewdney SB, Minasian LM (2016): Reducing Overtreatment in Gynecologic Oncology: The Case for Less in Endometrial and Ovarian Cancer. *Front Oncol* 6, 118
- Tempfer C (2017): Endometriumkarzinom: Epidemiologie und Ätiologie. *Onkologie* 1, 7–14
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N (2010): Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375, 1165–1172
- Tuomi T, Pasanen A, Leminen A, Bützow R, Loukovaara M (2016): Incidence of and risk factors for surgical site infections in women undergoing hysterectomy for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95, 480–485
- Uppendahl L, Mullany SA, Winterhoff B (2017): Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 29, 35–39
- Vatansever D, Sozen H, Ersoy GS, Giray B, Topuz S, Iyibozkurt AC, Salihoglu Y (2020): Effect of Lymphadenectomy on Survival in Early-Stage Type II Endometrial Carcinoma and Carcinosarcoma. *J Oncol* 2020; 1295613
- Volpi L, Sozzi G, Capozzi VA, Ricco M, Merisio C, Di Serio M, Chiantera V, Berretta R (2019): Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 29, 312–319
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK (2012): Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 30, 695–700
- Walker S, Hyde C, Hamilton W (2013): Risk of uterine cancer in symptomatic women in primary care: case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract* 63, e643–e648
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I (2005): Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 106, 693–699

Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren: Endometriumkarzinom. 7. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2010

Xu J, Cheng C, Xiong J, Linghu H (2020): Differential Impact of Systemic Lymphadenectomy Upon the Survival of Patients with Type I vs Type II Endometrial Cancer: A Retrospective Observational Cohort Study. *Cancer Manag Res* 12, 12269–12276

Zhai L, Zhang X, Cui M, Wang J (2021): Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Front Oncol* 11, 701758

Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B (2008): Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 121, 501-508.e3

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Günter Emons für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit, für seine Zeit und die Unterstützung bedanken.

Herzlichen Dank auch an Frau Andrea Günther, die mir als Ansprechpartnerin bei der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite stand.



## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.