

Aus der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Multizentrische Umfrage zur Therapie und zum Management des  
Endometriumkarzinoms an deutschen Kliniken

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Krätschell

aus Berlin

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. J. Sehouli  
                          2. Prof. Dr. med. J. U. Blohmer  
                          3. Prof. Dr. med. R. Tunn

Datum der Promotion: 12.09.2014

## **Inhalt**

1	Zusammenfassung.....	7
2	Einleitung .....	12
2.1	Endometriumkarzinom.....	12
2.1.1	Epidemiologie .....	12
2.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	12
2.1.3	Histologie und Stadieneinteilung.....	14
2.1.4	Therapie .....	18
2.2	Zielsetzung und Fragestellung .....	23
3	Material und Methoden.....	24
3.1	Auswahl der Kliniken .....	24
3.2	Der Fragebogen.....	24
3.3	Versand der Fragebögen .....	26
3.4	Bearbeitung der Fragebögen und statistische Auswertung .....	26
4	Ergebnisse .....	27
4.1	Fragen zur Struktur der Klinik .....	27
4.1.1	Versorgungsstufen der Kliniken .....	27
4.1.2	Anzahl primärer Endometriumkarzinome 2008 .....	27
4.1.3	Interne Durchführbarkeit von Chemo-/Strahlentherapie .....	29
4.2	Fragen zur Lymphonodektomie .....	30
4.2.1	Durchführung von Lymphonodektomien.....	30
4.2.2	Methode und Region der Lymphonodektomie .....	32
4.2.3	Indikation und Limitation paraaortaler Lymphonodektomie.....	35
4.2.4	Anatomische Grenzen paraaortaler Lymphonodektomie .....	38
4.2.5	Quantitative Einschätzung der Lymphonodektomie.....	41

4.2.6	Intention der Lymphonodektomie.....	45
4.2.7	Indikation der Lymphonodektomie.....	47
4.2.7.1	Auswertung der Einzelantworten.....	47
4.2.7.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	51
4.2.8	Risikofaktoren.....	55
4.2.8.1	Auswertung der Einzelantworten.....	55
4.2.8.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	58
4.2.9	Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung .....	61
4.3	Fragen zu adjuvanter/palliativer Therapie .....	63
4.3.1	Therapie bei N+ im Stadium I+II.....	64
4.3.1.1	Auswertung der Einzelantworten.....	64
4.3.1.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	67
4.3.2	Therapie bei N+ im Stadium III+IV .....	74
4.3.2.1	Auswertung der Einzelantworten.....	74
4.3.2.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	78
4.3.3	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I.....	86
4.3.3.1	Auswertung der Einzelantworten.....	86
4.3.3.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	88
4.3.4	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III .....	93
4.3.4.1	Auswertung der Einzelantworten.....	93
4.3.4.2	Auswertung der Antwortkombinationen.....	96
4.3.5	Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom .....	107
4.4	Frage nach Unterstützung von Studien zum Endometriumkarzinom .....	109
4.5	Vergleich der Ergebnisse der aktuellen Studie mit denen der Studie von 2003.....	110

4.5.1	Vergleich struktureller Daten: Teilnehmeranzahl/Versorgungsstufen der Kliniken.....	110
4.5.2	Vergleich der Antworten zur Lymphonodektomie .....	111
4.5.2.1	Durchführung von Lymphonodektomien .....	111
4.5.2.2	Methode und Region der Lymphonodektomie .....	112
4.5.2.3	Intention der Lymphonodektomie.....	113
4.5.2.4	Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung .....	114
4.5.3	Vergleich der Antworten zu adjuvanter/palliativer Therapie .....	115
4.5.3.1	Therapie bei N+ Stadium I+II.....	115
4.5.3.2	Therapie bei N+ Stadium III+IV .....	115
5	Diskussion.....	117
5.1	Antworten zur Lymphonodektomie .....	117
5.1.1	Durchführung der Lymphonodektomie .....	117
5.1.2	Methode der Lymphonodektomie.....	118
5.1.3	Region der Lymphonodektomie .....	119
5.1.4	Indikation paraaortaler Lymphonodektomie.....	123
5.1.5	Limitation paraaortaler Lymphonodektomie .....	125
5.1.6	Anatomische Grenzen paraaortaler Lymphonodektomie .....	129
5.1.7	Quantitative Einschätzung der Lymphonodektomie.....	129
5.1.8	Intention der Lymphonodektomie.....	133
5.1.9	Indikation der Lymphonodektomie.....	137
5.1.10	Risikofaktoren.....	138
5.1.11	Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung .....	139
5.2	Antworten zur adjuvanter/palliativen Therapie.....	141
5.2.1	Therapie bei N+ im Stadium I+II.....	141
5.2.2	Therapie bei N+ im Stadium III+IV .....	143

5.2.3	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I .....	147
5.2.4	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III .....	151
5.2.5	Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom .....	152
6	Literaturverzeichnis .....	156
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	166
7.1	Verzeichnis der Tabellen .....	166
7.2	Verzeichnis der Abbildungen.....	166
8	Anhang .....	172
9	Danksagung.....	177
10	Lebenslauf.....	178
11	Publikationsliste .....	179

## **1 Zusammenfassung**

Zielsetzung:

Das Endometriumkarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane in Deutschland dar. Trotz der großen Bedeutung dieser Erkrankung gibt es noch immer ungeklärte Fragen zum therapeutischen Management, sowohl den Bereich der operativen Therapie betreffend, als auch den Bereich von weiterführenden Therapiestrategien, seien diese adjuvant oder palliativ. Zur Erfassung des aktuellen therapeutischen Vorgehens in der Behandlung des Endometriumkarzinoms an deutschen Kliniken wurde eine multizentrische Umfrage durchgeführt, deren inhaltliche Schwerpunkte die Themenbereiche Lymphonodektomie und weiterführende Therapiemöglichkeiten abdeckte.

Die so gewonnenen Antworten konnten mit den Ergebnissen früherer Umfragen und mit den Daten aktueller Studien abgeglichen werden und zeigten, inwiefern sich die Therapiestrategien im klinischen Alltag verändert haben und wie weit aktuelle Trends und Studienergebnisse eine klinische Umsetzung erfahren.

Methoden:

Alle bis zum April 2008 auf einer CD-ROM erfassten Kliniken mit gynäkologischer Abteilung wurden herausgesucht. An insgesamt 915 Chefärzte oder leitende Oberärzte gynäkologischer Kliniken in Deutschland wurde ein standardisierter Fragebogen zum aktuellen Stand der Therapie des Endometriumkarzinoms in Deutschland verschickt.

Inhaltlich wurde, nach Fragen zur jeweiligen Klinikstruktur, das Vorgehen um den Themenkomplex der Lymphonodektomie und, im zweiten Abschnitt, das Vorgehen bezüglich adjuvanter bzw. palliativer Therapiestrategien zur Behandlung des Endometriumkarzinoms abgefragt.

Die Anzahl der Fragen wurde auf 11 begrenzt, der Fragebogen zuvor in einer Pilotphase getestet. Die Ergebnisse konnten vom 01.05.2009 bis zum 01.08.2009 per Fax oder postalisch returniert werden.

Ergebnisse:

Von den insgesamt 915 angeschriebenen deutschen Kliniken konnten die Fragebögen von 316 Kliniken ausgewertet werden, mit einer resultierenden Teilnehmerquote von 34,5 %.

Aufgeteilt in drei Krankenhausversorgungsstufen ergaben sich folgende Anteile:

Universitätskliniken 5,7%, Krankenhäuser der Maximalversorgung 26,3% und Kliniken der Regelversorgung 68,0%.

Im Großteil (57%) der deutschen Kliniken wurde beim Endometriumkarzinom eine Lymphonodektomie regelmäßig durchgeführt, womit sich eine Zunahme der Lymphonodektomierate, auch an kleineren Kliniken, seit 2003 beobachten ließ (30%).

Der Anteil an Sampling- Lymphonodektomien (von 27% auf 3%) nahm ebenso wie die rein pelvinen Lymphonodektomien (von 73% auf 10%) seit 2003 ab.

Dementsprechend wurde 2009 systematischer (97%) pelvin und paraaortal (90%) lymphonodektomiert.

Die Entscheidung für die Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie machten nur 23% vom intraoperativen Schnellschnittbefund abhängig und die Mehrheit der Kliniken (83%) führte eine paraaortale Lymphknotenentfernung auch bei Patientinnen älter als 70 Jahre durch, sofern die Komorbiditäten dies zuließen. Als obere anatomische Grenze sahen 86%, zu Recht, die Einmündung der renalen Gefäße an. Pelvin wurden pro Seite zwischen 11 und 15 (48%) Lymphknoten, paraaortal zwischen einem und 10 Lymphknoten (66%) als ausreichend angesehen. Der Lymphonodektomie wurde von 76% ein therapeutischer und diagnostischer Nutzen zugeschrieben. Anerkannte Risikofaktoren für eine lymphogene Dissemination waren, meist in Kombination, der Differenzierungsgrad (95%), der histologische Typ (90%) und eine Lymphangiainvasion (74%). Anders als 2003 (38%) floss der Nodalstatus 2009 in allen Erkrankungsstadien mit zur Therapieplanung ein (67%), nicht nur im Stadium I und II.



Die beim nodalpositiven Endometriumkarzinom im Stadium I und II am häufigsten indizierten Therapiestrategien waren eine Radiotherapie (55%), eine simultane Radio- Chemotherapie (23%) und eine sequenzielle Radio- Chemotherapie (20%).

Zur Behandlung des nodalpositiven Endometriumkarzinoms im Stadium III und IV wurden die Radio- Chemotherapie in simultaner Therapiefolge (36%) und in sequenzieller Abfolge (35%) favorisiert.

Serös-papilläre Endometriumkarzinome wurden im Stadium I mittels Radiatio (41%), sequenzieller Radio- Chemotherapie (24%), simultaner Radio- Chemotherapie (15%) oder Chemotherapie (12%) behandelt. Im Stadium III erfolgte die Therapie vornehmlich über sequenzielle Radio- Chemotherapie (36%), simultane Radio- Chemotherapie (34%), Chemotherapie (17%) oder Radiatio (12%).

Das am häufigsten eingesetzte Chemotherapieprotokoll zur Therapie einer fortgeschrittenen Endometriumkarzinomerkrankung war mit 67% die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel, vor der Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin (36%).

Schlussfolgerungen:

In den meisten deutschen Kliniken glich das therapeutische Vorgehen den aus der aktuellen Studien- und Datenlage ableitbaren Therapieempfehlungen, sowohl im Bereich der Lymphonodektomie, als auch im Bereich der weiterführenden Therapiestrategien. Zwischen den unterschiedlichen Versorgungsstufen ließen sich zum Teil deutliche Unterschiede ausmachen. An Kliniken niedriger Versorgungsstufen wichen die Therapieentscheidungen eher vom durch Studien belegten Vorgehen ab, als an Kliniken, die eine höhere Anzahl an Patientinnen mit Endometriumkarzinom pro Jahr betreuen.

Eine stetige Erweiterung und Verbesserung der bestehenden Leitlinien kann ebenso wie eine umfassendere Kommunikation neuester Therapieergebnisse zu einer weiteren Harmonisierung der Therapie beim Endometriumkarzinom in Deutschland führen.

## Abstract

### Background:

Optimal treatment strategies for the management of endometrial cancer, especially regarding the extent of systematic lymphadenectomy and the choice of adjuvant treatment, remain controversial. To design prospective trials to improve the clinical outcome of patients with endometrial cancer, insights from the current clinical practice are absolutely necessary. Therefore we conducted the present survey about current status-quo of the surgical and medical management of endometrial cancer in Germany.

### Methods:

A validated 11-item-questionnaire regarding surgical and adjuvant procedures of endometrial cancer was sent to 915 German gynaecological departments as part of a cross-sectional-study between 05/2009 and 08/2009.

### Results:

A total of 316 questionnaires (34.5%) were returned and evaluated: 5.7% from university hospitals, 26.3% from hospitals for maximum medical care and 68.0% from hospitals for basic medical care. 5% of the clinics reported never performing a lymphadenectomy in endometrial cancer, 38% do so in selected cases and 57% at a regular basis.

2.8% (2003: 27%) performed a lymph-node-sampling instead of a systematic lymphadenectomy.

Removing only the pelvic lymph nodes was usual for 10% (2003: 73%) of the participating clinics. The decision to remove even the paraaortic lymph nodes was made in 23% of the cases depending on the results of intra- operative frozen section. For 83% of the participants the age of the patient (> 70 years) was no limitation for paraaortic lymphnode dissection.

6% of the clinics performed a lymphadenectomy up to the common-iliac-artery, 7.4% up to the inferior-mesenteric-artery and 86% up to the renal-veins.

The most common risk factors to indicate a lymphadenectomy were: high grading (95%), non-endometrioid-histology (91%), lymphovascular invasion (74%), blood-vessel invasion (61%) and tumor-diameter >2cm (56%). The indication for lymph node dissection was for both staging- and therapeutic-purposes in the majority (76%) of the cases.

The treatment strategies of node positive FIGO stage I and II disease were as follows: radiation (55%), radio- chemotherapy (23%) and chemotherapy followed by radiation (20%). 36% indicate radio- chemotherapy administered together for node positive FIGO stage III and IV and 35% will indicate a sequential therapy with radiation and chemotherapy

#### Conclusions:

Even if most of the german clinics treat patients with endometrial cancer following current guidelines and study results, there are still differences, depending on the clinic constitution.

Hospitals for basic medical care deviate more often from the guidelines, than hospitals of major medical care or university hospitals. The heterogenous approaches reported by the hospitals reflect the current treatment dilemma regarding lymph-node evaluation and adjuvant treatment.

To improve the treatment quality for patients with endometrial cancer in Germany, there is need for further studies and a need for a better communication of study results and of clinical guidelines.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Endometriumkarzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Das Endometriumkarzinom stellt mit jährlich etwa 11300 Neuerkrankungen und einem Anteil von 5,1 % an allen bösartigen Erkrankungen der Frau die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen insgesamt, und die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane in Deutschland dar (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren (1).

Leitsymptom des Endometriumkarzinoms ist die atypische uterine Blutung.

Bei etwa 10% der Frauen mit einer Postmenopausenblutung ist ein Endometriumkarzinom die Ursache. Aufgrund der oftmals frühzeitig auftretenden Symptomatik werden Endometriumkarzinome häufig bereits im Stadium I diagnostiziert und sind deswegen in der Regel mit einer exzellenten Prognose assoziiert. Hier reicht die 5-Jahres-Überlebensrate von 75% im Stadium Ic G3, bis zu 93% bei einer Ia G1- Erkrankungssituation (2). Im Stadium II variiert die 5-Jahres-Überlebensrate von 65% bei Patientinnen im Stadium IIb G3, bis zu 90% im Stadium IIa G1 (3).

#### **2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Anhand ihrer ätiologischen und histopathologischen Eigenschaften lassen sich Endometriumkarzinome in 2 Typen einteilen (4, 5):

Der Typ 1 macht den Großteil der Erkrankungen aus (etwa 80%) und zeigt eine endometrioide Histologie. Dieser Karzinomtyp weist häufig einen guten Differenzierungsgrad auf, und ist in der Regel östrogenrezeptorpositiv.

Präkanzerose des Typ 1 Karzinoms ist die atypische Hyperplasie des Endometriums.

Hier kann es in etwa 30% der Fälle zu einer malignen Transformation kommen.

Weitere Veränderungen des Endometriums, die zu einem erhöhten Karzinomrisiko führen, die jedoch nicht als Präkanzerosen gelten, sind die einfache Endometriumhyperplasie und die komplexe Hyperplasie der endometrioiden Schleimhaut.

Bei der einfachen Hyperplasie besteht eine Entartungstendenz von <1%, bei einer komplexen Hyperplasie liegt das Karzinomrisiko zwischen 5%-10%.

Bedingt durch den sich gegenseitig ausgleichenden Effekt der zwei weiblichen Geschlechtshormone auf das Endometrium, ist eine Dysbalance dieses Gleichgewichtes mit Atypien bzw. Entartungen der endometrialen Schleimhaut verbunden.

Eine alleinige Östrogendominanz kann über die Entstehung einer einfachen Hyperplasie des Endometriums, zu einer komplexen Endometriumhyperplasie, einer Hyperplasie mit Atypien und letztlich zur Entstehung eines Endometriumkarzinoms vom Typ 1 führen (6, 7).

Risikofaktoren sind daher vor allem Adipositas, mit einem Body-Mass-Index von 25kg/m<sup>2</sup> und mehr (8, 9), Störungen der ovariellen Funktion z.B. durch das PCO-Syndrom (Syndrom der polyzystischen Ovarien), welches aufgrund einer nur unzureichenden Progesteronproduktion zu einer dauerhaften östrogenbedingten Stimulation der endometrialen Schleimhaut führt (10), oder eine alleinige Östrogen-therapie, bzw. eine Hormontherapie mit einer kürzer als 12 Tage pro Monat dauernden Gestageneinnahme. Als weitere Risikofaktoren gelten: eine Therapie mit dem Östrogen-Rezeptor-Modulator Tamoxifen, spätes Eintreten der Menopause, Nulliparität, Diabetes mellitus und ein arterieller Hypertonus (11).

Endometriumkarzinome vom Typ 2 zeigen oftmals einen schlechten Differenzierungsgrad, sind vom histologischen Typ serös, bzw. serös-papillär oder klarzellig und sind in der Regel östrogenrezeptornegativ (12).

Sie entstehen eher aus atrophem Endometrium und treten meist bei Frauen höheren Alters auf (13).

Bei beiden Endometriumkarzinomtypen lassen sich gemeinsame genetische Veränderungen nachweisen. Den häufigsten genetischen Defekt stellt eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens PTEN (phosphatase und tensin homolog tumor-suppressor gen) dar. Diese Störung kann bei etwa 80% der Tumoren (Typ 1 und 2) nachgewiesen werden (14).

Veränderungen im ERBB2- und P53- Gen sind bei Typ 2 Karzinomen häufiger nachweisbar (15,16).

Bei einer hereditären Belastung durch das autosomal- dominant vererbte HNPCC (Hereditäres, nicht polypöses Kolonkarzinom) -Syndrom besteht ein Lebenszeitrisiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken von 40-60% (17).

### 2.1.3 Histologie und Stadieneinteilung

Nach dem histologischen Bild wurden von der WHO (World Health Organisation) die epithelialen Tumore des Corpus uteri in folgende Klassifikation eingeteilt (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** WHO- Klassifikation (2003) der epithelialen Tumoren des Corpus uteri und verwandter Läsionen (nach (18))

<p>Endometriales Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioides Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit plattenepithelialer Differenzierung</li> <li>- mit villoglandulärer Differenzierung</li> <li>- mit sekretorischer Differenzierung</li> <li>- mit flimmerepithelzelliger Differenzierung</li> </ul> </li> <li>• Muzinöses Karzinom</li> <li>• Serös-papilläres Karzinom</li> <li>• Klarzelliges Karzinom</li> <li>• Gemischtes Karzinom</li> <li>• Plattenepitheliales Karzinom</li> <li>• Transitionalzelliges Karzinom</li> <li>• Kleinzelliges Karzinom</li> <li>• Undifferenziertes Karzinom</li> </ul>
<p>Endometriale Hyperplasie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-atypische Hyperplasie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einfache Hyperplasie</li> <li>- Komplexe (adenomatöse) Hyperplasie</li> </ul> </li> <li>• Atypische endometriale Hyperplasie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einfache atypische Hyperplasie</li> <li>- Komplexe atypische Hyperplasie</li> </ul> </li> </ul>
<p>Endometrialer Polyp</p>
<p>Tamoxifen- assoziierte Läsionen</p>

Endometriumkarzinome werden seit Einführung durch die FIGO 1988 (19) mittels einer chirurgischen Stadieneinteilung klassifiziert, deren Grundlagen einerseits das operative Staging und andererseits die histologische Aufarbeitung sind (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Endometriumklassifikation nach FIGO (2003) und UICC (2003)

TNM-Stadium	FIGO-Stadium	Tumorausbreitung
T <sub>X</sub>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T <sub>0</sub>		Kein Anhalt für Primärtumor
T <sub>is</sub>		Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	I	Tumor begrenzt auf das Corpus uteri
	T <sub>1a</sub>	Tumor begrenzt auf das Endometrium
	T <sub>1b</sub>	Tumor infiltriert maximal die innere Hälfte des Myometriums
	T <sub>1c</sub>	Tumor infiltriert weiter als die innere Hälfte des Myometriums
T <sub>2</sub>	II	Tumor infiltriert die Cervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
	T <sub>2a</sub>	Endocervikaler Drüsenbefall
	T <sub>2b</sub>	Invasion des Cervixstromas
T <sub>3</sub> und/oder N <sub>1</sub>	III	Tumorausbreitung jenseits des Uterus, auf das kleine Becken beschränkt
	T <sub>3a</sub>	Tumor infiltriert Serosa und/ oder Adnexe und/ oder positive Peritonealzytologie
	T <sub>3b</sub>	Vaginale Tumorausbreitung
	T <sub>3c</sub>	Metastase in Lymphknoten des kleinen Beckens oder paraaortal
T <sub>4</sub>	IV <sub>a</sub>	Tumor infiltriert Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/ oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M <sub>1</sub>	IV <sub>b</sub>	Fernmetastasen

Im Jahre 2009 wurde die FIGO- Stadieneinteilung revidiert (20).

In der neuen Einteilung wurde dem Umstand Rechnung getragen, dass es bei insgesamt sehr günstiger Prognose keine prognostische Relevanz besitzt, ob ein Karzinom lediglich das Endometrium infiltriert, oder ob es bis zu inneren Myometriumhälfte reicht. Stadium Ia und Stadium Ib wurden daher zum Stadium Ia zusammengefasst. Ebenso wurde eine Beteiligung von Cervixmukosa bzw. endocervikaler Drüsenbefall, vormals Stadium IIa, im Stadium I erfasst. Das Vorliegen einer positiven intraabdominellen Zytologie wurde ursprünglich als Stadium IIIa klassifiziert und damit ähnlich wie ein positiver Lymphknotenstatus gewertet. Da die Wertigkeit von isolierten Tumorzellen in einer Spülzytologie zur Einschätzung der Prognose nur als unzuverlässig anzusehen ist, wurde dieses Kriterium aus der Klassifikation gestrichen.

Da in der bisherigen Klassifikation im Stadium IIIc sowohl pelvine, wie auch paraaortale Lymphknotenmetastasen zusammengefasst wurden und somit der schlechteren Prognose einer paraaortalen Dissemination (21) nur unzureichend Aufmerksamkeit geschenkt wurde, erfolgte in der Neuauflage eine Trennung beider Lymphknotenkompartimente in IIIc1 und IIIc2.

Für eine exakte Stadieneinteilung bedeutet dies aber auch, dass sobald die Notwendigkeit zur Durchführung einer Lymphonodektomie besteht, diese auch die paraaortalen Lymphknoten erfassen muss (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Aktuelle Endometriumklassifikation nach FIGO (2009) und UICC

TNM-Stadium		FIGO-Stadium		Tumorausbreitung
T <sub>X</sub>				Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T <sub>0</sub>				Kein Anhalt für Primärtumor
T <sub>is</sub>				Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>		I		Tumor begrenzt auf das Corpus uteri, bzw. Infiltration endocervikaler Drüsen
	T <sub>1a</sub>		Ia	Tumor begrenzt auf das Endometrium, bzw. Tumor infiltriert weniger als die innere Hälfte des Myometriums
	T <sub>1b</sub>		Ib	Tumor infiltriert die innere Hälfte oder mehr des Myometriums
T <sub>2</sub>		II		Tumor infiltriert das Stroma der Cervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T <sub>3</sub> und/ oder N <sub>1</sub>		III		Tumorausbreitung jenseits des Uterus, auf das kleine Becken beschränkt oder Lymphknotenbefall pelvin oder paraaortal
	T <sub>3a</sub>		IIIa	Tumor infiltriert Serosa des Corpus uteri und/ oder Adnexe
	T <sub>3b</sub>		IIIb	Vaginale oder parametrale Tumorausbreitung
	N <sub>1</sub>		IIIc	Metastase in Lymphknoten des kleinen Beckens oder paraaortal
			IIIc1	Metastasen in pelvinen Lymphknoten
			IIIc2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit/ ohne Metastasen in pelvinen Lymphknoten
T <sub>4</sub>		IV <sub>a</sub>		Tumor infiltriert Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/ oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M <sub>1</sub>		IV <sub>b</sub>		Fernmetastasen



Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom konnten Risiko- bzw. Prognosefaktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bzw. für die Aggressivität der Erkrankung ausgemacht werden. Hierzu zählen neben dem Alter der Patientin bei Erstdiagnose, der Differenzierungsgrad des Tumors, der histologische Typ, das Vorliegen einer Lymph-, oder Hämangioinvasion, der Tumordurchmesser – größer oder kleiner gleich 2cm-, die Tiefe der Myometriuminfiltration, eine Ausdehnung auf die Cervix uteri und der Lymphknotenstatus (21-27).

Anhand dieser zusätzlichen Prognosefaktoren kann eine Einteilung in Risikogruppen, wie etwa high-, intermediate- und low-risk, vorgenommen werden, mit deren Hilfe man das Ausmaß des therapeutischen Vorgehens ausrichten kann, sowohl operativ, wie auch postoperativ (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Einteilung der Endometriumkarzinome in Risikogruppen

	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Differenzierungsgrad/ histologischer Typ</b>
<i>Low risk</i>		
	IA	G 1-2, endometrioider Subtyp, L0
	IB	G 1-2, endometrioider Subtyp, L0
<i>Intermediate risk</i>		
	IA	G 3, endometrioider Subtyp oder G1-3 klarzelliger oder serös-papillärer Subtyp, L1 oder L0
	IB	G1-2, endometrioider Subtyp, L1
	IB	G 3, endometrioider Subtyp oder G1-3 klarzelliger oder serös-papillärer Subtyp, L1 oder L0
	IC	Jeder histologische Typ, L1 oder L0
	II	Jeder histologische Typ, L1 oder L0
<i>High risk</i>		
	III	Jeder histologische Typ, L1 oder L0
	IV	Jeder histologische Typ, L1 oder L0

## 2.1.4 Therapie

### *Operation*

Die Diagnosesicherung des Endometriumkarzinoms erfolgt klassischerweise über eine Hysteroskopie und fraktionierte Curettage. Hierdurch lassen sich bereits Aussagen über den histologischen Typ, den Differenzierungsgrad und die Lage des Karzinoms machen.

Im kurativen Ansatz steht die operative Therapie im Vordergrund. Hierbei ist die Hysterektomie mit beidseitiger Salpingoophorektomie Standard. Darüber hinaus wurde in der bisherigen Empfehlung des FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- Komitees die Entnahme einer intraabdominalen Spülzytologie empfohlen, und bei positivem Befund als Stadium IIIA klassifiziert (19). In der revidierten FIGO-Klassifikation von 2009 (20) wurde dieses Stagingkriterium aufgrund ungewisser prognostischer Relevanz gestrichen. Vielmehr ist eine positive Peritonealzytologie eher als zusätzlicher Faktor zu werten, der den Effekt anderer ungünstiger Prognosefaktoren zu verstärken scheint, anstatt selbst als unabhängiger Faktor zu einem höheren FIGO-Stadium, und damit verbunden, zu einer schlechteren Gesamtprognose zu führen. Weiterhin sollte aber intraoperativ eine Spülzytologie gewonnen werden.

Im Rahmen des operativen Stagings wird die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie durch die FIGO empfohlen (19, 20). Bei positiven Lymphknoten erfolgte in der Klassifikation von 1988 die Einteilung in Stadium IIIc, wobei hier keine Unterteilung nach der Herkunft der befallenen Lymphknoten- pelvin oder paraaortal- möglich war. Befallene paraaortale Lymphknoten sind, verglichen mit alleinigem Befall pelviner Lymphknoten, mit einer schlechteren Prognose verbunden (21). In der früheren FIGO-Klassifikation wurde dieser Umstand aufgrund der fehlenden Unterteilung des Stadiums IIIc nicht hinreichend abgebildet. In der revidierten FIGO-Einteilung wird eine Unterteilung des bisherigen Stadiums IIIc in ein Stadium IIIc1, bei Metastasen in den pelvinen Lymphknoten, und in ein Stadium IIIc2, bei Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten vorgenommen. Hierdurch ist bereits allein durch die Tumorformel eine exaktere Einschätzung des Lymphknotenbefalls möglich.

Bei der Durchführung einer systematischen pelvinen Lymphonodektomie wird das lymphatische Gewebe im Bereich der A. iliaca communis, der A. iliaca interna und externa, der Fossa obturatoria und der lateralen Beckenwand im Bereich zwischen der A. iliaca externa und dem M. psoas entfernt.

Dabei sollten auch die Gefäßscheiden der entsprechenden Gefäße mit reseziert werden. Als obere Begrenzung der pelvinen Lymphonodektomie dient die Bifurkatio aortae, als untere Grenze der Abgang der A. epigastrica inferior.

Eine systematische paraaortale Lymphonodektomie erfordert die Entfernung des lymphatischen Gewebes lateral, medial und ventral der V. cava inferior bzw. der Aorta und des interaortocavalen Bereichs. Als obere Begrenzung dient der Abgang der renalen Gefäße. Die untere Grenze stellt die Bifurkatio aortae dar.

Bis zu welchen anatomischen Strukturen die Lymphknoten entnommen werden sollen, etwa bis zur A. mesenterica inferior, oder bis zum Abgang der Nierengefäße als obere anatomische Grenze, wird jedoch ebenso wenig festgelegt, wie die Anzahl der zu entnehmenden Lymphknoten.

Hinsichtlich der lymphogenen Ausbreitung von Endometriumkarzinomen konnte in unterschiedlichen Untersuchungen (28, 29) gezeigt werden, dass ein Lymphknotenbefall im Bereich der A. iliaca externa sowohl bei Patientinnen mit Tumorinfiltration im Bereich der Cervix uteri, als auch bei Patientinnen mit Tumoren mit Beschränkung auf das Corpus uteri, die häufigste Manifestation positiver Lymphknoten im kleinen Becken war.

Paraaortale Lymphknotenmetastasen scheinen sich einerseits über den Weg des Lymphstroms via A. iliaca communis auszubreiten, vornehmlich bei Infiltration der Cervix uteri, andererseits scheint der Weg auch über die Fossa obturatoria und/oder die A. iliaca externa zu führen, bei Begrenzung auf das Corpus uteri.

Auch bei negativem pelvinem Lymphknotenstatus kann es, gerade bei Patientinnen, die dem high-risk- Kollektiv zugeordnet werden, zum Auftreten befallener Lymphknoten im Bereich zwischen der A. mesenterica inferior und den renalen Gefäßen kommen, also im paraaortalen Lymphgebiet.

Ob bei allen Patientinnen mit Endometriumkarzinom, auch in Frühstadien der Erkrankung, eine Lymphonodektomie als operatives Staginginstrument sinnvoll ist und durchgeführt werden sollte, ist unklar.

Gerade bei Patientinnen, die einem low-risk-Kollektiv zugerechnet werden und die per se eine sehr gute Prognose aufweisen, scheint eine Lymphonodektomie eine Übertherapie zu sein (21, 30), selbst als Staginguntersuchung.

Da eindeutige Richtlinien zum operativen Staging fehlen, bleibt es oftmals im Ermessen des behandelnden Operateurs, wie ausgedehnt ein entsprechendes Staging durchgeführt wird. Orientierend kann eine präoperative Einstufung der Patientin in entsprechende Risikostufen die Entscheidung für oder gegen ein ausgedehntes operatives Staging erleichtern.

Unklar ist, ob einer Lymphonodektomie, über ihren Stellenwert als exaktes Staginginstrument hinaus, auch eine Bedeutung hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zukommt.

In einigen retrospektiven Studien ließen sich Hinweise auf einen Überlebensvorteil bei Patientinnen nachweisen, bei denen eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt worden war (31- 35).

In anderen Studien konnte kein Vorteil der pelvinen Lymphonodektomie, weder bezüglich des Gesamtüberlebens, noch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens bei Frauen mit Endometriumkarzinom im Frühstadium der Erkrankung gezeigt werden (36). Lediglich eine signifikante Verbesserung des chirurgischen Stagings konnte für die pelvine Lymphonodektomie nachgewiesen werden (37).

Ist der therapeutische Nutzen einer operativen Maßnahme nur fraglich, spielen die mit dieser Maßnahme verbundenen Auswirkungen auf die Morbidität eine zunehmende Rolle.

Im Falle einer pelvinen und/oder paraaortalen Lyphonodektomie steigt das Risiko postoperativer Lymphödeme, einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes, einer Verlängerung der Operationszeit und eines höheren intraoperativen Blutverlustes an (38 – 40).

### *Adjuvante Therapieansätze*

Als adjuvante Therapiestrategien zur Behandlung des Endometriumkarzinoms stehen neben dem operativen Vorgehen die Strahlentherapie, hier in Form von einer externen Beckenbestrahlung oder einer intravaginalen Brachytherapie, und die Durchführung einer systemischen Chemotherapie zur Verfügung.

In Abhängigkeit von Tumorstadium und dem Vorhandensein der oben aufgeführten Risikofaktoren ist postoperativ eine Bestrahlung des kleinen Beckens indiziert, mit oder ohne eine zusätzliche vaginale Brachytherapie, sofern die vorliegenden Tumorcharakteristika ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko oder eine schlechtere Gesamtprognose bedingen (41, 42).

Mehrere retrospektive Studien konnten jedoch bei Patientinnen in der Frühphase der Erkrankung, mit Begrenzung des Tumors auf das Corpus uteri, ein günstiges Outcome auch ohne eine solche Bestrahlungstherapie zeigen (43- 50).

Im Rahmen der GOG-99- Studie (51) konnte nachgewiesen werden, dass eine postoperative Beckenbestrahlung das Rezidivrisiko bei Frauen mit Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium IB, IC, und II verringert, jedoch diese Therapieoption aufgrund der möglichen Nebenwirkungen auf die Untergruppe der Frauen mit hohem, intermediären Risiko beschränkt werden sollte. In diese Risikogruppe wurden Frauen eingestuft mit mittelgradig oder schlecht differenziertem Tumorgrading (G2- G3), Lymphangiainvasion (L1) und Invasion vom äußeren Drittel des Myometriums. Frauen von 50 Jahren und älter, die mindestens zwei dieser Risikofaktoren aufwiesen, und Frauen mit einem Mindestalter von 70 Jahren und einem der genannten Risikofaktoren.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie konnte keine Aussage zum Gesamtüberleben getroffen werden.

Auch die PORTEC-Studie (52) zeigte, dass eine postoperative Beckenbestrahlung bei Patientinnen im FIGO Stadium I das Lokalrezidivrisiko reduzierte, aber keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben hatte. Jedoch war die behandlungsassoziierte Morbidität durch eine Beckenbestrahlung erhöht.

Zur Untersuchung einer kombinierten Radio-Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung konnte in einer Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ein Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich des 5-Jahres-progressionsfreien Überlebens und auch des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Im Studiendesign wurde nach operativer Therapie, wobei hier keine Lymphonodektomie standardmäßig erfolgte, eine Bestrahlung mit optional zusätzlicher Brachytherapie appliziert. Die Chemotherapieregime setzten sich aus Kombinations-Chemotherapien zusammen, wie Doxorubicin und Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel, Paclitaxel und Doxorubicin und Cisplatin, oder Paclitaxel und Epirubicin und Carboplatin. Es konnten 90% der geplanten Bestrahlungsdosen (44 Gy) appliziert werden, wohingegen nur 70% der Patientinnen jeden der geplanten 4 Zyklen Chemotherapie erhielten. Bei 38% der Patientinnen musste die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten abgebrochen werden (53).

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, womit hier die FIGO-Stadien III und IV gemeint sind, also die Ausdehnung des Karzinoms auf Adnexen oder Serosabefall (IIIa), die Ausbreitung in Vagina oder Parametrien (IIIb), der Befall von Lymphknoten (IIIc), die Infiltration von Harnblase oder Darm (IVa), ist auch eine operative Therapie anzustreben, sofern eine Tumorfreiheit zu antizipieren ist. Eine Operation kann jedoch keinesfalls die Durchführung einer platinbasierten systemischen Chemotherapie ersetzen (54).

Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung, wie z.B. Lungen- oder Leberbefall, sollte keine operative Therapiestrategie verfolgt werden, sondern die systemische Chemotherapie im Vordergrund stehen.

In der GOG 122-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationschemotherapie mit Doxorubin und Cisplatin einer alleinigen Abdomenbestrahlung bezüglich des progressionsfreien Überlebens, wie auch bezüglich des Gesamtüberleben, signifikant überlegen war (55).

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie, der GOG 177-Studie (56), wurde im experimentellen Arm eine Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel als zusätzlichem Agens zur Doxorubicin- und Cisplatintherapie appliziert. Zur Reduzierung der Hämatotoxizität wurde G-CSF (Granulozyten- Kolonie- Stimulierender Faktor) gegeben. Insgesamt zeigte sich im experimentellen Arm eine erhöhte Toxizitätsrate im Vergleich zum Standardtherapiearm, mit behandlungsassoziierten Todesfällen und einer deutlichen Neurotoxizität. Die Triplet-Kombination zeigte jedoch im Vergleich zur Standardtherapie eine verbesserte Ansprechrate, ein verlängertes progressionsfreies und ein verlängertes Gesamtüberleben.

Weitere Phase-II-Studien, wie die durch Sorbe und Mitarbeiter, untersuchten die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als Alternative zur Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittener oder rezidivierter Erkrankungssituation. Die Ansprechraten lagen zwischen 67%- 78% bei einem relativ guten Toxizitätsprofil (57, 58).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher keine klaren Therapiestrategien für die operative und adjuvante Situation des Endometriumkarzinoms definiert sind. Dies hat zur Folge, dass die angewandten Therapieregime stark voneinander abweichen, sowohl im operativen Bereich, wie auch im Einsatz von Radio- oder Chemotherapien.

## 2.2 Zielsetzung und Fragestellung

Zur Erfassung des therapeutischen Vorgehens in der Behandlung des Endometriumkarzinoms an deutschen Kliniken, sowohl bezüglich des Stellenwertes der operativen Lymphonodektomie, wie auch zur Durchführung von Anschlusstherapien, Bestrahlung und Chemotherapie, wurde 2003 eine Umfrage der Arbeitsgruppe „Endometriumkarzinom“ der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) veröffentlicht (59).

Seit der Durchführung dieser Umfrage wurden die Ergebnisse zahlreicher Studien publiziert, die gerade hinsichtlich des therapeutischen Managements von Patientinnen mit Endometriumkarzinom Stellung beziehen.

Haben neueste Studienergebnisse Einfluss auf die Therapiestrategien im klinischen Alltag?

Gibt es Unterschiede in der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der therapierenden Klinik?

Haben sich die Empfehlungen zur Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom seit 2003 in Deutschland verändert, und unterscheiden sich die nationalen Therapien dieses Krankheitsbildes von den internationalen Empfehlungen und Studien?

Diese Fragen sollen im Folgenden untersucht und beantwortet werden.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Auswahl der Kliniken**

Alle Kliniken mit gynäkologischer Abteilung, die im Klinikverzeichnis des statistischen Bundesamtes (60) erfasst waren, wurden herausgesucht und, soweit möglich, mit aktuellen Daten aus dem Internet abgeglichen. Kliniken mit rein geburtshilflicher Ausrichtung wurden nicht mit aufgenommen.

An insgesamt 915 Chefärzte oder leitende Oberärzte gynäkologischer Kliniken in Deutschland wurde der Fragebogen per Post verschickt. Das Spektrum der beteiligten Kliniken mit gynäkologischen Abteilungen reichte von Kliniken der Regel- und Maximalversorgung bis zu Universitätskliniken.

#### **3.2 Der Fragebogen**

Es wurde ein Fragebogen zum aktuellen Stand der Therapie des Endometriumkarzinoms in Deutschland erstellt. Um den zeitlichen Aufwand bei der Beantwortung des Fragebogens so gering wie möglich zu halten, wurde die Anzahl der Fragen auf 11 begrenzt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Fragebogen der Umfrage aus dem Jahr 2003 (59) wurden der strukturelle Aufbau des Fragebogens der Umfrage aus dem Jahre 2003 und einige Fragen mit den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten übernommen.

Die Antwortmöglichkeiten zu den jeweiligen Fragen wurden vorgegeben. Durch Ankreuzen des Kästchens, das der entsprechenden Antwortmöglichkeit zugeordnet war, konnte die Auswahl getätigt werden. Bei einigen Fragen, bei denen das Ankreuzen auch mehrerer Antwortmöglichkeiten gegeben war, wurde in der Kopfzeile der Fragestellung auf diesen Umstand hingewiesen.

Zunächst wurde im Rahmen eines Testvorlaufs der Fragebogen an 10 Gynäkologen zur Prüfung der Verständlichkeit, Übersichtlichkeit und Anwendbarkeit versandt. Entsprechende Änderungsvorschläge wurden nach erneuter Prüfung in den Fragebogen integriert.



Im inhaltlichen Aufbau des Fragebogens wurde zunächst die Struktur der angeschriebenen Klinik abgefragt. Hier standen als Antwortmöglichkeiten Universitätsklinik, Klinik der Maximal- oder Klinik der Regelversorgung zur Auswahl.

Zur Einteilung der Kliniken in die drei Versorgungsstufen wurde die Krankenhausklassifikation, wie sie z.B. im sächsischen oder bayerischen Landeskrankenhausgesetz formuliert wird, als Grundlage genommen (61).

Krankenhäuser der Regelversorgung erfüllen demnach in Diagnose und Therapie auch überörtliche Schwerpunktaufgaben.

Krankenhäuser der Maximalversorgung halten im Rahmen des Bedarfs ein umfassendes und differenziertes Leistungsangebot, sowie entsprechende medizinisch-technische Einrichtungen vor.

Universitätskliniken sind an die medizinische Fakultät der jeweiligen Hochschule angegliedert.

Anschließend wurde die Anzahl der im Jahre 2008 behandelten Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom erfragt, wobei der entsprechende Zahlenwert in eine Freizeile eingetragen werden konnte.

Das Vorhandensein einer Strahlentherapieeinheit in der jeweiligen Klinik und die Durchführbarkeit systemischer Chemotherapien in der eigenen Klinik wurden im letzten Teil zur Struktur Erfassung evaluiert.

An die Fragen zur Struktur der teilnehmenden Klinik schloss sich ein Fragenblock mit Fragen zur Lymphonodektomie an, der die Fragen 1 bis 6 enthielt.

Auch hier waren die Antwortmöglichkeiten vorgegeben, und konnten durch entsprechende Markierung im Antwortkästchen ausgewählt werden. Die Antworten auf die Fragen nach der als adäquat betrachteten Anzahl entnommener Lymphknoten, pelvin und paraaortal, konnten in eine Freizeile eingetragen werden.

Der folgende Fragekomplex, der die Fragen 7 bis 11 enthielt, behandelte thematisch die adjuvanten oder palliativen Therapiemöglichkeiten, wobei jeweils unterschiedliche Erkrankungsstadien und histologische Typen von Endometriumkarzinomen vorgegeben waren.

Den Abschluss des Fragebogens bildete die Frage nach dem Interesse an der Unterstützung von Studien zum Thema Endometriumkarzinom.

Es konnte zwischen Studien mit der Thematik der Anschlusstherapien oder Studien mit dem Schwerpunkt zu Fragen der Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriumkarzinom ausgewählt werden. Auch hier war eine Mehrfachnennung möglich.

Der Fragebogen ist im Anhang beigelegt (Kapitel 8).

### 3.3 Versand der Fragebögen

Die Fragebögen wurden zusammen mit einem vom Fragebogen getrennten und jeweils personalisierten Anschreiben an die entsprechenden Klinikleiter/innen ab dem ersten Mai 2009 postalisch verschickt. In dem Anschreiben wurden die Angesprochenen über den Hintergrund der Umfrage informiert, und ihnen wurden die möglichen Rücksendeoptionen angeboten, per Post oder über Fax.

Es wurde ausdrücklich auf die Gewährleistung der Anonymität hingewiesen, eine Zurückverfolgung der ausgefüllten Fragebögen zur einsendenden Klinik war nicht möglich. Als Einsendeschluss wurde der erste August 2009 benannt. Fragebögen, die nach diesem Datum eintrafen, wurden nicht mehr in die Auswertung mit einbezogen.

### 3.4 Bearbeitung der Fragebögen und statistische Auswertung

Die Erfassung und statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels des SPSS-Statistikprogramms in der Version 17.0.

Fragen mit Mehrfachantworten bei jedoch nur vorgesehener Einfachauswahl wurden als nicht beantwortet gezählt.

Die deskriptive Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der Berechnung von Mittelwerten, Minimal- und Maximalwerten und Varianzen. Mögliche Zusammenhänge zwischen den Merkmalen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests analysiert, wobei ein p-Wert  $< 0.05$  als signifikant eingestuft wurde. Die Tests erfolgten zweiseitig mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$ .

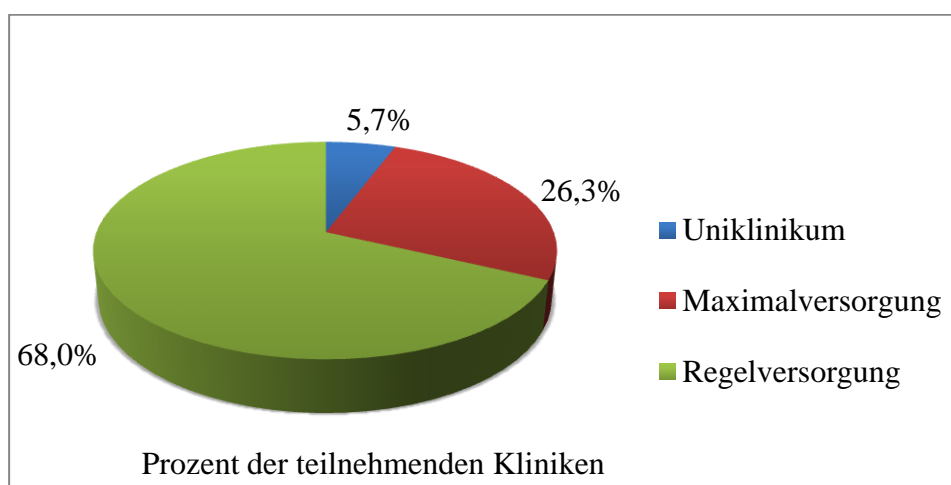
Die grafische Analyse der Merkmale erfolgte mit Hilfe von Kreis- und Balkendiagrammen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Fragen zur Struktur der Klinik

#### 4.1.1 Versorgungsstufen der Kliniken

Von den insgesamt 915 angeschriebenen deutschen Kliniken konnten die Fragebögen von 316 Kliniken ausgewertet werden. Hieraus ergab sich eine Teilnehmerquote von 34,5 % (316/915). Unter den teilnehmenden Kliniken waren 18 Universitätsfrauenkliniken, 83 Kliniken der Maximalversorgung und 215 Kliniken der Regelversorgung, woraus sich ein jeweiliger prozentualer Anteil an der Gesamtteilnehmerzahl von 5,7% für die Universitätskliniken, von 26,3% für die gynäkologischen Abteilungen der Krankenhäuser der Maximalversorgung und von 68,0% für Kliniken der Regelversorgung ergab (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Verteilung der teilnehmenden Kliniken in drei Versorgungsstufen

#### 4.1.2 Anzahl primärer Endometriumkarzinome 2008

Die Abfrage nach der Anzahl der im Jahre 2008 behandelten Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom erbrachte 65 Fragebögen, ohne Angabe einer Patientinnenanzahl.

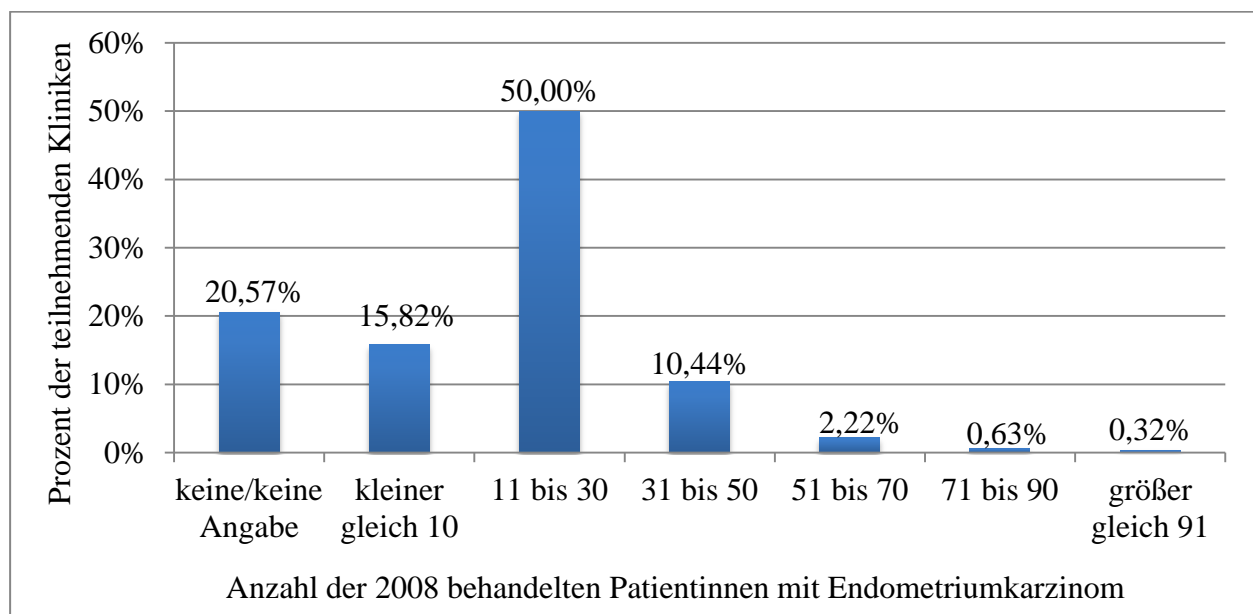
Die Antworten sollten in einer Freizeile eingetragen werden, wobei minimal eine Patientin und maximal 106 Patientinnen angegeben wurden. Der Mittelwert lag bei 22 Patientinnen (21,88) mit einer Standardabweichung von 14,3.

Die gültigen Antworten wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe: 10 Patientinnen und weniger,
2. Gruppe: zwischen 11 und 30 Patientinnen,
3. Gruppe: zwischen 31 und 50 Patientinnen,
4. Gruppe zwischen 51 und 70 Patientinnen,
5. Gruppe: zwischen 71 und 90 Patientinnen und
6. Gruppe 91 Patientinnen und mehr.

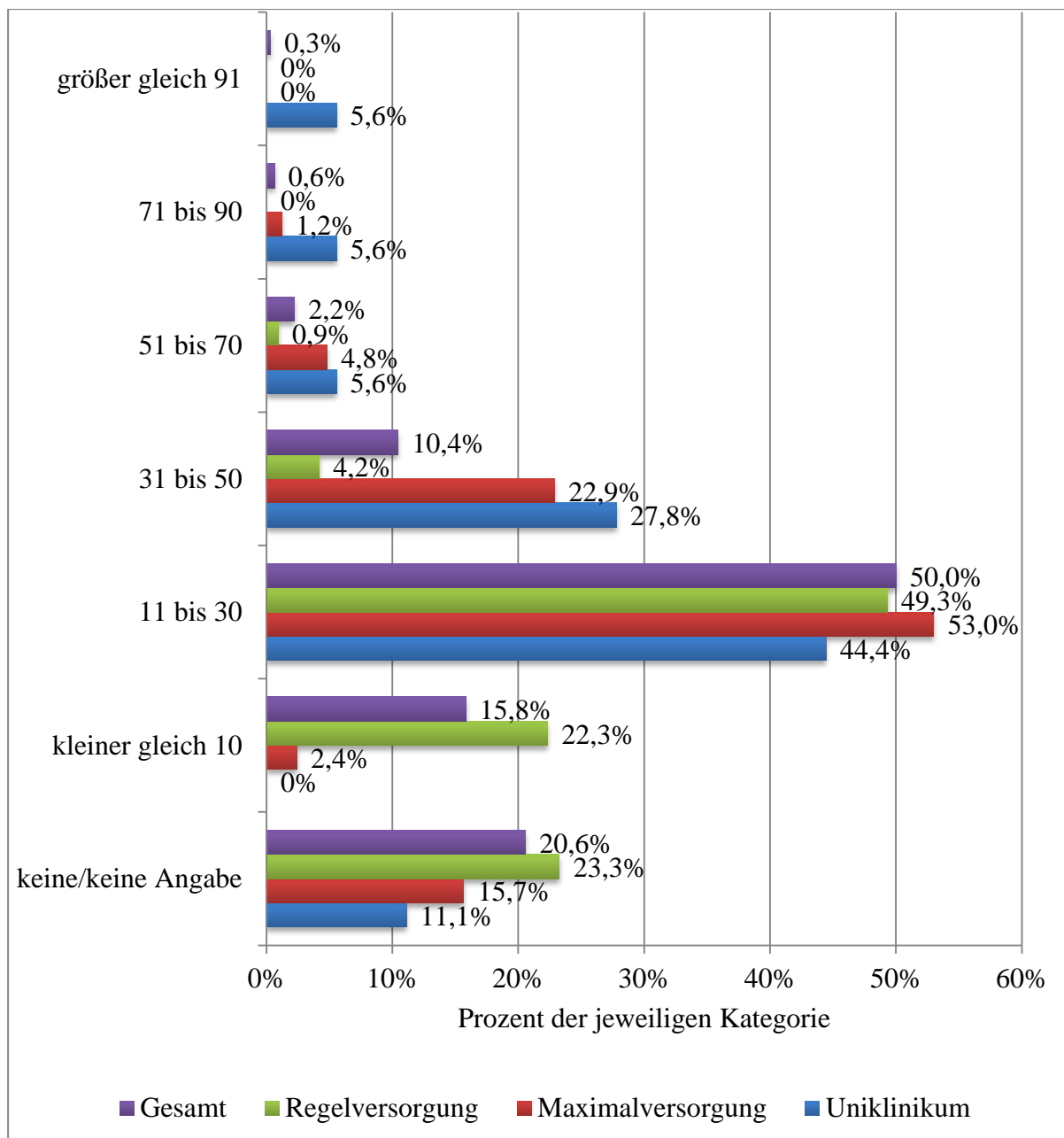
50 Kliniken (15,8%) hatten 2008 bis einschließlich 10 Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom behandelt, die meisten Krankenhäuser (n=158, 50%), hatten zwischen 11 und 30 Patientinnen in Therapie, 33 Kliniken (10,4%) behandelten 2008 zwischen 31 und 50 Frauen mit primärem Endometriumkarzinom, in 7 Kliniken (2,2%) wurden zwischen 51 und 70 Frauen therapiert, im Bereich von 71 bis 90 behandelten Patientinnen gab es 2 Krankenhäuser (0,6%) und in einer Klinik (0,3%) wurden mehr als 91 Patientinnen im Jahre 2008 mit primärem Endometriumkarzinom versorgt.

Daraus ergab sich für die einzelnen Gruppen die in Abbildung 2 aufgeführte prozentuale Verteilung, bezogen auf die Gruppengesamtheit.



**Abbildung 2:** Anzahl der im Jahr 2008 behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Aufgeteilt auf die jeweiligen Versorgungstypen der Krankenhäuser ergab sich hinsichtlich der im Jahre 2008 behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom folgendes Bild (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Anzahl der im Jahre 2008 behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom in Kategorien

#### 4.1.3 Interne Durchführbarkeit von Chemo-/Strahlentherapie

In 102 Kliniken (32%) befand sich eine Strahlentherapieeinheit vor Ort. Bei 94% der Universitätskliniken war eine Strahlentherapieeinheit vorhanden, 66% der Krankenhäuser mit Maximalversorgung und 14% der Kliniken der Regelversorgung verfügten über die Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie im eigenen Hause.

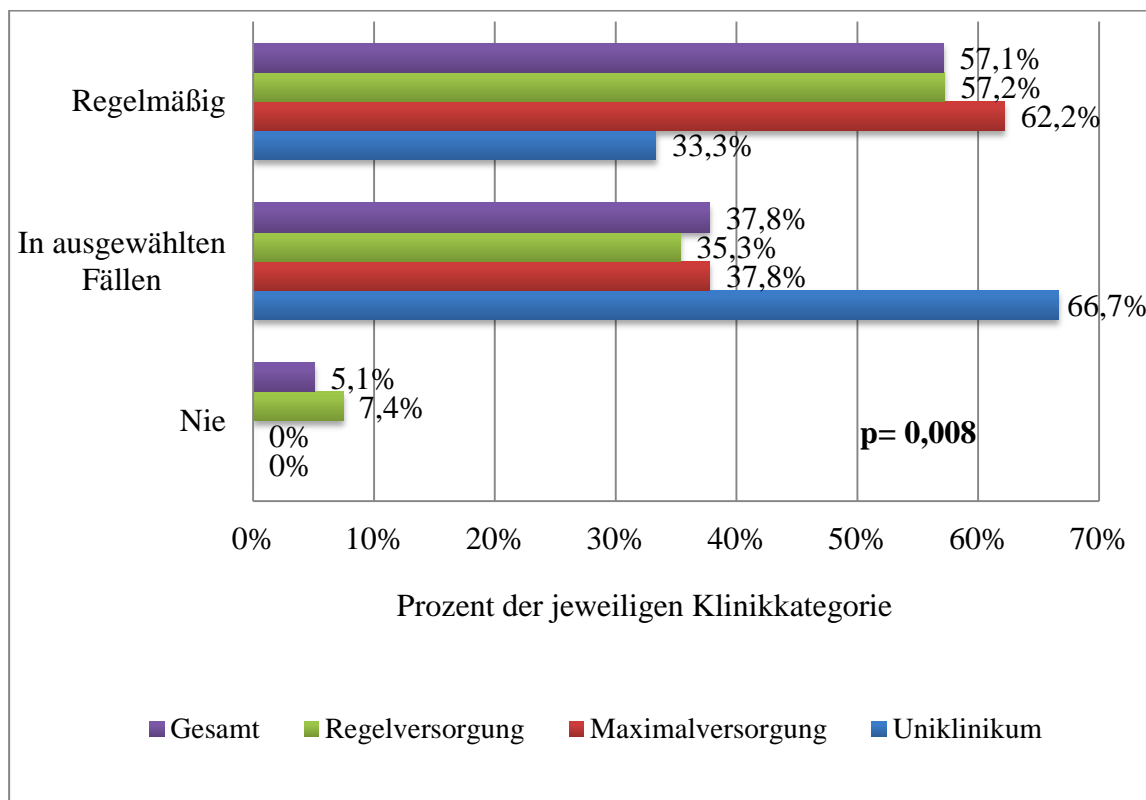
In 257 (81,3%) der befragten Kliniken wurden Chemotherapien durchgeführt, in 59 Krankenhäusern (18,7%) war dies nicht möglich. In allen Universitätskliniken (100%) und in 94% der Kliniken mit Maximalversorgung war die Applikation einer Chemotherapie durchführbar. 75% der Krankenhäuser der Regelversorgung führten Chemotherapien selbst durch.

## 4.2 Fragen zur Lymphonodektomie

### 4.2.1 Durchführung von Lymphonodektomien

*Führen Sie eine Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom durch?*

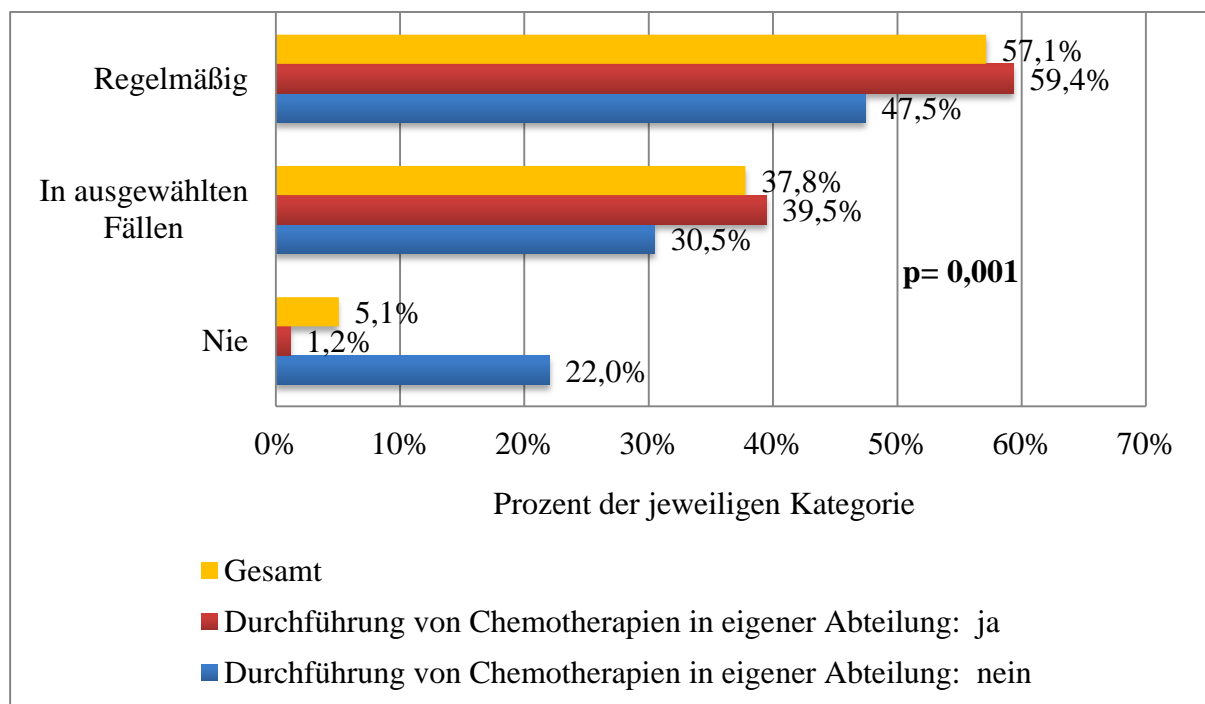
Zu dieser Fragestellung konnten 315 Antworten ausgewertet werden. Lediglich 5,1% (n=16) der befragten Kliniken führten keine Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom durch. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Krankenhäuser der Regelversorgung. Die übrige Verteilung zeigt Abbildung 4



**Abbildung 4:** Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom klassifiziert nach dem Typ der Klinik.

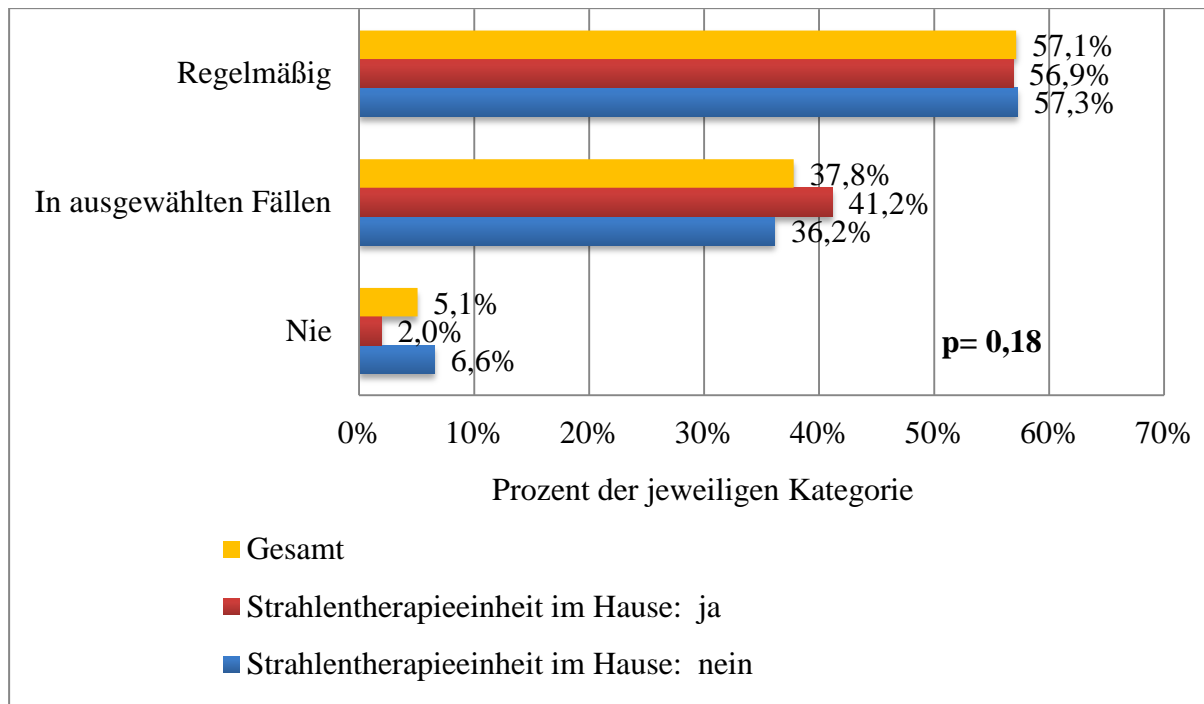
Es zeigte sich, dass in Universitätskliniken eine regelmäßige Lymphonodektomie vermutlich zu Gunsten einer stärkeren Selektion der Patientinnen, insgesamt seltener durchgeführt wurde, als in Krankenhäusern der Maximal- oder auch der Regelversorgung. Die Unterschiede zwischen den Klinikategorien zu dieser Fragestellung erwiesen sich als signifikant ( $p= 0,008$ ).

Nach Einteilung der Teilnehmer in Krankenhäuser mit der Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien (Typ A) und in Kliniken, die diese Therapien nicht vorhielten (Typ B), zeigte sich: In Häusern vom Typ A wurden Lymphonodektomien zu 59,4% ( $n= 152$ ) regelmäßig, zu 39,5% ( $n= 101$ ) in ausgewählten Fällen und lediglich zu 1,2% ( $n= 3$ ) niemals durchgeführt. In den Kliniken vom Typ B kam es mit 22,0% ( $n= 13$ ) hingegen häufiger vor, dass keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. In ausgewählten Fällen erfolgte in 30,5% ( $n= 18$ ) der Krankenhäuser dieses Typs eine Lymphknotenentfernung und in 47,5% ( $n=28$ ) regelmäßig. Die größte Differenz zwischen beiden Kliniktypen betrug fast 21% und erwies sich als signifikant ( $p= 0,001$ ), (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Möglichkeit interner Chemotherapie

Eine weitere Unterteilung der teilnehmenden Krankenhäuser erfolgte in Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie (Typ C) und in Kliniken ohne diese Möglichkeit (Typ D). Ein signifikanter Unterschied in den Antworten beider Kliniktypen zur Frage nach der Durchführung einer Lymphonodektomie zeigte sich nicht ( $p= 0,18$ ).



**Abbildung 6:** Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Möglichkeit interner Bestrahlung

#### 4.2.2 Methode und Region der Lymphonodektomie

In der weiteren Untergliederung des Fragekomplexes, mit Frage nach der Methodik der Lymphonodektomie, zeigte sich, dass nur 3,0% (n=9) der Befragten ein Lymphknoten-„Sampling“ durchführten. Die Mehrheit, 97,0% (n=289), gab an, bei Durchführung einer Lymphknotenentfernung systematisch vorzugehen. 298 Antworten (94,3%) zu diesem Unterkomplex waren verwertbar.

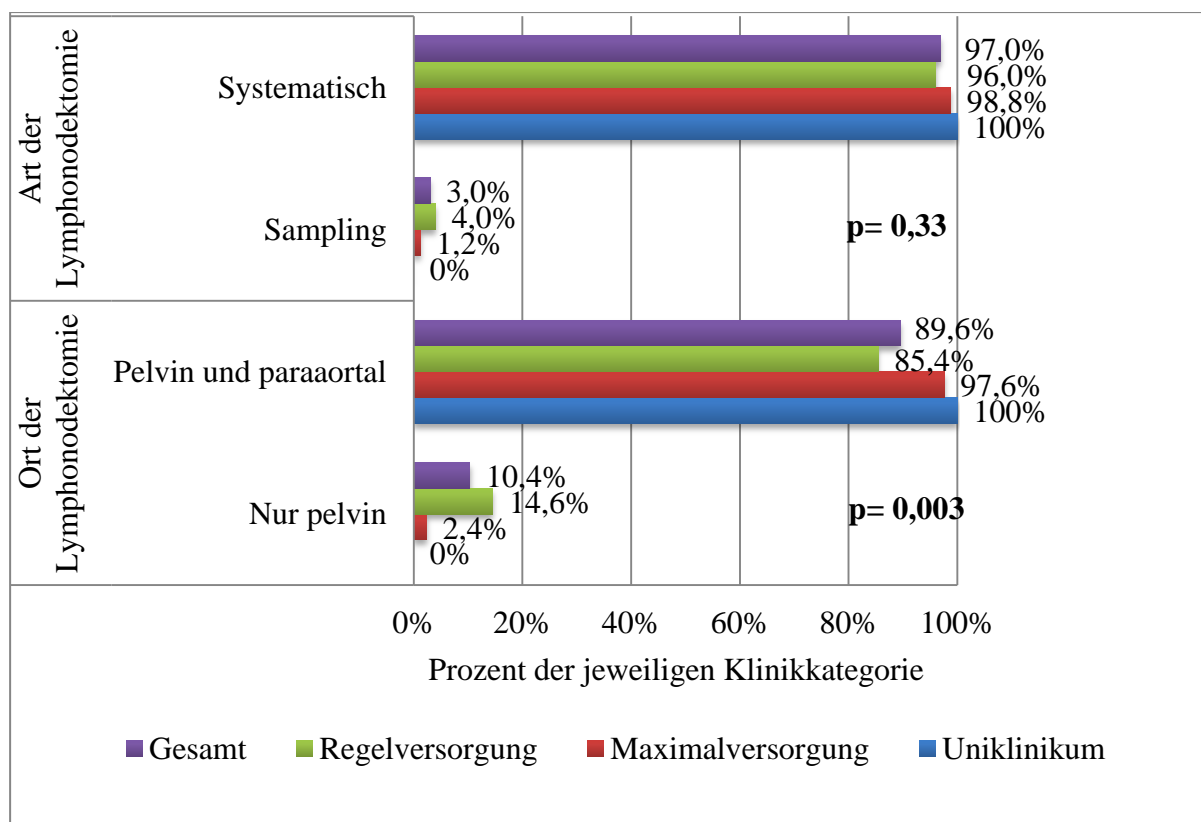
Ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Kliniktypen hinsichtlich Methodik der Lymphonodektomie zeigte sich nicht (p= 0,33). In allen drei Versorgungstypen wurde nahezu ausschließlich eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt: Universitätskliniken 100%, Krankenhäuser der Maximalversorgung 98,8% und Kliniken der Regelversorgung 96,0%.

Auch bei der Untersuchung der Merkmale „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ (p= 0,19) und „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ (p= 0,15) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den jeweiligen Klinikgruppen zu dieser Frage.



Zur Frage nach dem Ort der Lymphonodektomie konnten 299 Antworten (94,6%) ausgewertet werden. 89,6% (n=268) aller Befragten erfassten sowohl die pelvinen, wie auch die paraaortal gelegenen Lymphknotenstationen, 10,4% (n= 31) entfernten nur die pelvinen Lymphknoten.

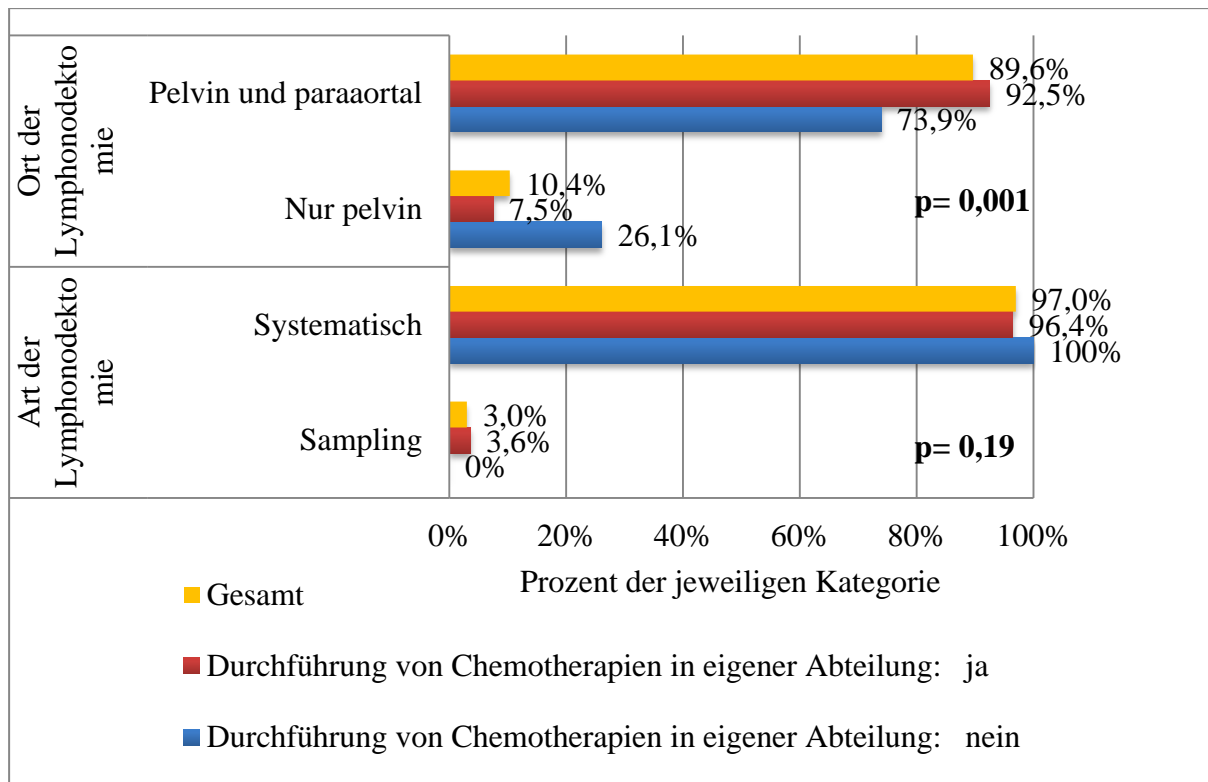
In Universitätskliniken wurde ausnahmslos, 100%, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt, in Krankenhäusern der Maximalversorgung erfolgte diese zu 97,6% (n= 81) und in Kliniken der Regelversorgung zu 85,4 % (n= 170). Der deutlichste Unterschied zeigte sich hinsichtlich der rein pelvinen Lymphonodektomie zwischen Kliniken der Regelversorgung (14,6%, n= 29) und Universitätskliniken (0%). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (p= 0,003).



**Abbildung 7:** Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie

Eine rein pelvine Lymphknotenentfernung erfolgte in Kliniken des Typ B zu 26,1% (n= 12), in Krankenhäusern des Typ A zu lediglich 7,5% (n= 19). Dementsprechend wurde eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie in Typ A- Kliniken zu 92,5% (n= 234) und in Typ B- Häusern zu 73,9% (n=34) praktiziert. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (p=0,001).

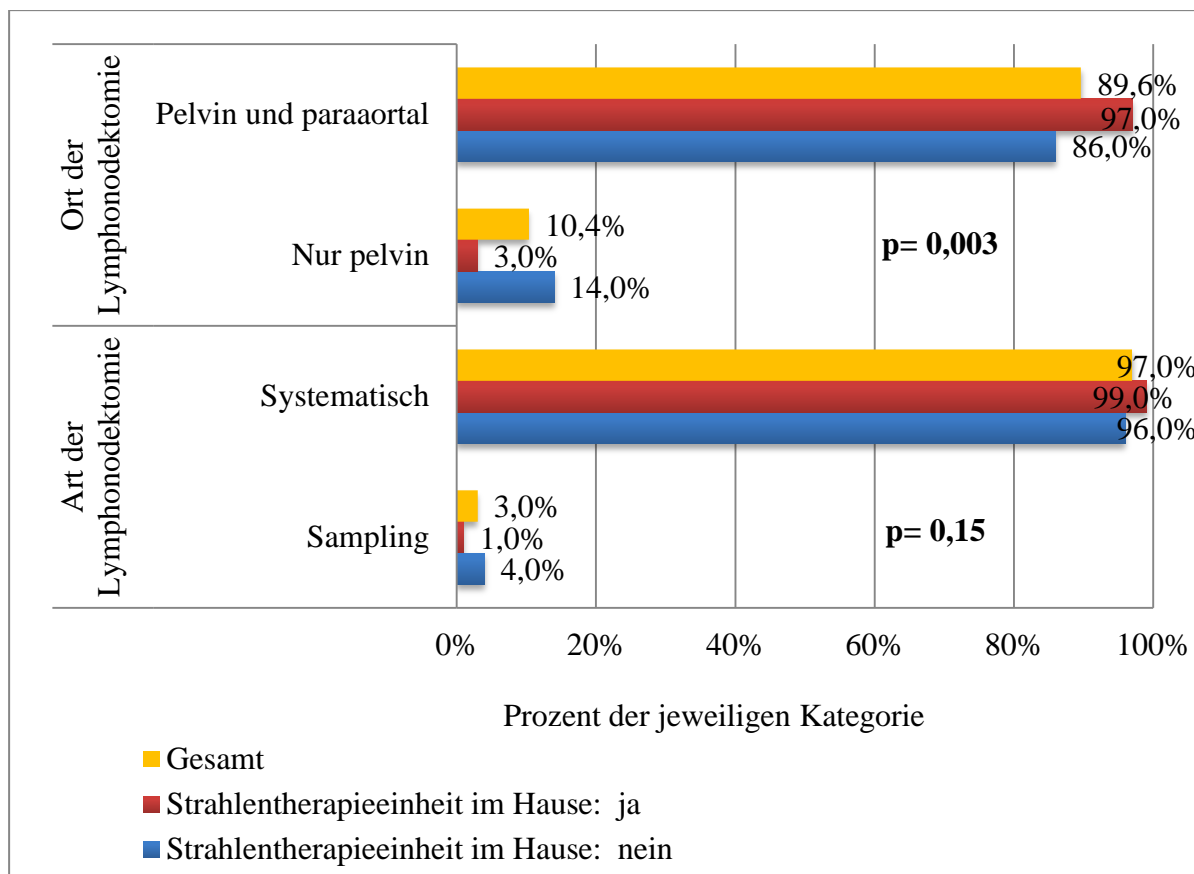
Keine signifikante Differenz war bezüglich der Art der Lymphonodektomie zu beobachten (p= 0,19).



**Abbildung 8:** Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Chemotherapie

Auch im Hinblick auf die Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie zeigte sich, dass in Kliniken der C- Kategorie eine rein pelvine Lymphknotenentfernung in nur 3,0% (n= 3), eine paraaortale Lymphonodektomie in 97% (n= 96) durchgeführt wurde. Kliniken der D- Gruppe führten zu 14,0% (n=28) eine pelvine und zu 86,0% (n= 172) eine pelvin und paraaortale Lymphknotenentfernung durch. Auch dieses Unterscheidungsmerkmal zwischen den Kliniktypen ergab einen signifikanten Unterschied (p= 0,003).

Der Unterschied zwischen beiden Kliniktypen hinsichtlich der Art der Lymphknotenentfernung, also einer systematischen oder einer sampling Lymphonodektomie, zeigte sich nicht signifikant (p= 0,15), (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Bestrahlung

#### 4.2.3 Indikation und Limitation paraaortaler Lymphonodektomie

*Wann führen Sie eine paraaortale Lymphonodektomie durch?*

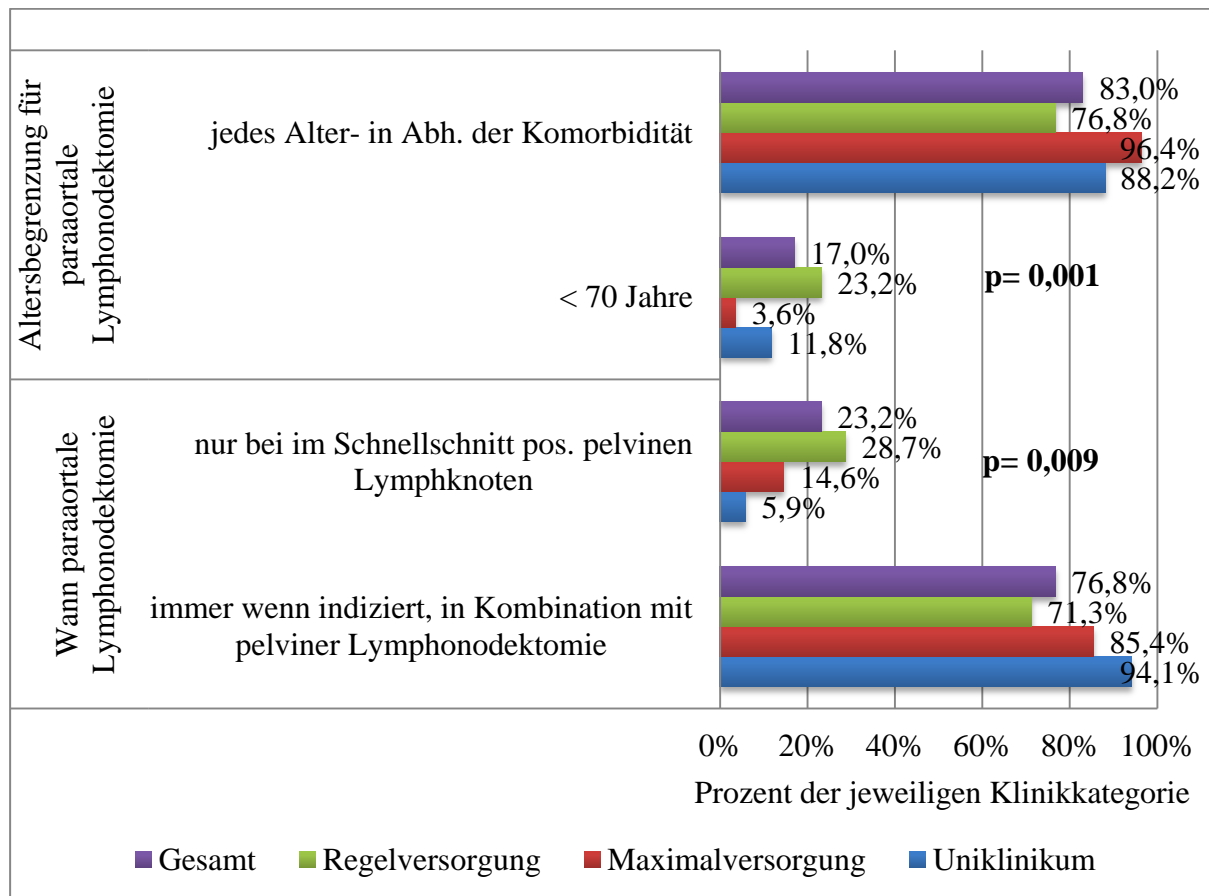
280 Antworten (88,6%) zu dieser Frage konnten ausgewertet werden, wobei 76,8% (n= 215) der Kliniken angaben, immer dann eine paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen, wenn auch eine pelvine Lymphknotenentfernung notwendig war.

Nur bei positiven pelvinen Lymphknoten in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung führten 23,2 % (n= 65) der Befragten auch eine paraaortale Lymphonodektomie durch.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Versorgungsstufen der Kliniken (p= 0,009), (Abbildung 10).

Lediglich 5,9% (n= 1) der Universitätskliniken machten die Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie vom Ergebnis einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung abhängig.

In Kliniken der Maximalversorgung wurde zu 14,6% (n= 12) das Ergebnis einer Schnellschnittanalyse vor Durchführung einer eventuellen paraaortalen Lymphonodektomie abgewartet, in Krankenhäusern der Regelversorgung erfolgte dies in 28,7% (n= 52) der Fälle.



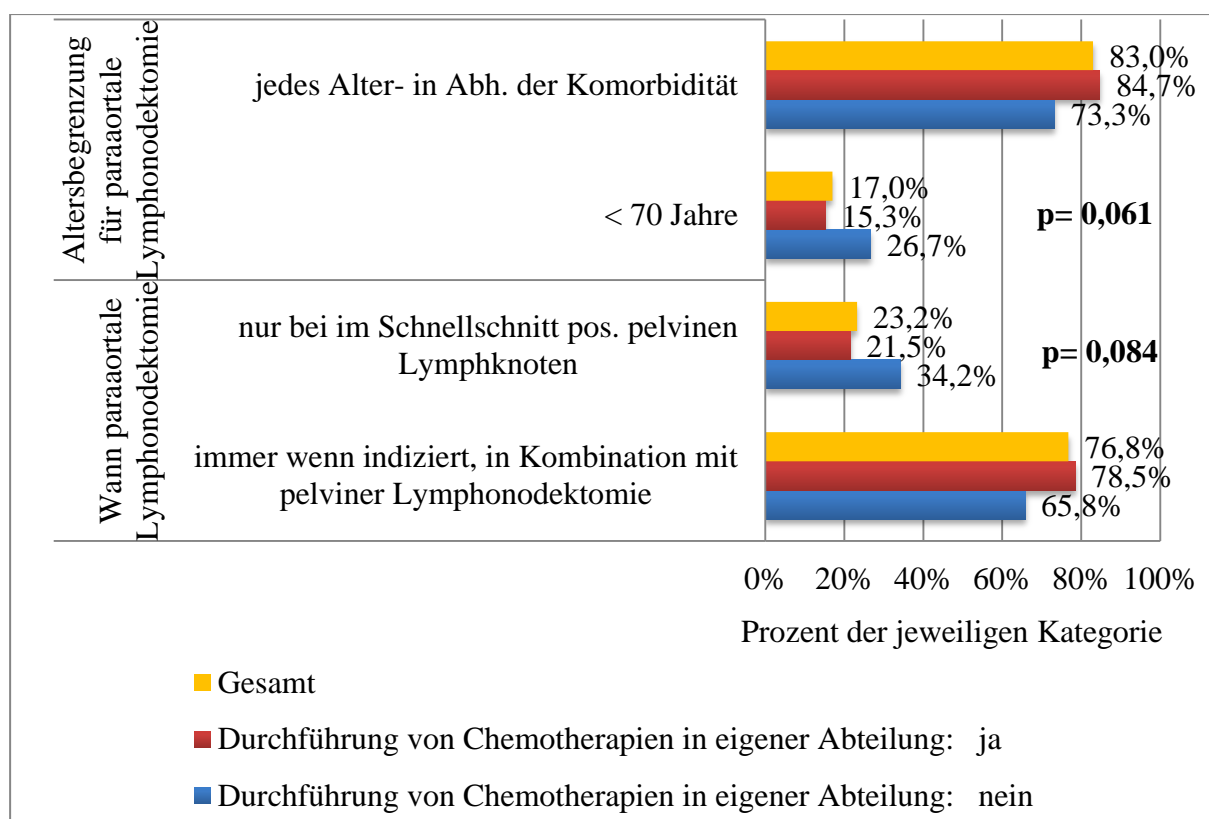
**Abbildung 10:** Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie

Das 70. Lebensjahr gaben 17,0% (n= 50) der Kliniken als obere Altersgrenze zur Durchführung einer paraaortalen Lymphknotenresektion an, 83,0% (n= 244) führten auch bei älteren Patientinnen, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Komorbiditäten, eine paraaortale Lymphonodektomie durch.

In Universitätskliniken stellte das Alter über dem 70. Lebensjahr in 11,8% (n= 2) der Fälle den limitierenden Faktor zur Durchführung der paraaortalen Lymphknotenentfernung dar, in Krankenhäusern der Maximalversorgung war dies nur zu 3,6% (n= 3) zu beobachten. Kliniken der Regelversorgung begrenzten eine paraaortale Lymphonodektomie zu 23,2% (n= 45) auf Patientinnen jünger als das 70. Lebensjahr. Der Unterschied zwischen den einzelnen Versorgungsstrukturen erweist sich als signifikant (p= 0,001).

Keine so deutliche Differenz ergab sich bei der Auswertung dieser Frage hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“:

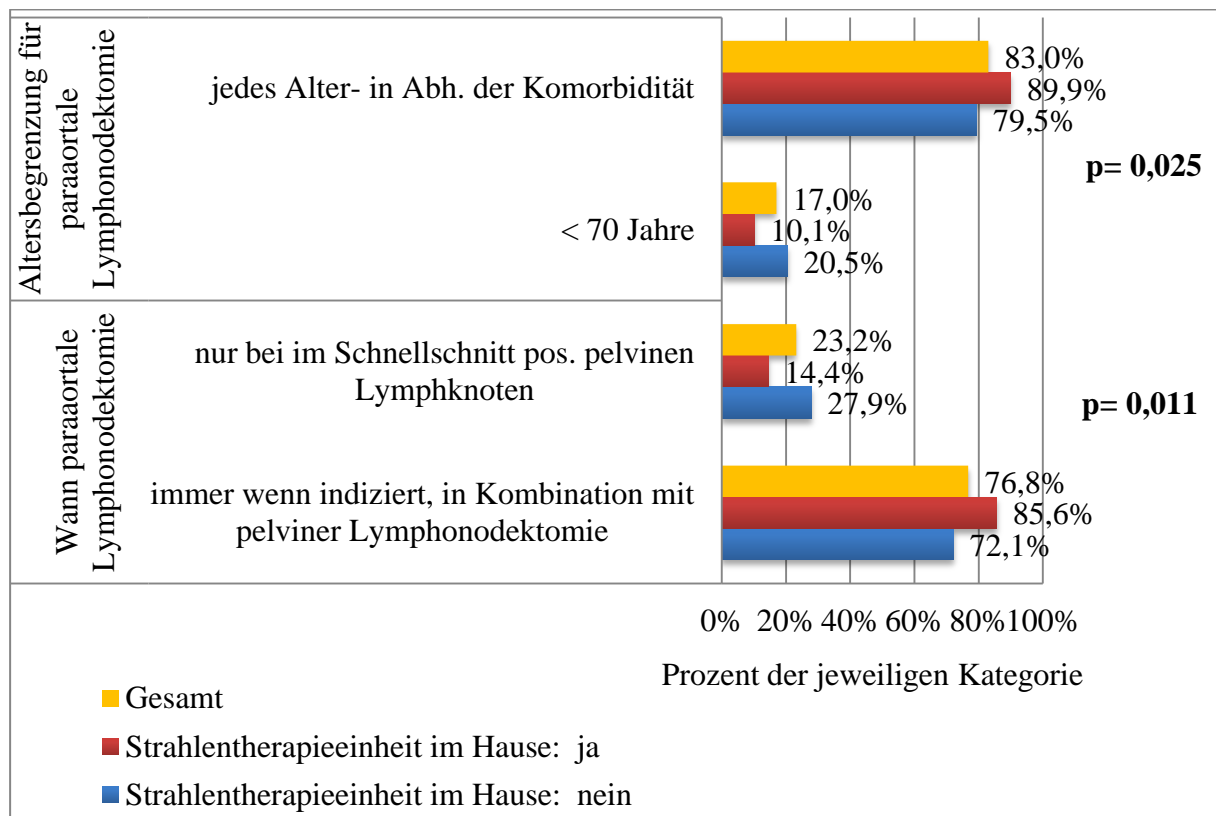
78,5% (n= 190) der Typ A Kliniken führten eine paraaortale Lymphknotenentfernung bei entsprechender Indikationsstellung durch, unabhängig von einer Schnellschnittanalyse der pelvinen Lymphknoten, in Krankenhäusern der B- Kategorie wurde zu 65,8% (n= 25) nach diesem Schema verfahren (p= 0,084). In Kliniken der A- Kategorie schien das Alter im Hinblick auf die Durchführung der paraaortalen Lymphknotenentfernung eine geringere Relevanz zu besitzen, 15,3% (n= 38), als in Kliniken des B- Typs, 26,7% (n= 12). Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen, p= 0,061 (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Chemotherapie

In der Unterscheidung der Antworten nach dem Kriterium, ob eine Strahlentherapie im jeweiligen Krankenhaus möglich war, zeigte sich: Kliniken der Kategorie C führten zu 85,6% (n= 83) eine paraaortale Lymphknotenresektion durch, sofern die Indikation dafür bestand, ohne eine intraoperative Schnellschnittanalyse der pelvinen Lymphknoten vorzunehmen. In Kliniken der Kategorie D wurde zu 72,1% (n= 132) dieses Vorgehen verfolgt.

Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie sahen zu 89,9% (n= 89) weniger das Alter der Patientinnen, als die eventuellen Komorbiditäten als limitierende Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine paraaortale Lymphknotenresektion an, in Krankenhäusern ohne die Möglichkeit zur Bestrahlung wurde diese Ansicht zu 79,5% (n= 155) vertreten. Die Unterschiede zwischen beiden Kliniktypen waren in beiden Fragestellungen signifikant ( $p= 0,011$  und  $p= 0,025$ ), (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Bestrahlung

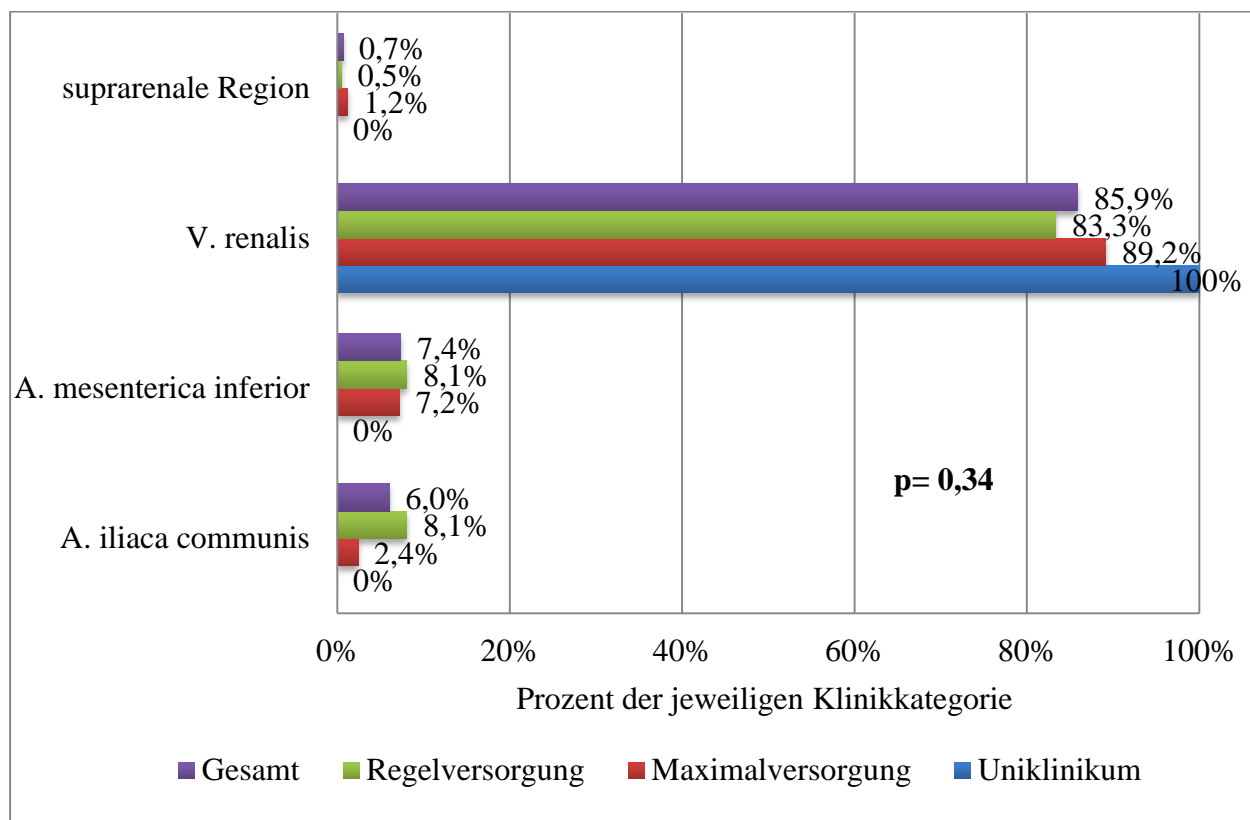
#### 4.2.4 Anatomische Grenzen paraaortaler Lymphonodektomie

*Was gilt für Sie als obere anatomische Grenze der Lymphonodektomie?*

Von 6,0% (n= 18) der Krankenhäuser wurde die A. Iliaca communis als obere anatomische Grenze bei Durchführung einer Lymphonodektomie gesehen, die A. mesenterica inferior galt für 7,4% (n= 22) der Befragten als obere Grenze, die V. renalis wurde vom Großteil der Kliniken, nämlich 85,9% (n= 256), als obere Begrenzung angesehen und 0,7% (n= 2) führten eine Lymphonodektomie auch in der suprarenalen Region durch. Bei 18 Fragebögen (5,7%) war diese Fragestellung nicht auswertbar.

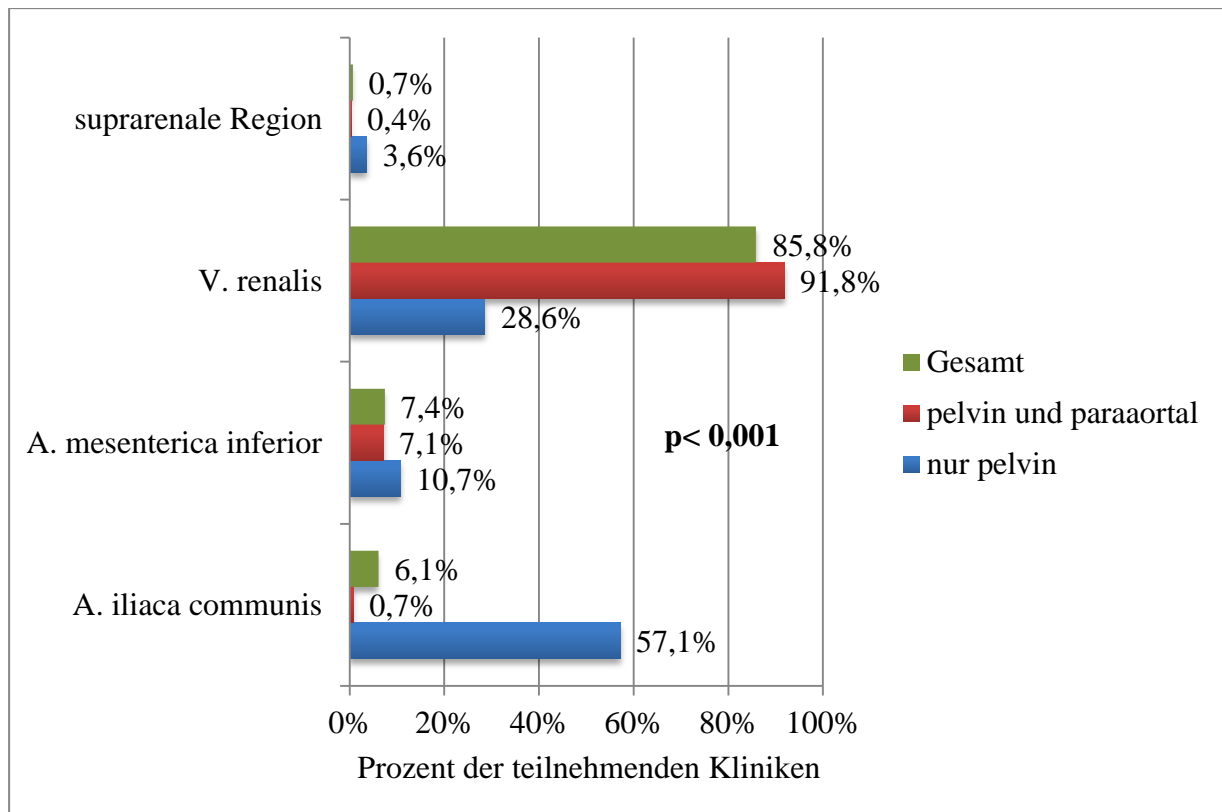
In allen Universitätskrankenhäusern (100%) wurde die V. renalis als obere anatomische Begrenzung zur Durchführung einer paraaortalen Lymphknotenentfernung angesehen, diese Grenze wurde auch in 89,2% (n= 74) der Kliniken der Maximal- und in 83,3% (n= 165) der Krankenhäuser der Regelversorgung gesehen. Nur 1,2% (n= 1) der Kliniken der Maximalversorgung und 0,5% (n= 1) der Kliniken der Regelversorgung entfernten Lymphknoten auch in der suprarenalen Region.

Krankenhäuser der Maximalversorgung sahen zu 7,2% (n= 6) die Arteria mesenterica inferior und zu 2,4% (n= 2) die Arteria iliaca communis als obere Grenze an. In Kliniken der Regelversorgung galten beide Regionen jeweils zu 8,1% (n= 16) als obere Begrenzung. Eine Signifikanz hinsichtlich dieses Merkmals konnte zwischen den Kliniktypen nicht nachgewiesen werden (p= 0,34), (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Obere anatomische Begrenzung der paraaortalen Lymphonodektomie

Unterteilt man die Antworten hinsichtlich des Ortes der Lymphonodektomie, also ob in den Kliniken lediglich pelvin, oder aber pelvin und paraaortal lymphonodektomiert wurde, zeigte sich folgendes Bild (Abbildung 14):



**Abbildung 14:** Obere anatomische Begrenzung der paraaortalen Lymphonodektomie in Abh. der Lymphonodektomie-Region

In den Kliniken, in denen eine Lyphonodektomie nur pelvin durchgeführt wurde, stellten die A.iliaca communis für 57,1% (n= 16) und die A. mesenterica inferior für 10,7% (n= 3) die obere anatomische Begrenzung dar. Auffällig ist die Angabe von 28,6% (n= 8) dieser Kliniken, die sich für die V.renalis als obere Grenze der Lymphknotenentfernung entschieden, da diese anatomische Struktur außerhalb der eigentlich pelvinen Lymphknotenstationen gelegen ist, somit demnach nicht mehr von einer rein pelvinene Lymphonodektomie gesprochen werden kann. Trotz dieser Abweichung war der Unterschied zwischen beiden Gruppen, „Lymphonodektomie pelvin und paraaortal“ und „Lymphonodektomie nur pelvin“, signifikant mit einem p-Wert von  $<0,001$ .

Betrachtete man die Antworten zu dieser Frage hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Klinikategorien (p= 0,19):

Als obere anatomische Begrenzung wurde die A.iliaca communis in Typ A- Kliniken zu 5,1% (n= 13), in Typ B- Kliniken zu 11,1% (n= 5) genannt. Die A. mesenterica inferior wird zu 7,1% (n= 18) von Typ A- und zu 8,9 % (n= 4) von Typ B- Krankenhäusern angegeben.



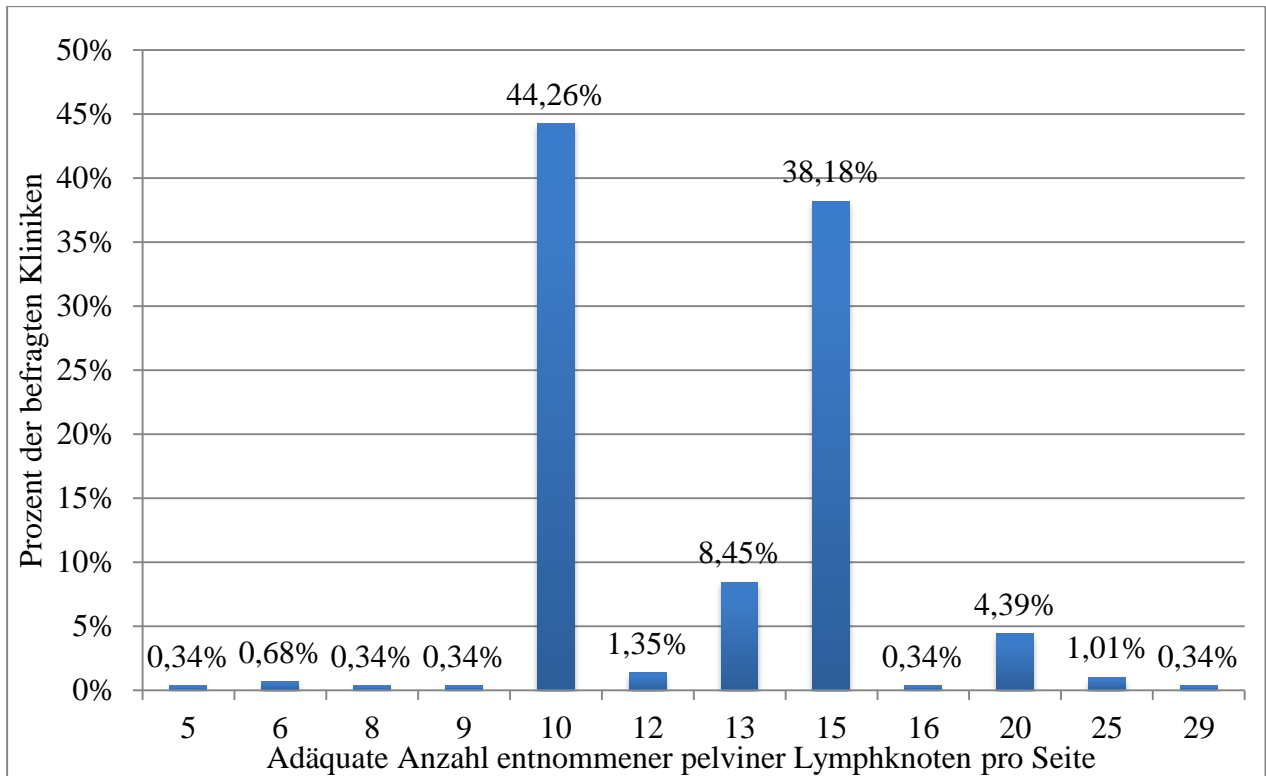
Mit 87,4% (n= 221), Typ A, und 77,8% (n= 35), Typ B, wurde in beiden Kategorien die V. renalis als obere Begrenzung gesehen, die suprarenale Region zu 0,4% (n= 1) und zu 2,2% (n= 1).

Keine relevanten Unterschiede ( $p= 0,37$ ) zeigten sich in den Antworten zwischen den Kliniken hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“. In beiden Kliniktypen wurde die V. renalis, mit 89,9% (n= 89) in der Gruppe mit Möglichkeit zur Bestrahlung „Typ C“, und mit 83,9% (n= 167) in der Gruppe ohne Bestrahlungsmöglichkeit im Hause „Typ D“, am häufigsten als obere Grenze einer Lymphknotenentfernung angegeben. Die übrigen anatomischen Begrenzungspunkte einer Lymphonodektomie wurden insgesamt sehr viel seltener gewählt: A. mesenterica inferior 6,1% (n= 6)- Typ C, 8,0% (n= 16) Typ D, A. iliaca communis 3,0 % (n= 3) Typ C und 7,5% (n= 15) Typ D. Die suprarenale Region wurde mit 1,0% (n= 1) Typ C und 0,5% (n= 1) Typ D am seltensten als oberes anatomisches Limit einer Lymphonodektomie angegeben.

#### 4.2.5 Quantitative Einschätzung der Lymphonodektomie

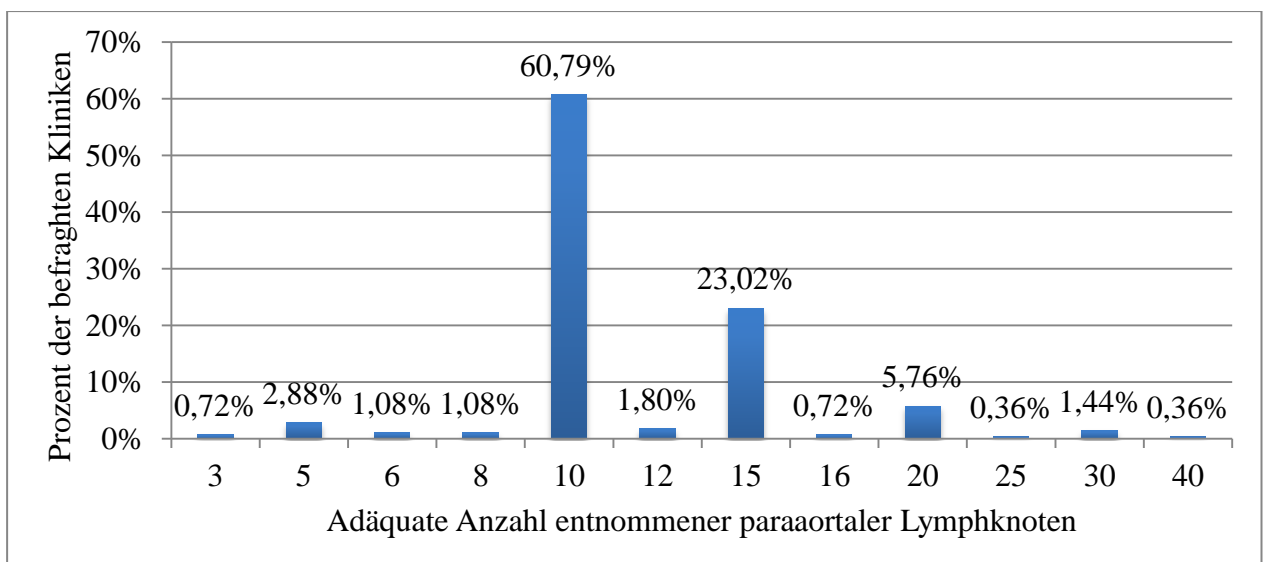
*Welche Anzahl von entnommenen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten betrachten Sie als adäquat?*

Bei dieser Frage konnten die entsprechenden Zahlenwerte frei eingetragen werden. Die Antworten lagen für den Bereich der pelvinen Lymphknoten pro Seite zwischen minimal 5 und maximal 29 Lymphknoten. Durchschnittlich wurden etwa 13 (12,8) Lymphknoten pro Seite im pelvinen Bereich als adäquate Anzahl angesehen, mit einer Standardabweichung von 3,3 (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten pro Seite pelvin

Bei den Angaben zur Anzahl der paraaortalen Lymphknoten, die als adäquat betrachtet wurden, lag der Mittelwert bei 12,0 mit einer Standardabweichung von 4,4. Die geringste Anzahl lag bei 3, die höchste bei 40 entnommenen Lymphknoten (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten paraaortal

Die Antworten beider anatomischen Regionen wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe: 1-10 entnommene Lymphknoten,
2. Gruppe: 11-15 Lymphknoten,
3. Gruppe: 16-20 Lymphknoten und
4. Gruppe: 21 und mehr entnommene Lymphknoten.

Für den Bereich der pelvinalen Lymphknoten zeigte sich auf die einzelnen Gruppen folgende Häufigkeitsverteilung: 45,9% (n= 136) Gruppe 1, 48% (n= 142) Gruppe 2, 4,7% (n= 14) Gruppe 3 und 1,4% (n= 4) Gruppe 4.

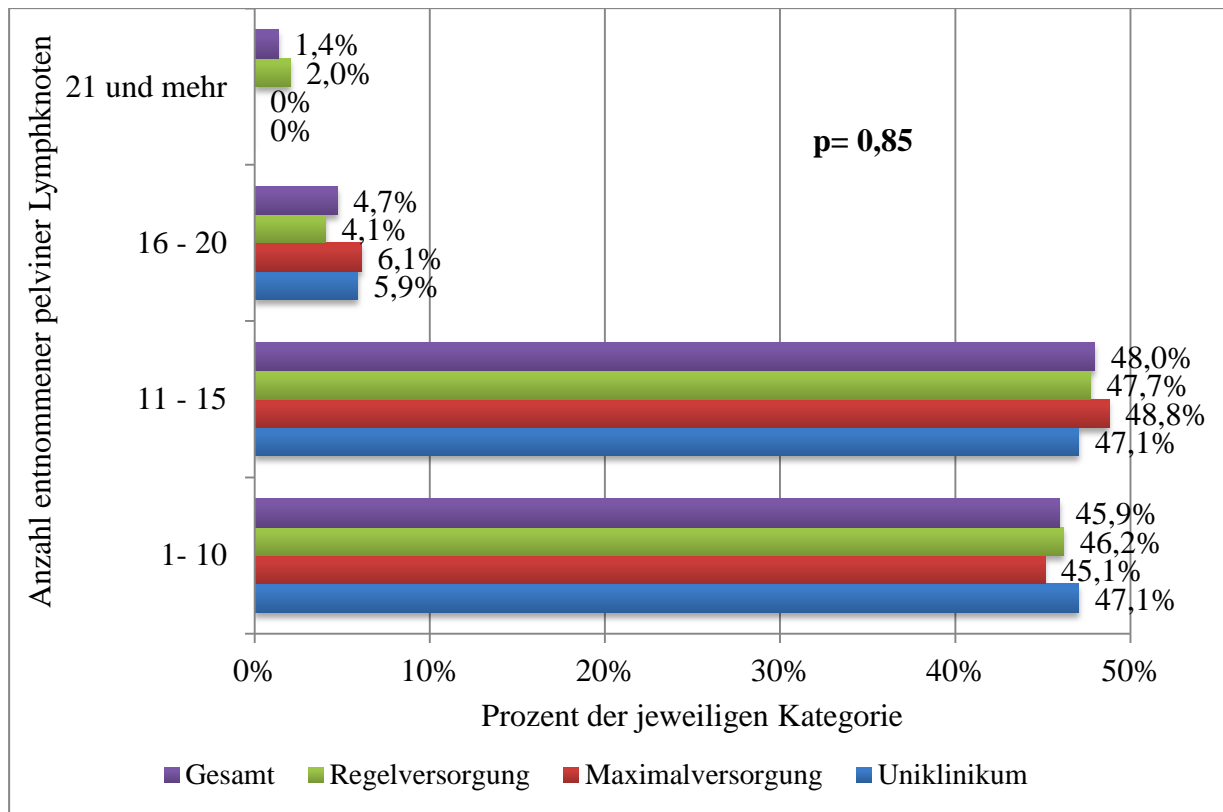
Im paraaortalen Bereich zeigte sich in der Aufteilung auf die jeweiligen Gruppen:

Gruppe 1: 66,5% (n= 185), Gruppe 2: 24,8% (n= 69), Gruppe 3: 6,5% (n= 18) und Gruppe 4: 2,2% (n= 6).

Hinsichtlich der jeweiligen Versorgungstypen der Kliniken zeigten sich zu dieser Frage nur geringe prozentuale Differenzen ( $p= 0,85$ ). Für die als adäquat angesehene Anzahl pelvinaler Lymphknoten ergab sich für Universitätskliniken eine Verteilung von je 47,1% (n= 8) auf die Gruppen 1 und 2 und von 5,9% (n= 1) auf die Gruppe 3. Die vierte Gruppe wurde nicht gewählt.

In Kliniken der Maximalversorgung war die Aufteilung auf die Gruppen ähnlich: 45,1% (n= 37) Gruppe 1, 48,8% (n= 40) Gruppe 2, 6,1% (n= 5) Gruppe 3 und auch in diesem Kliniktyp keine Anwahl der vierten Gruppe.

Bei den Krankenhäusern der Regelversorgung zeigte sich eine Verteilung von 46,2% (n=91) auf Gruppe 1, 47,7% (n= 94) auf Gruppe 2, 4,1% (n= 8) auf Gruppe 3 und 2,0% (n= 4) auf die vierte Gruppe.

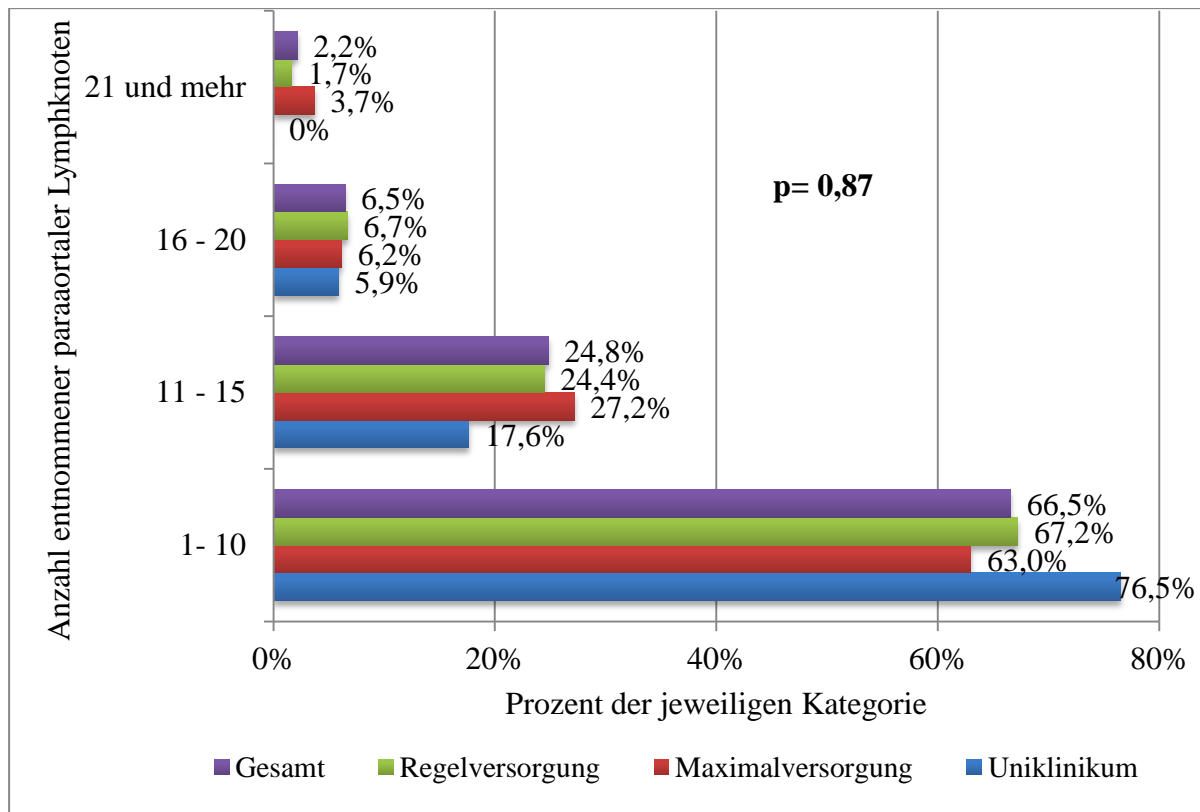


**Abbildung 17:** Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten pro Seite pelvin in Gruppen

Auch im Bereich der als ausreichend betrachteten Anzahl paraaortaler Lymphknoten konnte keine deutliche Differenz zwischen den unterschiedlichen Krankenhaustypen ausgemacht werden ( $p=0,87$ ). In Universitätskliniken wurde die Gruppe 1 mit 76,5% ( $n=13$ ) am häufigsten gewählt, Gruppe 2 mit 17,6% ( $n=3$ ), Gruppe 3 mit 5,9% ( $n=1$ ) und die vierte Gruppe ohne Anwahl.

Ein ähnliches Verteilungsbild in den Krankenhäusern der Maximalversorgung: 1. Gruppe 63,0% ( $n=51$ ), 2. Gruppe 27,2% ( $n=22$ ), 3. Gruppe 6,2% ( $n=5$ ) und vierte Gruppe 3,7% ( $n=3$ ).

In Kliniken der Regelversorgung ergab sich folgende Verteilung: 67,2% ( $n=121$ ) Gruppe 1, 24,4% ( $n=44$ ) Gruppe 2, 6,7% ( $n=12$ ) Gruppe 3 und 1,7% ( $n=3$ ) Gruppe 4.



**Abbildung 18:** Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten paraaortal in Gruppen

Kein Unterschied zeigte sich in der als adäquat angesehenen Anzahl entfernter Lymphknoten, weder für den pelvinen, noch für den paraaortalen Bereich, zwischen den Kliniken bezüglich des Merkmals der Durchführbarkeit von systemischen Chemotherapien ( $p= 0,64$  pelvin,  $p= 0,55$  paraaortal) oder der Durchführbarkeit einer Bestrahlung ( $p= 0,27$  pelvin,  $p= 0,64$  paraaortal).

#### 4.2.6 Intention der Lymphonodektomie

*Welche Intention verfolgen Sie mit der Lymphonodektomie?*

Zu dieser Frage konnten 298 (94,3%) Fragebögen ausgewertet werden. Hierbei gaben 75,8% ( $n= 226$ ) der Befragten an, eine Lymphonodektomie sowohl aus therapeutischen, wie auch aus diagnostischen Gründen durchzuführen. Für 5,0% ( $n= 15$ ) der Teilnehmer hatte eine Lymphknotenentfernung einen therapeutischen Nutzen, wohingegen 18,8% ( $n= 56$ ) einen rein diagnostischen Sinn in der Lymphonodektomie sahen.

Diese prozentuale Verteilung spiegelte sich auch in der Untersuchung nach den jeweiligen Kliniktypen wieder:

Allein therapeutische Gründe zur Durchführung einer Lymphonodektomie gaben 5,9% (n= 1) der Universitätskliniken, 2,5% (n= 2) der Kliniken der Maximalversorgung und 6,0% (n= 12) der Krankenhäuser der Regelversorgung an.

Einen diagnostischen Grund sahen 23,5% (n= 4) der Universitätskliniken, 13,6% (n= 11) der Krankenhäuser der Maximal- und 20,5% (n=41) der Krankenhäuser der Regelversorgung.

In allen drei Versorgungsstufen wurde der Lymphonodektomie ein therapeutischer und auch diagnostischer Nutzen zugeschrieben: Universitätskliniken 70,6% (n= 12), Kliniken der Maximalversorgung 84,0% (n= 68) und Krankenhäuser mit Regelversorgung 73,0% (n= 146).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Versorgungsstufen konnte für diese Fragestellung nicht nachgewiesen werden (p= 0,59).

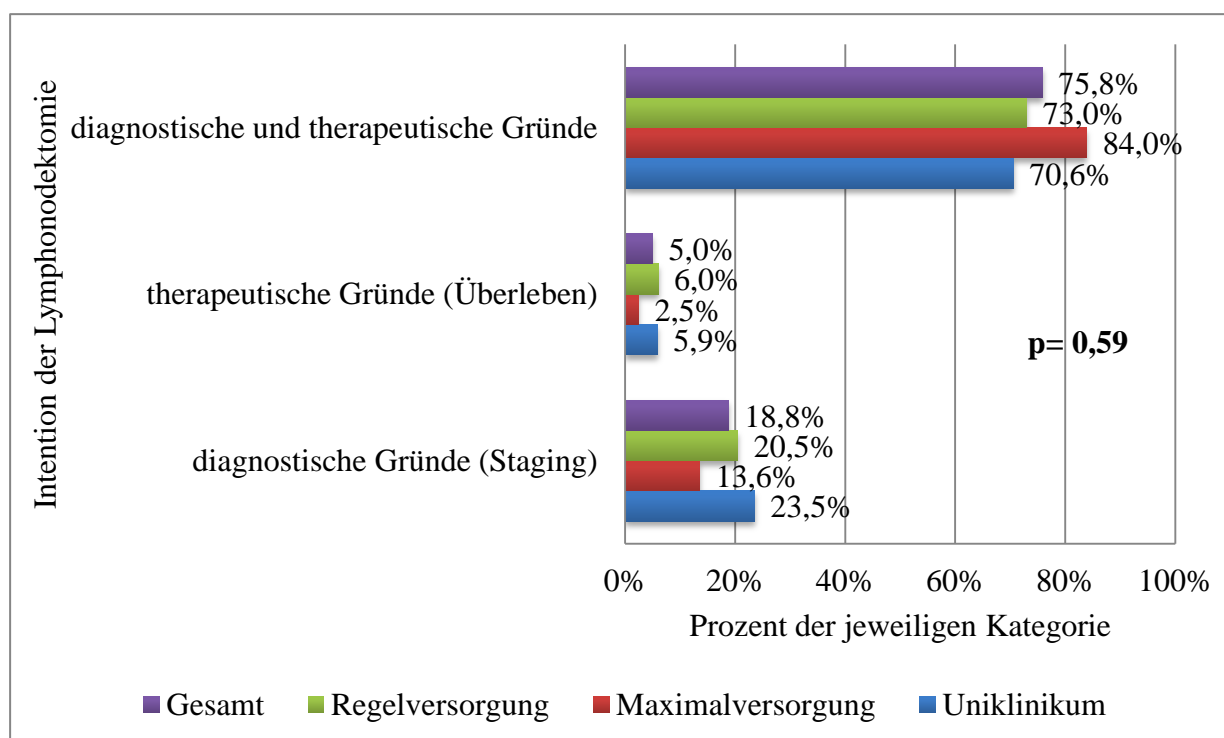


Abbildung 19: Intention der Lymphonodektomie

Untersucht man die Antworten zu dieser Frage hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“, zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen (p= 0,06).

Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien (Typ A) schrieben der Lymphonodektomie mit 78,3% (n= 198) sowohl einen diagnostischen, wie auch therapeutischen Nutzen zu.

Kliniken, die keine systemischen Chemotherapien durchführen (Typ B) stimmten dieser Intention zu 62,2% (n= 28) zu. Rein diagnostische Gründe gaben 33,3% (n= 15) der Kliniken des B-Typs an, wohingegen Kliniken der A-Kategorie dies zu 16,2% (n= 41) angaben. Ein alleiniger therapeutischer Nutzen der Lymphonodektomie wurde in beiden Gruppen am seltensten gewählt, Typ A zu 5,1% (n= 13) und Typ B zu 4,4% (n= 2).

Die Unterscheidung der Kliniken hinsichtlich der Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie zeigte in den Antworten zu dieser Frage keine relevanten Differenzen (p= 0,36).

#### 4.2.7 Indikation der Lymphonodektomie

*Wann indizieren Sie eine Lymphonodektomie? (Mehrfachantwort möglich)*

294 Fragebögen (93,0%) konnten zu dieser Frage ausgewertet werden.

Bei dieser Frage, wie auch bei den nachfolgenden Fragen, konnten mehrere Antwortmöglichkeiten miteinander kombiniert werden. In der Auswertung der Antworten ergaben sich zwei Auswertungsmodelle.

Zunächst erfolgte die Auswertung der Häufigkeit der einzelnen Antwortmöglichkeiten, ohne Berücksichtigung der Kombinationen, in deren Kontext sie gewählt wurden. Somit konnte eine prozentuale Gewichtung der Einzelantworten gewonnen werden. In einer weiteren Analyse wurden die kombinierten Antwortmöglichkeiten ausgewertet.

##### 4.2.7.1 Auswertung der Einzelantworten

In allen FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms eine Lymphonodektomie zu indizieren, gaben 57,1% (n= 168) der Kliniken an, 37,1% (n= 109) taten dies lediglich in den FIGO-Stadien I und II.

In 39,5% (n= 116) der Kliniken wurden palpatorisch vergrößerte Lymphknoten als Indikation zur Lymphknotenentfernung gesehen, 32,0% (n= 94) sahen eine solche bei radiologisch auffälligen Lymphknoten.

In der Untergliederung in Abhängigkeit vom Kliniktyp zeigte sich:

Im Stadium I und II indizierten lediglich 17,6% (n= 3) der Universitätskliniken eine Lymphonodektomie, in Krankenhäusern der Maximalversorgung wurde in diesen Stadien zu 26,3% (n= 21) lymphonodektomiert und in Kliniken der Regelversorgung zu 43,1% (n= 85).

70,6% (n= 12) der Universitätskliniken und 72,5% (n= 58) der Krankenhäuser der Maximalversorgung führten in allen FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms eine Lymphknotenentfernung durch, wohingegen diese in Kliniken der Regelversorgung nur in 49,7% (n= 98) der Fälle erfolgte.

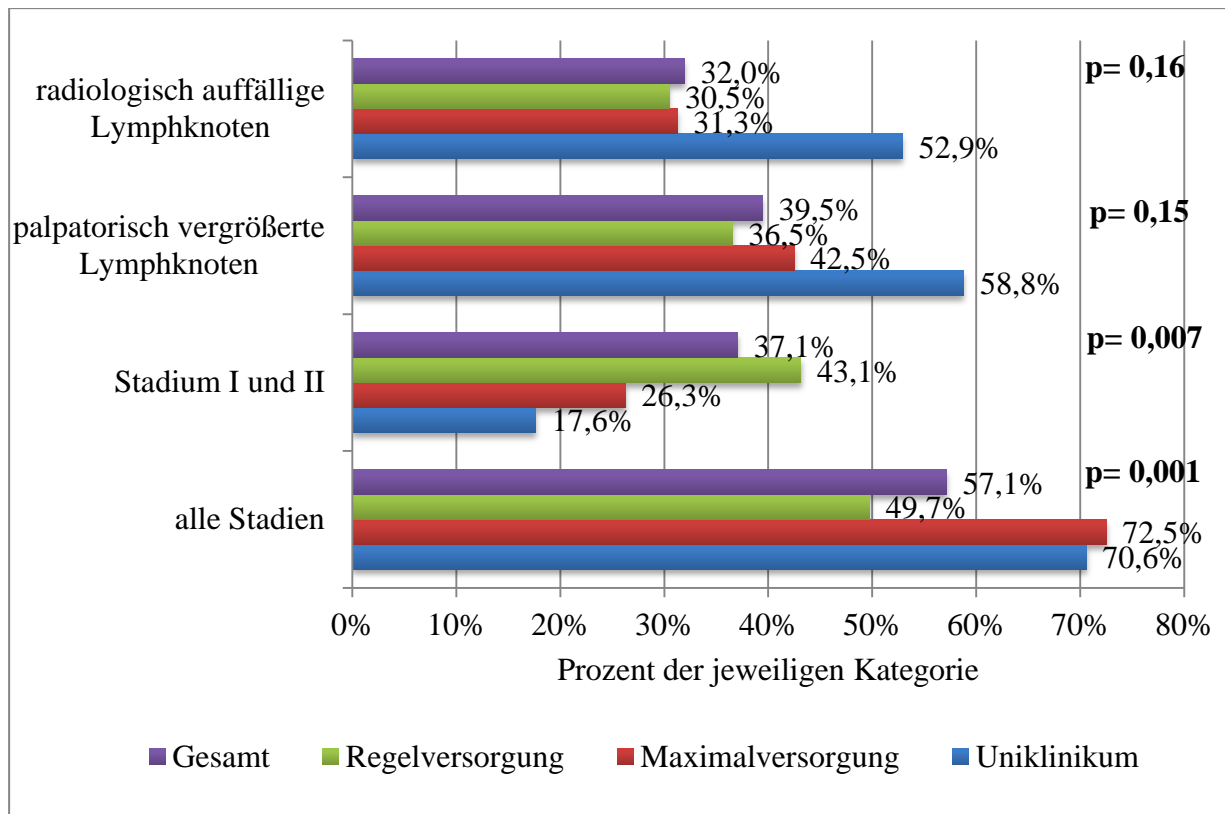
Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Kliniktypen waren bei der Frage der Indikation zur Lymphonodektomie, bezogen auf das jeweilige FIGO- Stadium signifikant:

(Lymphonodektomie im Stadium I und II  $p= 0,007$ - Lymphonodektomie in allen Stadien  $p= 0,001$ ).

Keine signifikante Differenz war hinsichtlich der Frage, ob radiologisch auffällige Lymphknoten eine Indikation zur Entfernung darstellten, zwischen den verschiedenen Versorgungsstufen nachweisbar ( $p= 0,16$ ). Universitätskliniken sahen in radiologisch auffälligen Lymphknoten zu 52,9% (n= 9), Kliniken der Maximalversorgung zu 31,3% (n= 25) und Krankenhäuser der Regelversorgung zu 30,5% (n= 60) einen Grund diese zu entfernen.

Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Krankenhaustypen in der Frage nach einer Indikation zur Lymphonodektomie bei palpatorisch vergrößerten Lymphknoten ( $p= 0,15$ ). Hier zeigte die prozentuale Verteilung, dass in Universitätskrankenhäusern in 58,8% (n= 10), in Häusern der Maximalversorgung in 42,5% (n= 34) und in Kliniken der Regelversorgung in 36,5% (n= 72) bei palpatorisch vergrößerten Lymphknoten die Indikation zur Entfernung gestellt wurde (Abbildung 20).



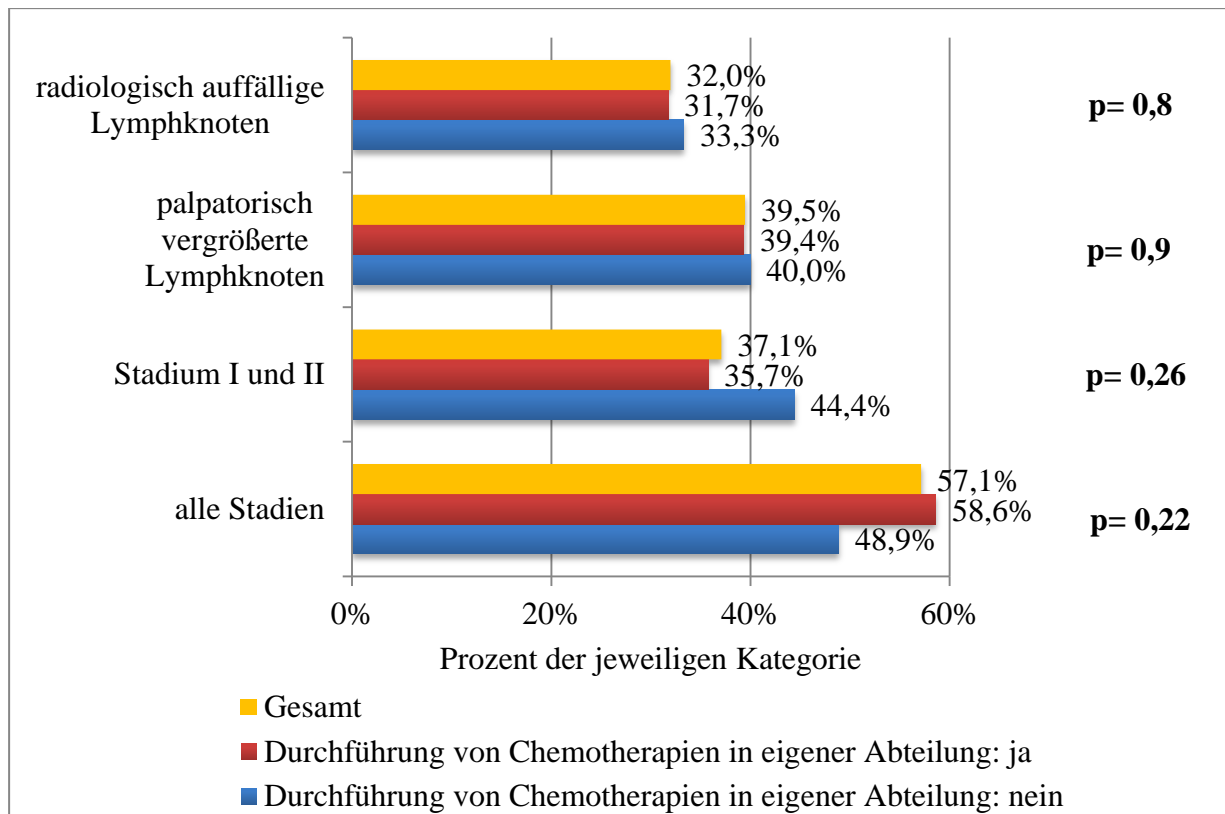


**Abbildung 20:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Einzelantworten)

Hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ zeigten sich in der Auswertung der Einzelantworten zu dieser Frage folgende Ergebnisse:

In Kliniken vom Typ A wurde in 58,6% (n= 146) der Fälle in allen Stadien der Erkrankung die Indikation zur Lymphknotenentfernung gestellt, in Kliniken vom Typ B nur in 48,9% (n= 22).

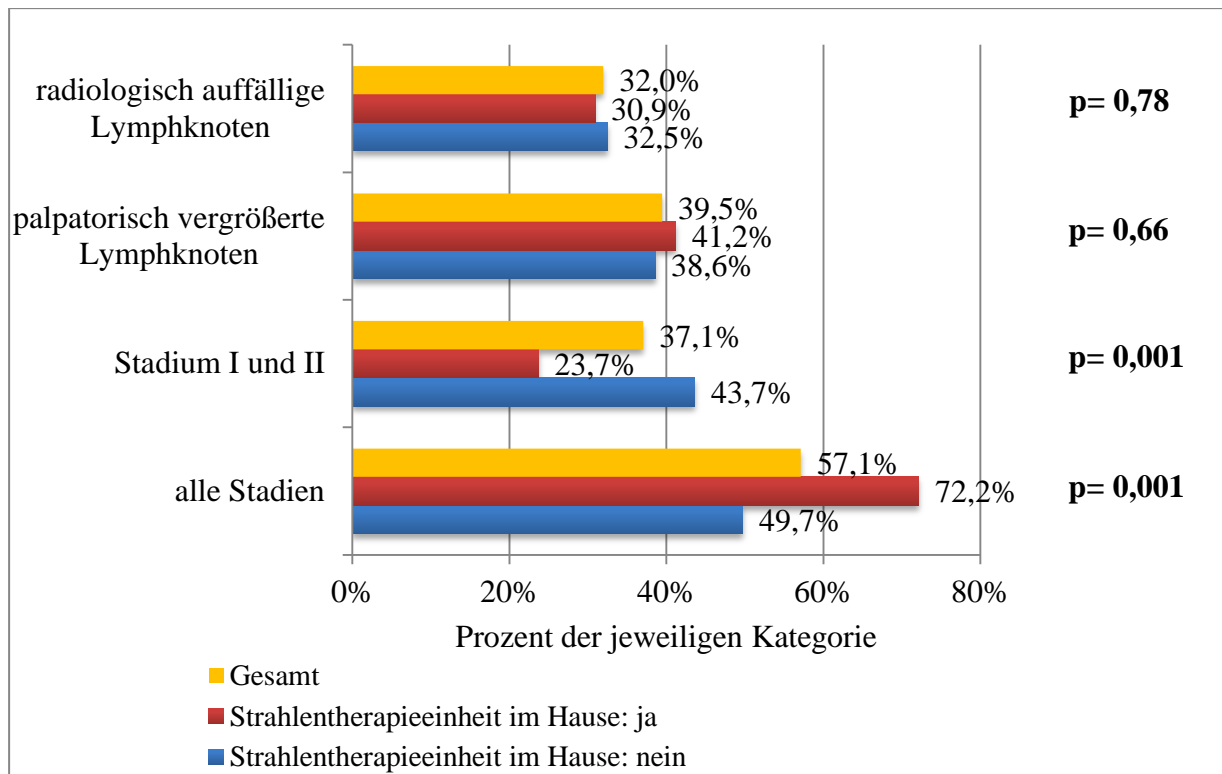
Kliniken der Kategorie B stellten in den FIGO- Stadien I und II mit 44,4% (n= 20) häufiger die Indikation zur Lymphonodektomie, als dies in Kliniken der Kategorie A erfolgte (35,7%, n= 89), (Abbildung 21). Insgesamt waren die Differenzen zwischen den Kliniken bezogen auf das Unterscheidungsmerkmal „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“, selbst in den am deutlichsten divergierenden Antwortoptionen, nämlich den FIGO- Stadien, ohne Signifikanz (Lymphonodektomie im Stadium I und II p= 0,26 und Lymphonodektomie in allen FIGO- Stadien p= 0,22).



**Abbildung 21:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie (Einzelantworten)

Untersuchte man die Antworten dieser Frage mit der Einteilung anhand des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zeigte sich, dass eine Lymphknotenentfernung in allen Stadien der Erkrankung mit 72,2% (n= 70) in Typ D- Kliniken deutlich häufiger durchgeführt wurde, als in Typ C- Krankenhäusern, wo diese mit 49,7% (n= 98) indiziert wurde, hier war der Unterschied mit p= 0,001 signifikant. Die Durchführung einer Lymphknotenresektion begrenzt auf die FIGO- Stadien I und II indizierten mit 43,7% (n= 86) mehr Kliniken der Gruppe C, als diese Indikation in Häusern der D- Kategorie mit 23,7% (n= 23) gestellt wurde. Diese Differenz erwies sich ebenfalls als signifikant mit einem p-Wert von p= 0,001.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Klinikgruppen ergaben die Antworten, inwiefern radiologisch (p= 0,78) oder palpatorisch (p= 0,66) auffällige Lymphknoten eine Resektion beeinflussten (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Einzelantworten)

#### 4.2.7.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Zur Beantwortung dieser Frage konnten die Antwortmöglichkeiten miteinander kombiniert werden. Hier zeigten sich folgende Konstellationen:

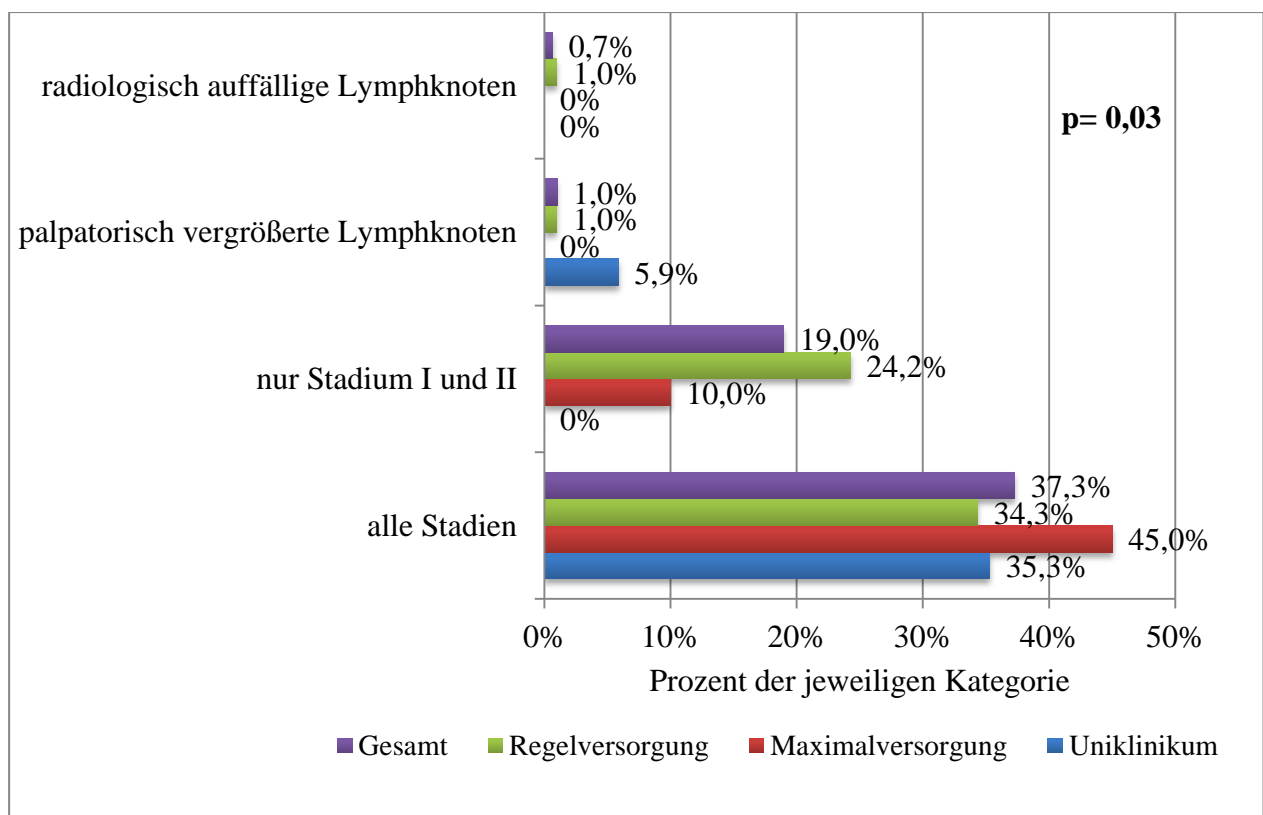
Die Indikation zur Lymphonodektomie in allen FIGO-Stadien der Erkrankung, bei palpatorisch und radiologisch auffälligen Lymphknoten, wurde in 13,2% (n= 39) der Fälle gestellt, wohingegen die Kombination mit lediglich radiologisch auffälligen Lymphknoten zu 1,7% (n= 5) und mit palpatorisch vergrößerten Lymphknoten in 4,7% (n= 14) der Fälle für dieses FIGO-Stadium gewählt wurde.

In den FIGO-Stadien I und II wurde die Indikation zur Lymphonodektomie bei zusätzlich palpatorisch und radiologisch auffälligen Lymphknoten in 10,5% (n= 31) der Fälle gestellt, die Kombination dieser FIGO-Stadien mit palpatorisch vergrößerten Lymphknoten wurde mit 5,8% (n=17) und die Kombination mit radiologisch auffälligen Lymphknoten mit 1,7% (n= 5) gewählt.

4,1% (n= 12) der Antworten entfielen auf die Kombination von palpatorisch vergrößerten und radiologisch auffälligen Lymphknoten unabhängig vom FIGO-Stadium.

Betrachtete man die Antwortkombinationen zu dieser Frage im Hinblick auf die Unterscheidung in den jeweiligen Kliniktyp, zeigte sich, dass unabhängig von weiteren Kombinationsmöglichkeiten, in allen drei Versorgungsstufen die solitäre Antwort, in allen FIGO-Stadien unabhängig weiterer Kriterien, eine Lymphonodektomie zu indizieren, am häufigsten gewählt wurde: Universitätskliniken 35,3% (n= 6), Krankenhäuser der Maximalversorgung 45,0% (n= 36) und Kliniken der Regelversorgung 34,3% (n= 68).

Lediglich in Kliniken der Regelversorgung wurde die Lymphonodektomie auf die FIGO-Stadien I und II, unabhängig weiterer Faktoren, mit 24,2% (n= 48) prozentual am deutlichsten limitiert.

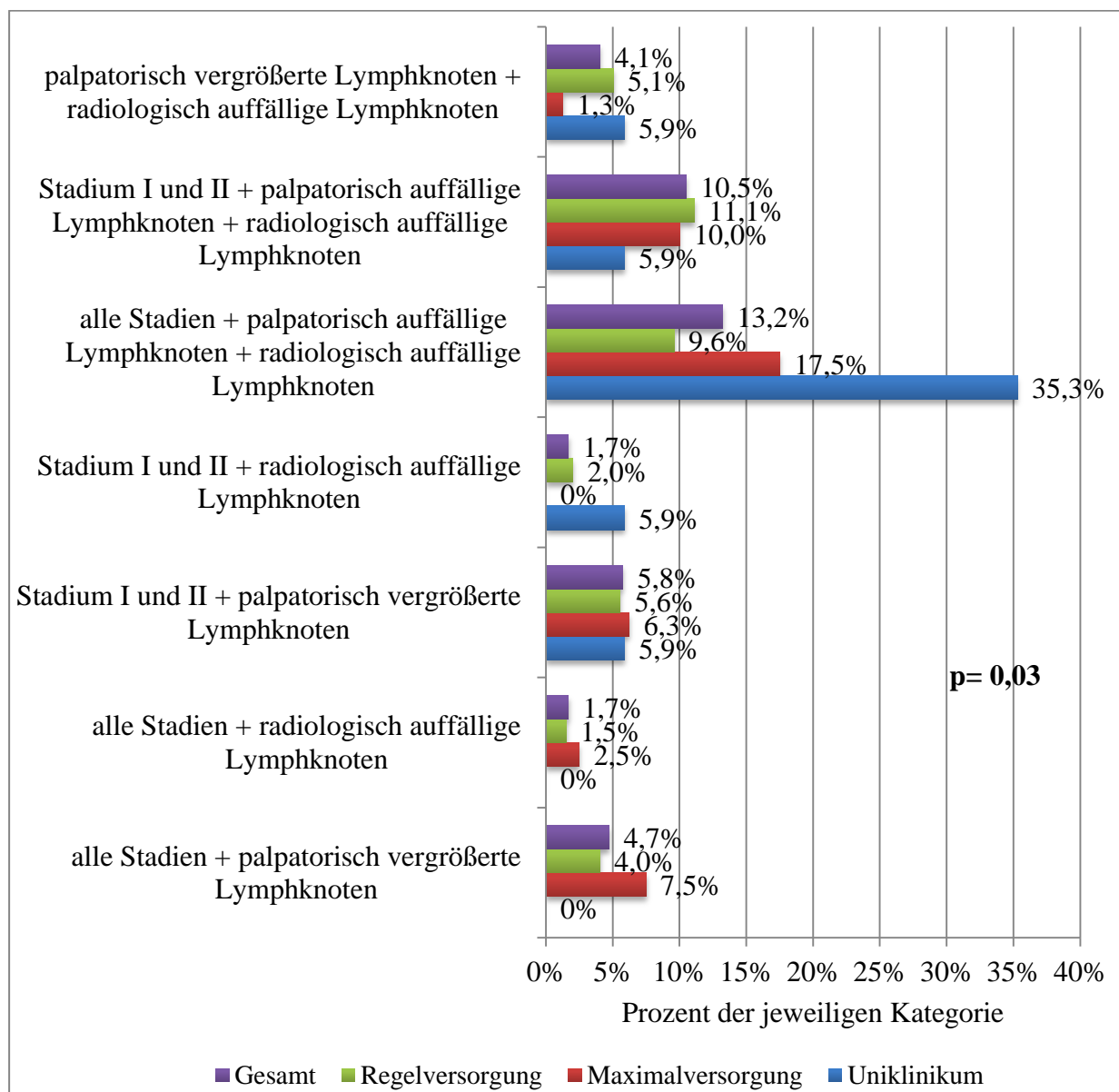


**Abbildung 23:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Antwortkombinationen) I

Die Kombination von radiologisch und palpatorisch auffälligen Lymphknoten in allen FIGO-Stadien führte, gerade in Kliniken des universitären Bereichs, mit 35,3% (n= 6), aber auch in Krankenhäusern der Maximalversorgung mit 17,5% (n= 14), am häufigsten zur Indikation einer Lymphonodektomie.

Deutlich seltener wurde diese Kombination in den FIGO-Stadien I und II zur Indikation einer Lymphknotenresektion gewählt: Universitätskliniken 5,9% (n= 1), Kliniken der Maximalversorgung 10,0% (n= 8) und Kliniken der Regelversorgung 11,1% (n= 22).

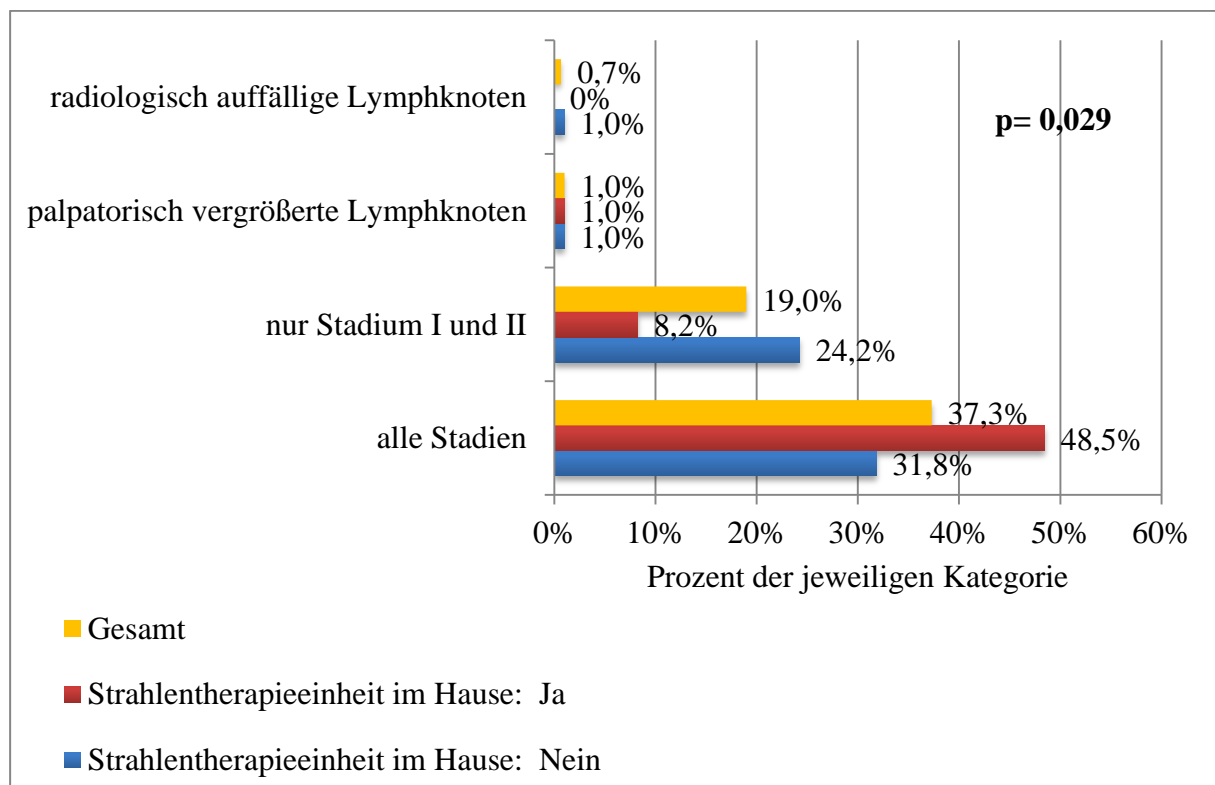
Radiologische Auffälligkeiten der Lymphknoten spielten, ebenso wie palpatorische Lymphknotenvergrößerung in allen drei Versorgungsstufen, unabhängig vom FIGO-Stadium, die geringste Rolle zur Indikation einer Entfernung.



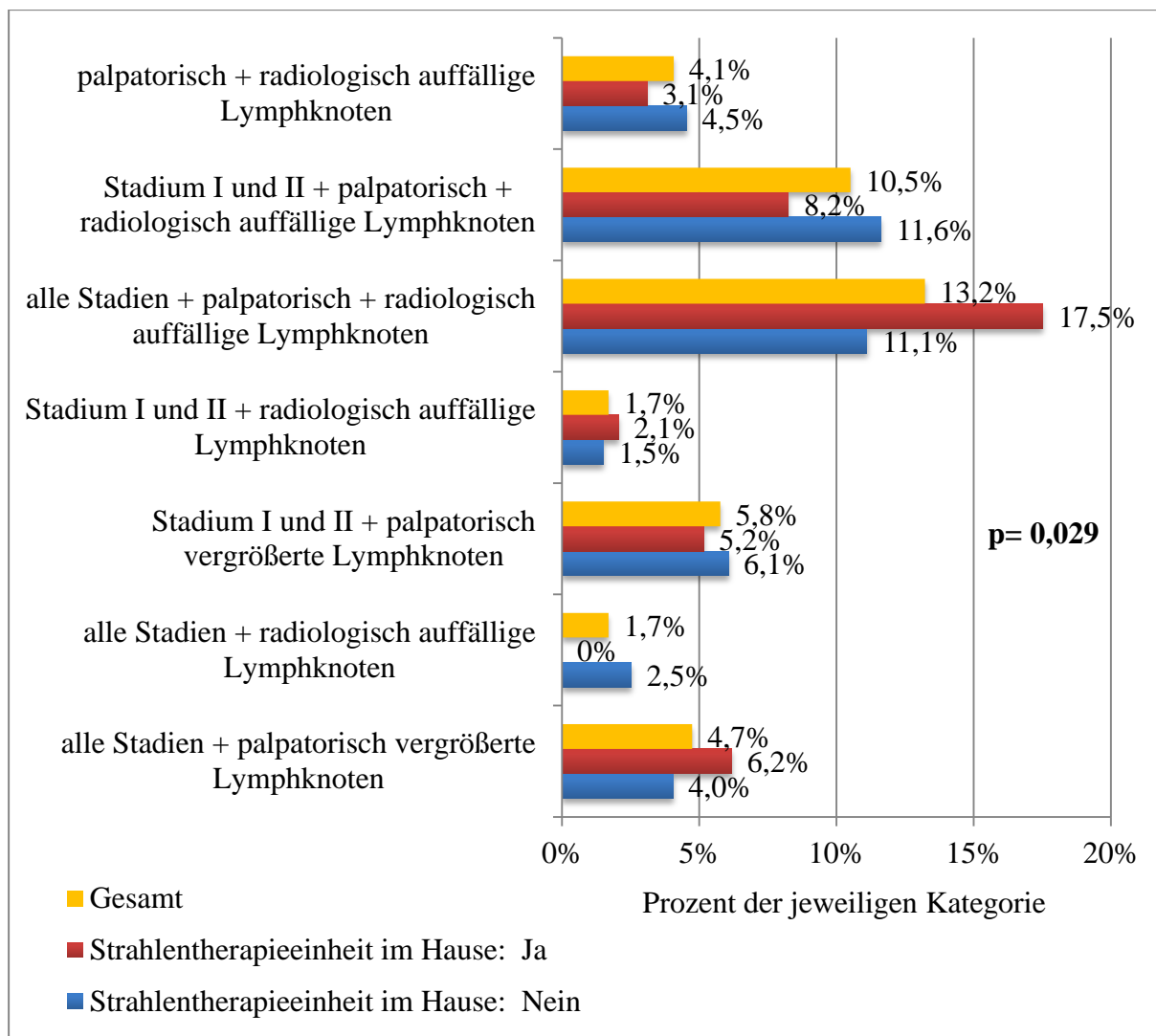
**Abbildung 24:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Antwortkombinationen) II

In der Auswertung der Antwortkombinationen hinsichtlich der Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zur Auswertung der Einzelantworten. Die Indikation zur Lymphonodektomie wurde in Krankenhäusern vom Typ A mit 39,2% (n= 98) in allen Stadien, mit 18,0% (n= 45) in den Stadien I und II, und in Kliniken der B- Kategorie mit 26,7% (n= 12) in allen Stadien und mit 24,4% (n= 11) in den Stadien I und II gestellt.

Wie auch in der Auswertung der Einzelantworten zeigte sich in der Auswertung der Antwortkombinationen im Merkmal „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ ein deutlicher Unterschied zwischen den Kliniken beider Kategorien. Während in Häusern der Kategorie C in allen Stadien eine Lymphknotenresektion zu 48,5% (n= 47) durchgeführt wurde, in den Stadien I und II zu 8,2% (n= 8), indizierten Kliniken der Kategorie D eine Lymphknotenentfernung in allen Stadien nur in 31,8% (n= 63) und in den Stadien I und II in 24,2% (n= 48) der Fälle (Abbildung 25). Insgesamt waren diese Unterschiede signifikant (p= 0,029). Keine Unterschiede zeigten sich zwischen beiden Kategorien bezüglich der Antwortkombinationen mit den Faktoren palpatorisch und/oder radiologisch auffällige Lymphknoten (Abbildung 26).



**Abbildung 25:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Antwortkombinationen) I



**Abbildung 26:** Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Antwortkombinationen) II

#### 4.2.8 Risikofaktoren

*Bei welchen zusätzlichen Risikofaktoren indizieren Sie eine Lymphonodektomie?*

286 Antworten (90,5%) zu dieser Frage konnten ausgewertet werden.

##### 4.2.8.1 Auswertung der Einzelantworten

Eine schlechte Differenzierung des Tumors, G3, war der wichtigste zusätzliche Risikofaktor, der zur Durchführung einer Lymphonodektomie führte. Diese Antwortmöglichkeit wurde mit 95,1% (n= 272) am häufigsten gewählt.

Das Vorliegen eines serös-papillären, klarzelligen oder adenosquamösen Karzinoms wurde mit 90,6% (n= 259) als zweit wichtigster zusätzlicher Risikofaktor benannt. Lymphangiainvasion, 73,8% (n= 211) und Hämangiainvasion, 61,2% (n= 175), wurden an dritter bzw. vierter Position angeführt. Am seltensten wurde eine Tumorgröße über 2cm als zusätzlicher Risikofaktor gewählt. Hierfür entschieden sich lediglich 55,9% (n= 160) der Befragten.

In der Untergliederung in die drei Kliniktypen zeigte sich ein nahezu einheitliches Bild bezüglich der schlechten Tumordifferenzierung als zusätzlichem Risikofaktor ( $p= 0,75$ ). In

Universitätskliniken und Kliniken der Maximalversorgung wurde dieser Risikofaktor zu jeweils 93,8% (n= 15 bzw. n= 75) als zusätzlicher Indikator zur Lymphonodektomie gesehen, in Krankenhäusern der Regelversorgung sogar zu 95,8% (n= 182).

Der histologische Typ des Karzinoms wurde in Kliniken der Maximalversorgung mit 97,5% (n= 78) am häufigsten als zusätzlicher Risikofaktor genannt, in Krankenhäusern der Regelversorgung mit 87,9% (n= 167) und in Universitätskliniken mit 87,5% (n= 14). Dieser Unterschied zwischen den drei Kliniktypen war mit einem  $p= 0,044$  als einziger der Risikofaktoren signifikant.

Eine Lymphangiainvasion stellte mit 81,3% (n= 13) in Universitätskrankenhäusern, mit 74,2% (n= 141) in Kliniken der Regelversorgung und mit 71,3% (n= 57) in Krankenhäusern der Maximalversorgung einen zusätzlichen Risikofaktor dar ( $p= 0,68$ ).

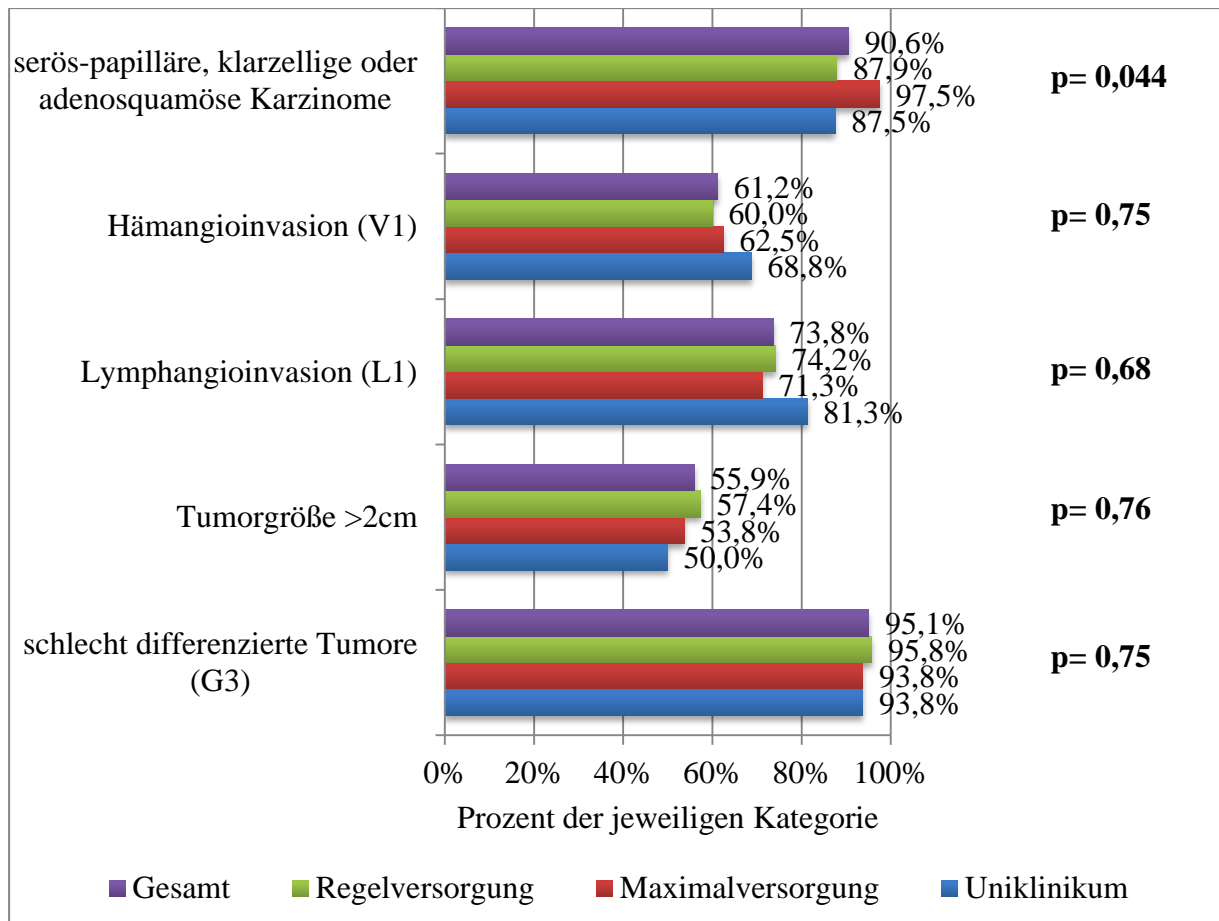
Kein signifikanter Unterschied ergab sich im Risikofaktor Hämangiainvasion:  $p= 0,75$ .

68,8% (n= 11) der Universitätskliniken sahen in einer Hämangiainvasion einen zusätzlichen Risikofaktor, 62,5% (n= 50) der Krankenhäuser der Maximalversorgung und 60,0% (n= 114) der Kliniken der Regelversorgung.

Hinsichtlich des insgesamt am seltensten gewählten zusätzlichen Risikofaktors, der Tumorgröße über 2cm, wurde dieser in Kliniken der Regelversorgung noch am häufigsten, mit 57,4% (n= 109), gewählt, gefolgt von Krankenhäusern der Maximalversorgung mit 53,8% (n= 43).

Lediglich in der Hälfte (50,0%, n= 8) der befragten Universitätskliniken war dieser zusätzliche Risikofaktor anerkannt. Der Unterschied zwischen den Versorgungstypen erwies sich hierbei als nicht signifikant:  $p= 0,76$ .





**Abbildung 27:** Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Einzelantworten)

Lediglich bezüglich des Risikofaktors „Tumor größer als 2 cm“ zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Kliniken, die Chemotherapien durchführen, hier 57,7% (n= 139), und denen, die diese nicht anbieten, 46,7% (n= 21). Dieser Unterschied erwies aber nicht als signifikant (p= 0,17). In der Beurteilung der weiteren Risikofaktoren zeigten sich zwischen beiden Klinikategorien nur geringe Differenzen.

Keine relevanten Unterschiede ergab die Unterteilung der Antworten nach dem Merkmal „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zwischen den beiden Kategorien.

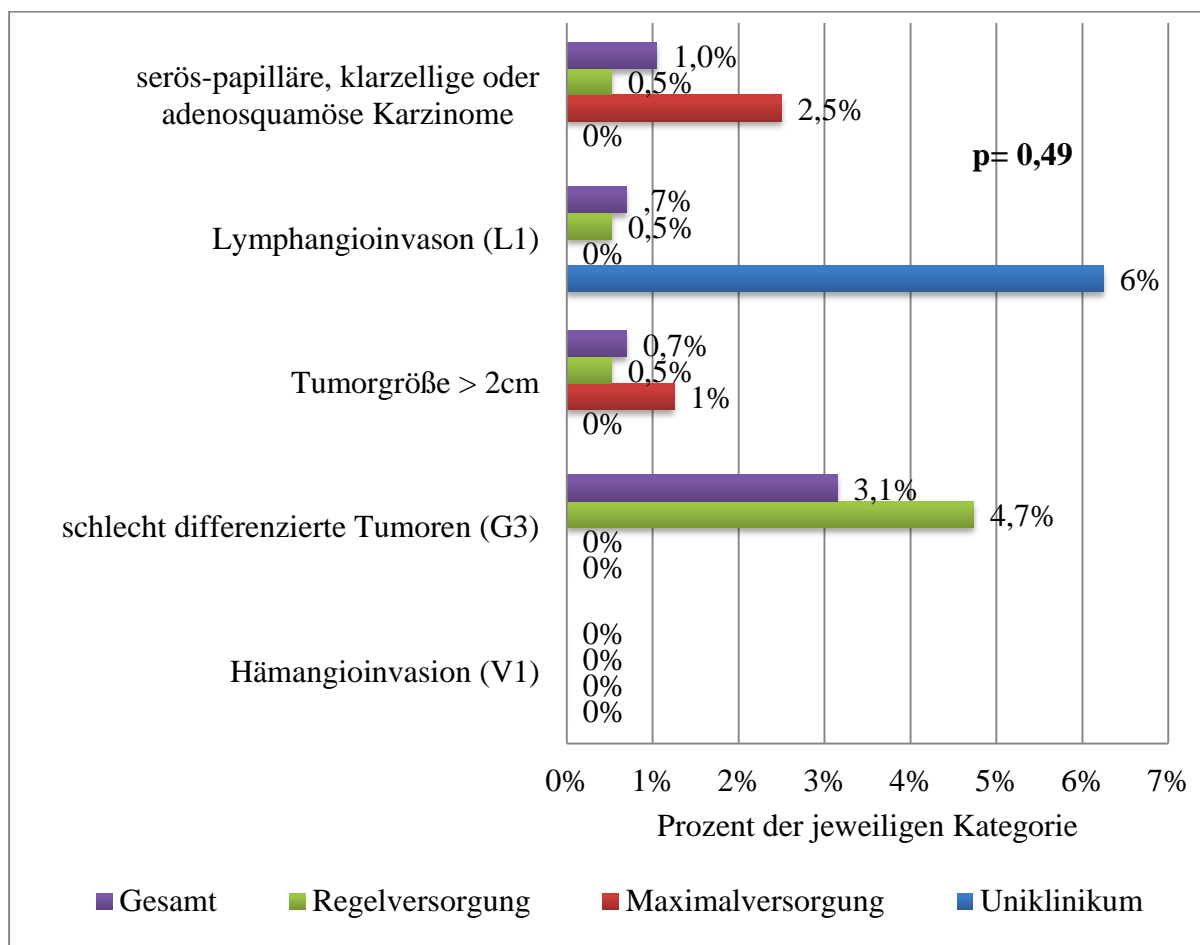
#### 4.2.8.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Auch bei dieser Frage konnten die einzelnen Antwortoptionen miteinander kombiniert werden. Hierbei zeigte sich die Kombination aller 5 Antwortmöglichkeiten mit 42,0% (n= 120) als die Risikokonstellation, die am häufigsten zur Durchführung einer Lymphknotenresektion führte.

Der Faktor, der in den Antwortkombinationen am seltensten gewählt wurde, war der Tumordiameter größer als 2 cm.

Für die Addition von 4 Risikofaktoren, ausgenommen des Faktors Tumorgröße über 2 cm, entschieden sich mit 15,7% (n= 45) etwa ebenso viele Teilnehmer, wie für die Kombination der 2 Faktoren „schlechte Differenzierung des Tumors“ und „serös-papillärer, klarzelliger oder adenosquamöser histologischer Typ“ mit 14,3% (n= 41).

Wie in der Einzelauswertung der Antworten, zeigte sich auch in der Kombination, dass die Risikofaktoren Lymph- und Hämangioinvasion insgesamt nur eine untergeordnete Rolle in der Risikobewertung bezüglich einer Lymphonodektomie spielten (Abbildung 28).

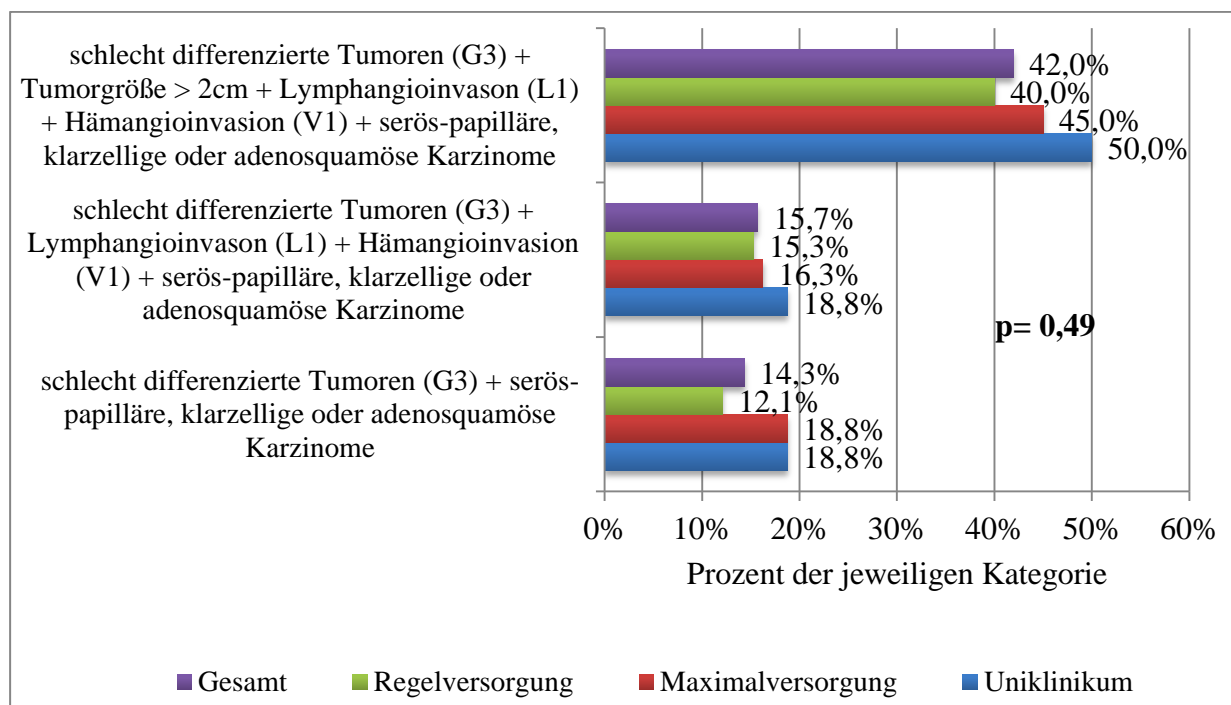


**Abbildung 28:** Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) I

In der Aufschlüsselung der bei dieser Frage möglichen Kombinationsantworten zeigte sich auch in der Untergliederung in die jeweiligen Kliniktypen kein deutlicher Unterschied zwischen den Versorgungsstufen der Krankenhäuser ( $p=0,49$ ). Die prozentuale Verteilung in den jeweiligen Kliniktypen entsprach der prozentualen Verteilung der allgemeinen Kombinationsantworten zu dieser Frage (Abbildung 29, Abbildung 30).

Auch in der Auswertung der Antwortkombinationen konnte bezüglich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ lediglich in der Kombination von schlechter Tumordifferenzierung, Lymphangiainvasion und serös-papillärem, klarzelligem oder adenosquamösem histologischem Typ ein Unterschied zwischen den jeweiligen Kliniktypen ausgemacht werden: Kliniken vom Typ B sahen diese Kombination mit 15,6% ( $n=7$ ) als Risiko an, wohingegen Kliniken vom Typ A nur zu 3,7% ( $n=9$ ) diese Konstellation wählten. Dieser Unterschied erreichte nicht das Signifikanzniveau ( $p=0,51$ ).

Bei Auswertung der Antwortkombinationen konnten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zwischen den beiden Kategorien festgestellt werden ( $p=0,8$ ).



**Abbildung 29:** Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) II

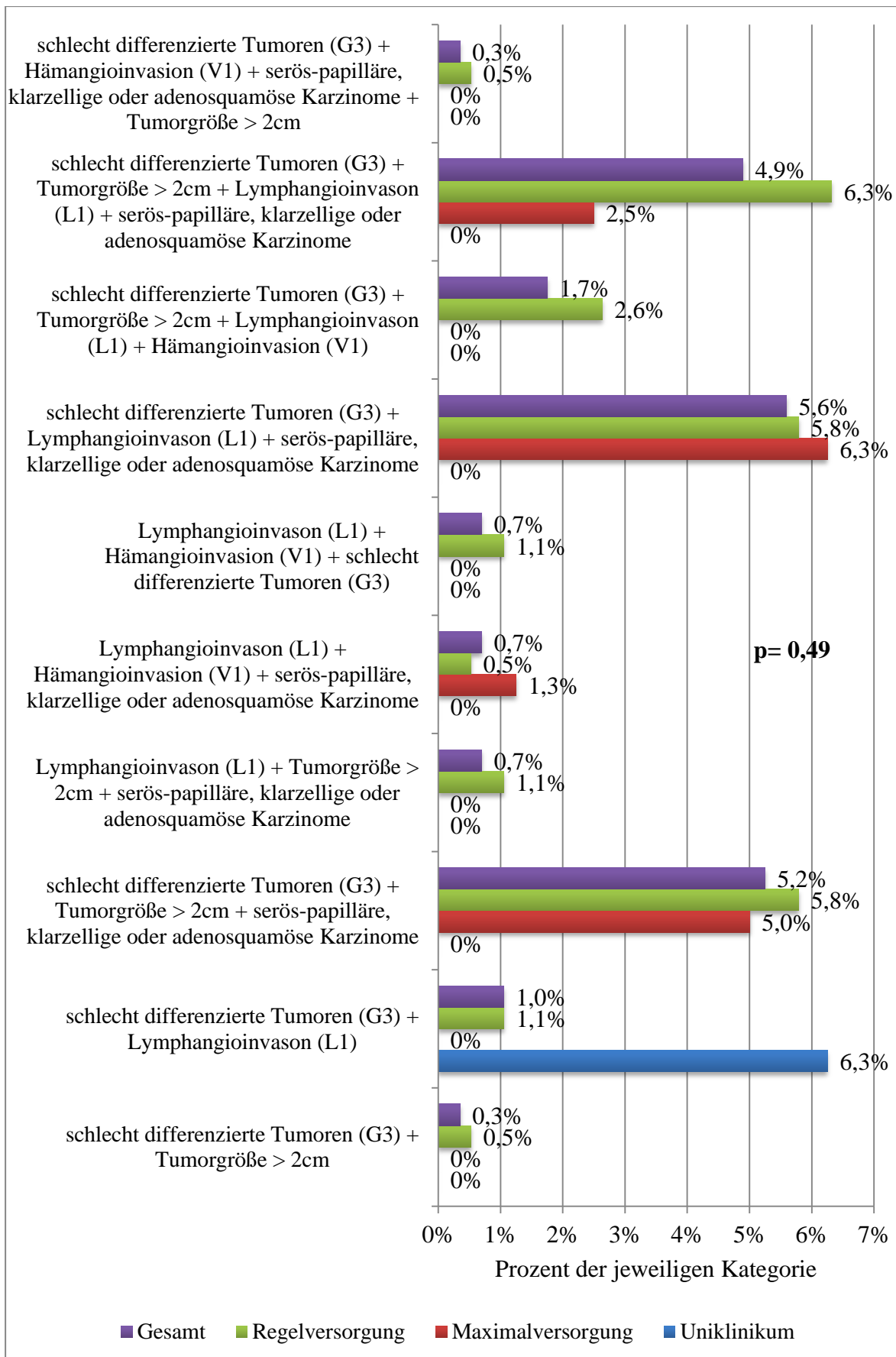


Abbildung 30: Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) III

#### 4.2.9 Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung

*Hat der Lymphknotenbefall einen Einfluss auf Ihre Wahl der adjuvanten Behandlung?*

299 Antworten (94,6%) waren zu dieser Fragestellung auswertbar.

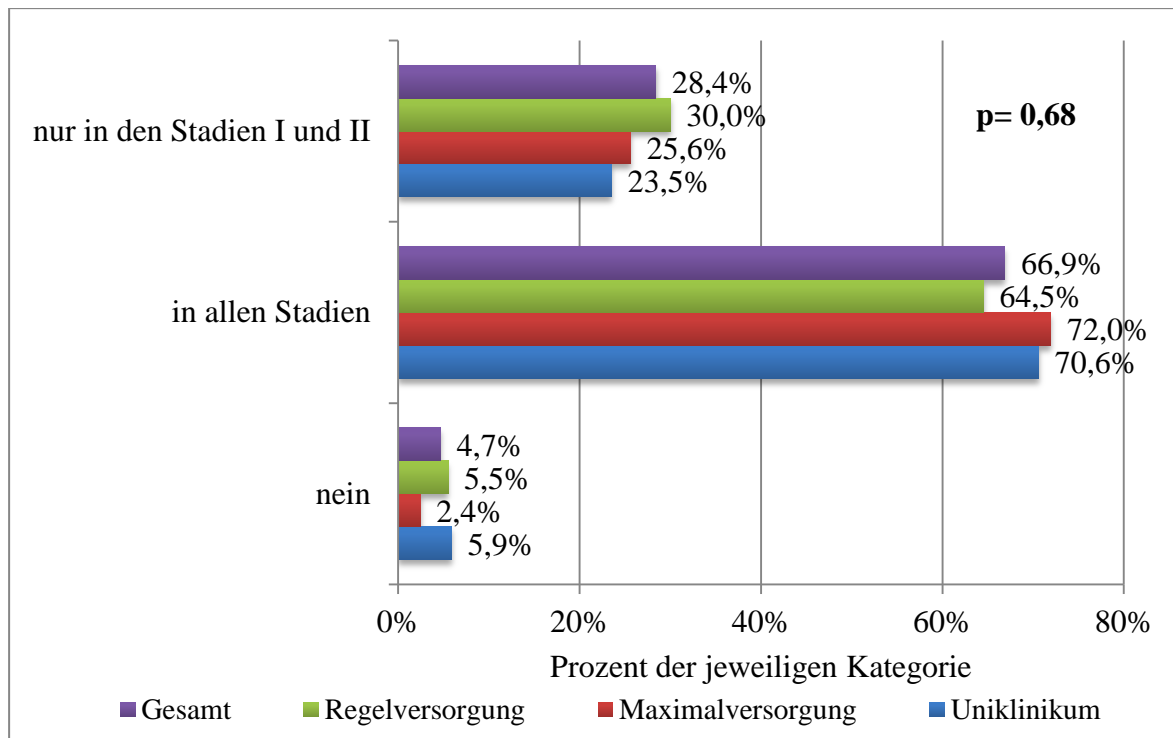
Für 66,9% (n= 200) der Befragten war das Ergebnis einer Lymphonodektomie in allen Erkrankungsstadien für die weitere Therapie ein Einflussfaktor. 28,4% (n= 85) der Kliniken sahen diesen Einfluss nur in den Stadien I und II als relevant an. Für 4,7% (n= 14) der Krankenhäuser war das Ergebnis der Lymphonodektomie hinsichtlich der weiteren adjuvanten Therapie ohne Interesse.

Universitätskliniken richteten die Wahl der adjuvanten Therapie in 70,6% (n= 12) der Fälle in allen Stadien der Erkrankung am Ergebnis des Lymphknotenbefalls aus, in den Stadien I und II zu 23,5% (n= 4). Lediglich in 5,9% (n= 1) der Fälle war das Ergebnis der Lymphonodektomie ohne Einfluss auf die weitere Therapie.

In den Kliniken der Maximalversorgung spielte der Lymphknotenbefall zu 72,0% (n= 59) in allen FIGO-Stadien eine Rolle in der Therapieentscheidung, in den Stadien I und II zu 25,6% (n= 21). Keinen Einfluss hatte das Ergebnis der Lymphknotenhistologie in 2,4% (n= 2) der Fälle.

Krankenhäuser der Regelversorgung machten die Therapiewahl zu 64,5% (n= 129) in allen Stadien der Erkrankung und zu 30,0% (n= 60) nur in den Stadien I und II vom Ergebnis der untersuchten Lymphknoten abhängig. Hier spielte dieses Ergebnis in 5,5% (n= 11) der Kliniken keine Rolle (Abbildung 31).

Insgesamt waren die Unterschiede in den Antworten ohne Signifikanz, bezogen auf den Kliniktyp (p= 0,68).



**Abbildung 31:** Einfluss des Nodalstatus auf die weitere Therapie

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken, bezogen auf die Möglichkeit zur Durchführung einer systemischen Chemotherapie, konnte in den Antworten nicht gefunden werden ( $p= 0,35$ ).

Kliniken der Kategorie A machten in 68,5% ( $n= 174$ ) der Fälle eine adjuvante Therapie vom histologischen Ergebnis der entnommenen Lymphknoten abhängig, in 27,2% ( $n= 69$ ) der Fälle nur in den FIGO-Stadien I und II. Keine Rolle spielte das Ergebnis in 4,3% ( $n= 11$ ).

In Kliniken der Kategorie B war ein eventueller Lymphknotenbefall zu 57,8% ( $n= 26$ ) in allen Stadien relevant, zu 35,6% ( $n= 16$ ) nur in den Stadien I und II und zu 6,7% ( $n= 3$ ) ohne Relevanz.

Hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zeigten sich keine deutlichen Differenzen zwischen den jeweiligen Gruppen ( $p= 0,27$ ).

### 4.3 Fragen zu adjuvanter/palliativer Therapie

Zum nachfolgenden Fragenkomplex der adjuvanten bzw. palliativen Therapie von Endometriumkarzinomen unterschiedlicher Stadien und Histologie, der die Fragen 7 bis 11 enthielt, konnten wieder mehrere Antwortmöglichkeiten miteinander kombiniert werden. Da sich aus den unterschiedlichen Antwortoptionen eine relativ große Menge an Kombinationen ergab, wurden diese zur besseren Übersicht in unterschiedliche Kategorien zusammengefasst. Eine Übersicht über die Kategorien und die darin zusammengefassten Antwortkombinationen liefert Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Übersicht über die Behandlungskategorien der adjuvanten/palliativen Therapieoptionen beim Endometriumkarzinom

<b>Therapiekategorie</b>	<b>Antwortoptionen, einzeln oder in Kombination miteinander</b>
Bestrahlungstherapie	Radiatio Brachytherapie Radiatio percutan pelvin Radiatio percutan paraaortal
Simultane Radio- Chemotherapie	Jedwede mögliche Kombination der Antwortoptionen der Kategorie „Bestrahlungstherapie“ mit der Antwortoption „Radio-Chemotherapie“
Sequenzielle Radio- Chemotherapie	Jedwede mögliche Kombination der Antwortoptionen der Kategorie „Bestrahlungstherapie“ mit der Antwortoption „Chemotherapie“
Chemotherapie	Chemotherapie
Keine Therapie	Keine Therapie

Trotz dieser unterschiedlichen Auswertung der Antworten ergab sich meist ein ähnliches Bild, in dem die am häufigsten gewählte solitäre Antwort auch in der Kombination am häufigsten genannt wurde. Zum Teil ließen sich jedoch auch starke Unterschiede ausmachen.

Beispielhaft sei der Unterschied zwischen der Auswertung der Einzelantworten und der Auswertung der Antwortkombinationen in den Antworten zur Frage nach der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit nodal- positivem Endometriumkarzinom im Stadium I und II herausgegriffen (Frage 7): Für die Antwortoption „Chemotherapie“ entscheiden sich insgesamt 20% der befragten Kliniken. In der Auswertung der Antwortkombinationen zeigte sich, dass sich keine Klinik für die Durchführung einer alleinigen Chemotherapie entschied, sondern diese Antwort stets nur in Kombination mit anderen Antwortoptionen genannt wurde.

#### 4.3.1 Therapie bei N+ im Stadium I+II

*Bei N+ im Stadium I+II indizieren Sie folgende Anschlusstherapie: (Mehrfachantwort möglich)*

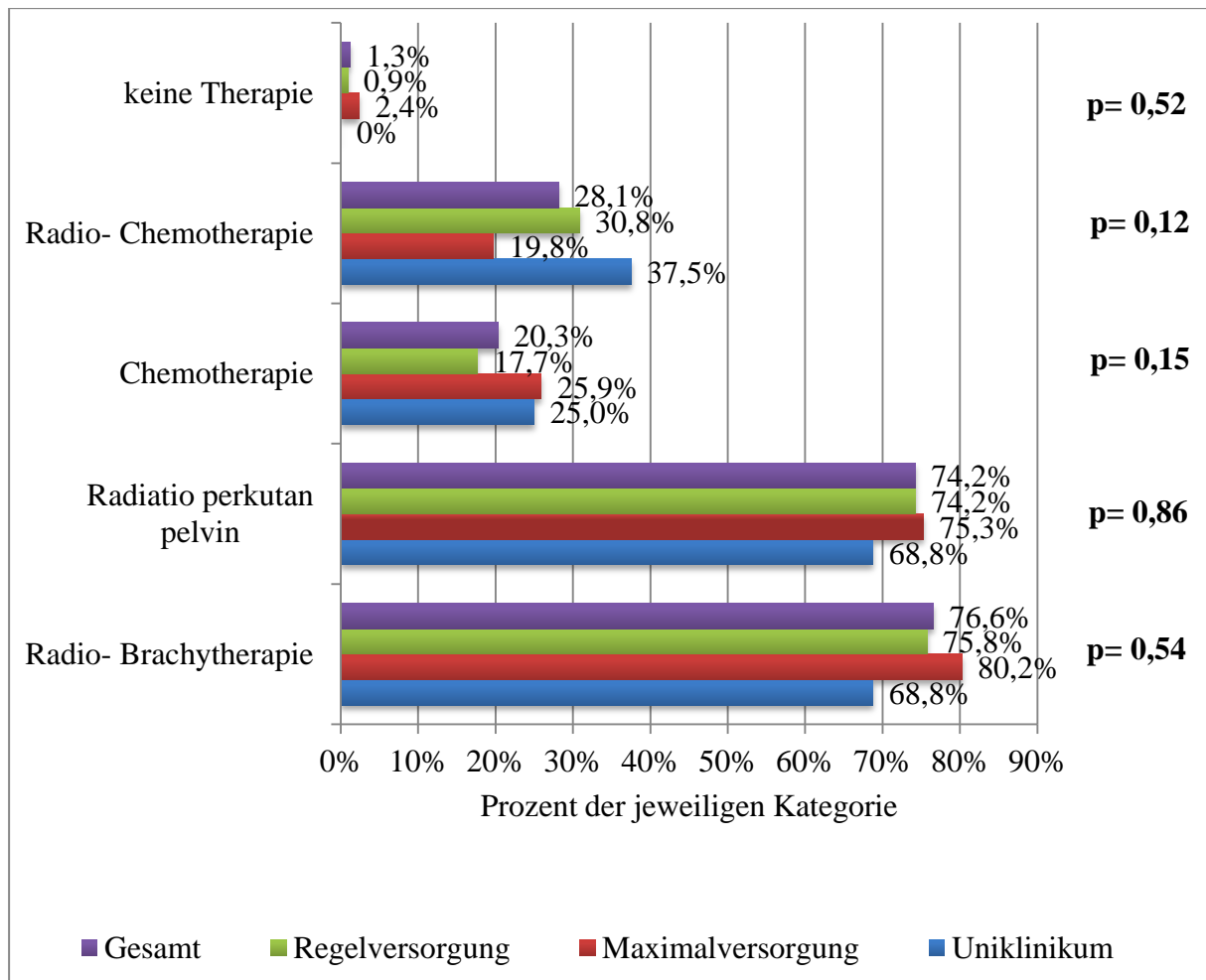
295 Antworten (93,4%) waren zu dieser Frage auswertbar.

##### 4.3.1.1 Auswertung der Einzelantworten

Betrachtete man die Auswertung der einzelnen Antwortmöglichkeiten, ohne die möglichen Kombinationen, zeigte sich:

Als häufigste Therapieoption wurde die Durchführung einer Radio-Brachytherapie mit 76,6% (n= 226) gewählt. Als zweit häufigste Option entschieden sich 74,2% (n= 219) der Befragten für eine perkutane pelvine Bestrahlung. Für eine Radiochemotherapie stimmten 28,1% (n= 83) und für die Durchführung einer alleinigen Chemotherapie lediglich 20,3% (n= 60). Zur Durchführung keiner weiteren Therapie entschieden sich 1,3% (n= 4) der Kliniken.





**Abbildung 32:** Therapie bei N+ Stadium I+II (Einzelantworten)

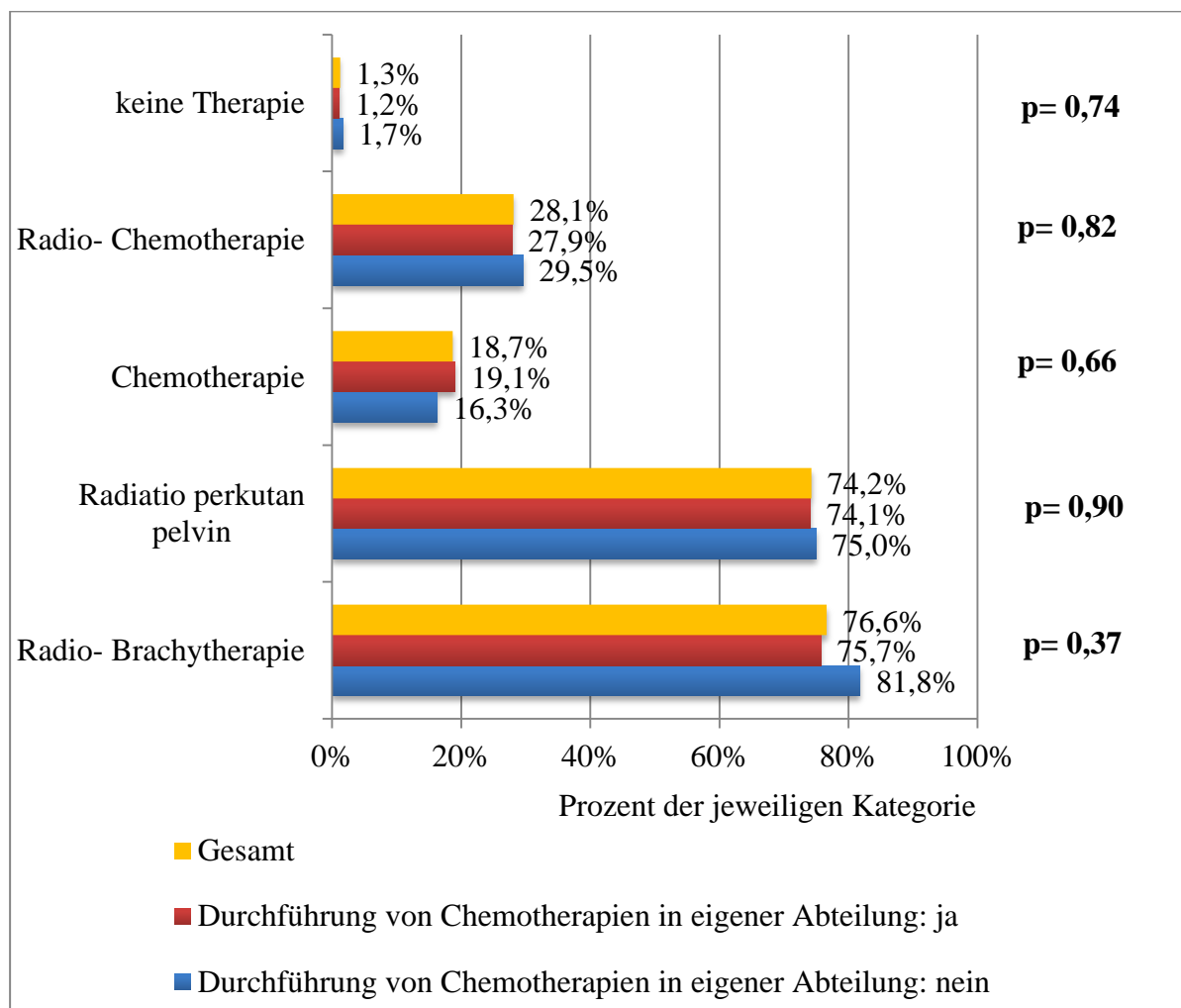
Die Differenzierung in die drei Versorgungsstufen zeigte, dass in Universitätskliniken bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus in den Stadien I und II zu jeweils 68,8% (n= 11) eine Radio- Brachytherapie und eine externe Beckenbestrahlung indiziert wurden. Eine Radiochemotherapie empfohlen 37,5% (n= 6) der Universitätskliniken, wohingegen eine alleinige Chemotherapie mit 25,0% (n= 4) für diese Befundkonstellation am seltensten gewählt wurde. Die Möglichkeit keine Therapie durchzuführen, wurde von keiner Universitätsklinik angegeben.

In Krankenhäusern mit Maximalversorgung war die Durchführung einer Radio-Brachytherapie als Therapieoption mit 80,2% (n= 65) am häufigsten gewählt worden, gefolgt von einer externen Beckenbestrahlung mit 75,3% (n= 61). Die Indikation zu einer alleinigen Chemotherapie wurde mit 25,9% (n= 20) noch vor der Indikation einer Radiochemotherapie mit 19,8% (n= 16) votiert. Zu keiner weiteren Therapie entschieden sich 2,4% (n= 2).

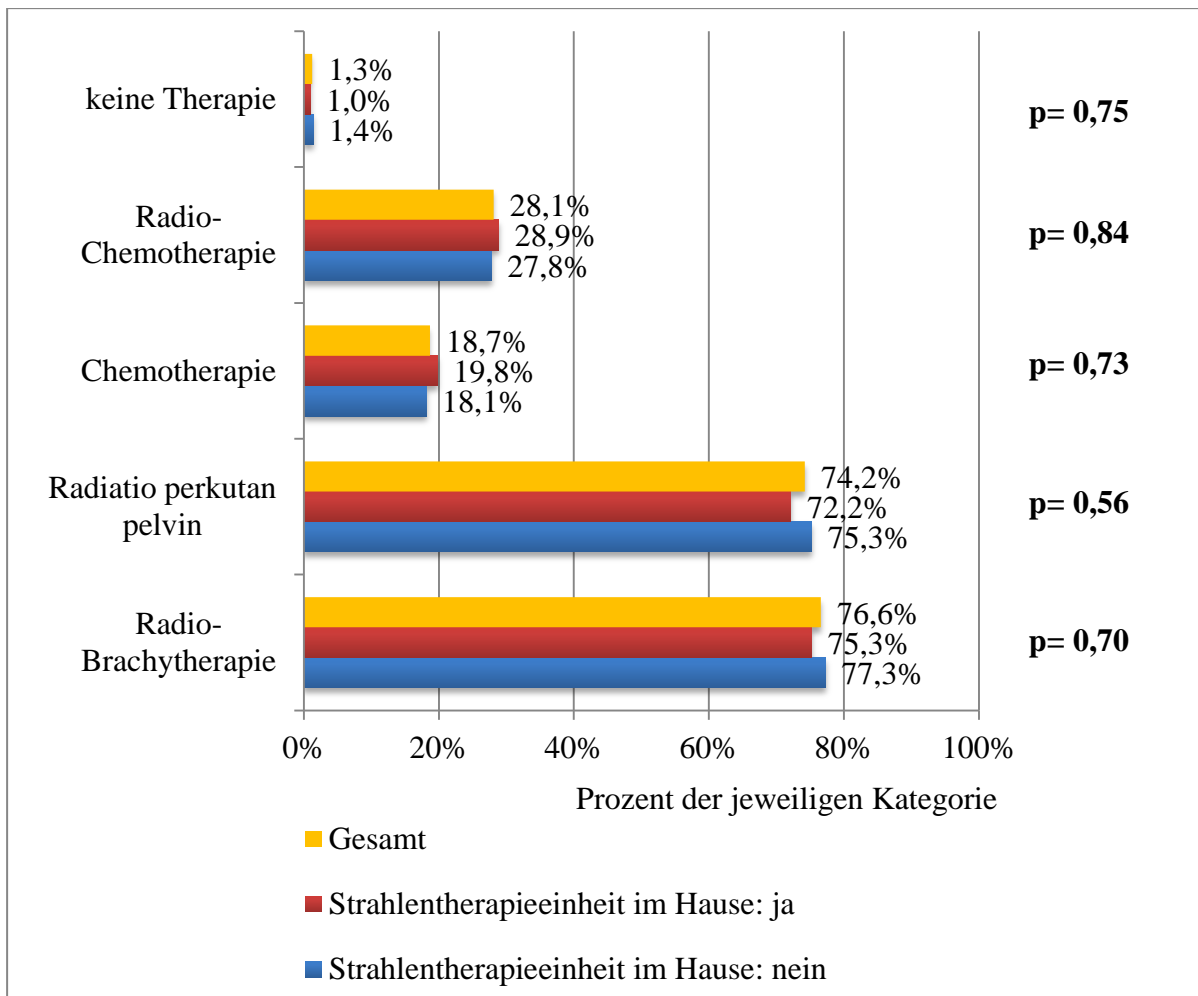
In Kliniken der Regelversorgung stand, wie in den beiden anderen Versorgungsstufen, die Durchführung einer Radio-Brachytherapie mit 75,8% (n= 150) an erster Stelle, knapp gefolgt von einer externen Beckenbestrahlung mit 74,2% (n= 147). Einer Radiochemotherapie stimmten 30,8% (n= 61) zu und einer Chemotherapie 17,7% (n= 30). Lediglich 0,9% (n= 2) empfahlen, keine weitere Therapie durchzuführen (Abbildung 32).

Die Unterschiede zwischen den drei Kliniktypen erreichten in keiner der aufgeführten Therapieoptionen Signifikanzniveau.

Untersuchte man diese Frage hinsichtlich möglicher Unterschiede der Antworten in Abhängigkeit logistischer Voraussetzungen, also ob eine Strahlentherapieeinheit im entsprechenden Hause vorhanden war, oder ob Chemotherapien in der Einrichtung durchgeführt wurden, zeigten sich zwar geringe Differenzen in der prozentualen Verteilung der Antworten, ein deutlicher Unterschied bestand diesbezüglich jedoch nicht (Abbildung 33, Abbildung 34).



**Abbildung 33:** Therapie bei N+ Stadium I+II in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie (Einzelantworten)



**Abbildung 34:** Therapie bei N+ Stadium I+II in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Einzelantworten)

#### 4.3.1.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Bei der Beantwortung dieser Frage war die Auswahl von mehreren Antworten möglich.

Insgesamt zeigte sich ein sehr breit gefächertes Spektrum an Antwortkombinationen.

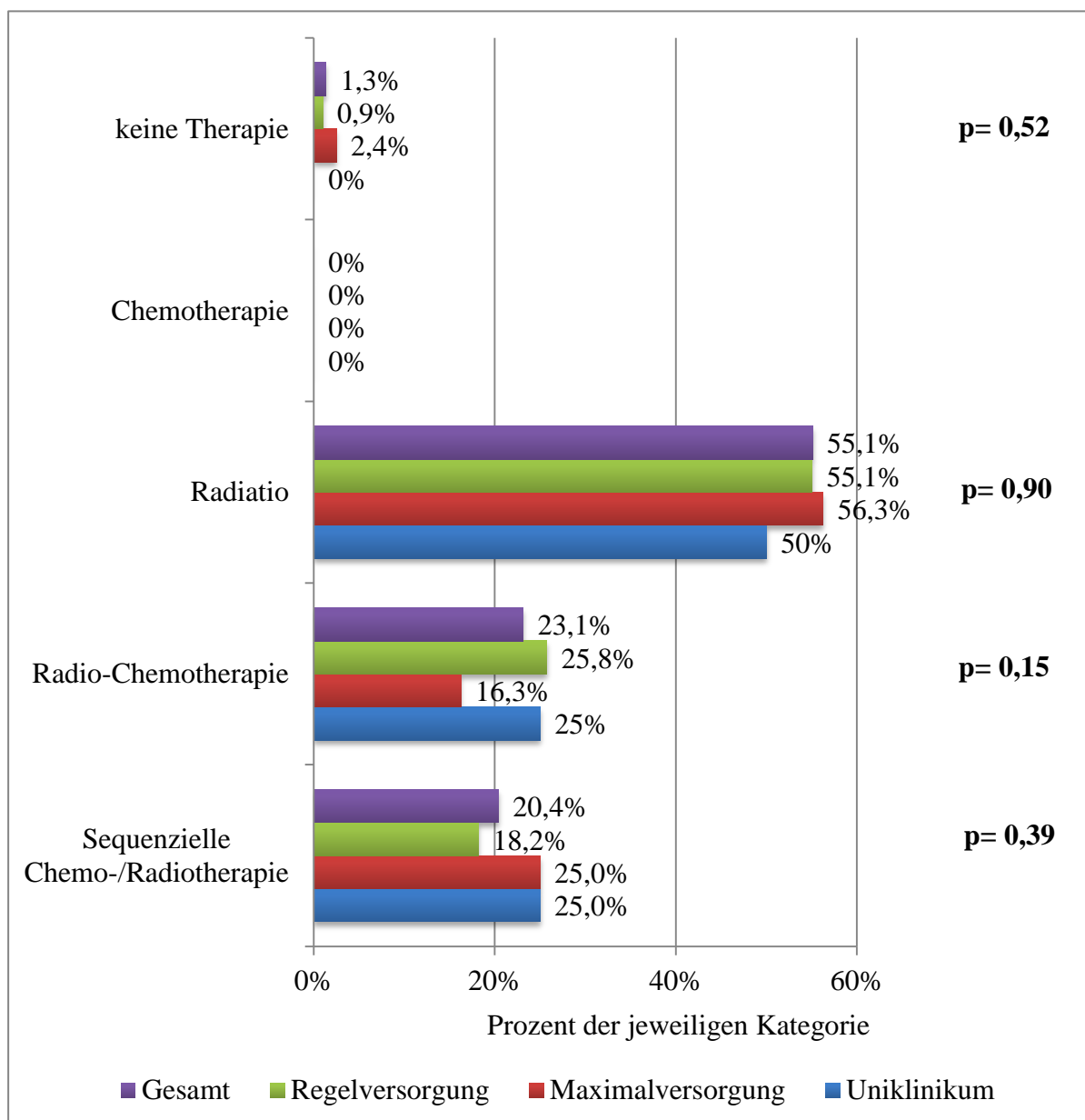
Die unterschiedlichen Antwortkombinationen konnten in vier übergeordnete Therapiestrategien eingeteilt werden.

Die erste Kategorie umfasste die Bestrahlungstherapie. Hierunter wurden die Antwortkombinationen „Radiatio Brachytherapie“, „Radiatio perkutan pelvin“ und die Kombination beider Antworten zusammengefasst.

Die zweite Kategorie umfasste die kombinierte Radio- Chemotherapie. Die subsummierten Antwortmöglichkeiten waren die jeweiligen Bestrahlungsmodalitäten, also „vaginale Brachytherapie“ und „Radiatio perkutan pelvin“, mit dem Kombinationspartner „Radio- Chemotherapie“.

In der dritten Kategorie wurden alle Antworten mit dem Kombinationspartner „Chemotherapie“ zur Behandlungsstrategie der sequenziellen Chemo- Radiotherapie zusammengefasst. Hierbei wurden, anders als bei Durchführung einer Radio- Chemotherapie, die einzelnen Therapien nicht simultan verabreicht, sondern nacheinander.

In der vierten Therapiekategorie wurde die Durchführung einer systemischen Chemotherapie erfasst.



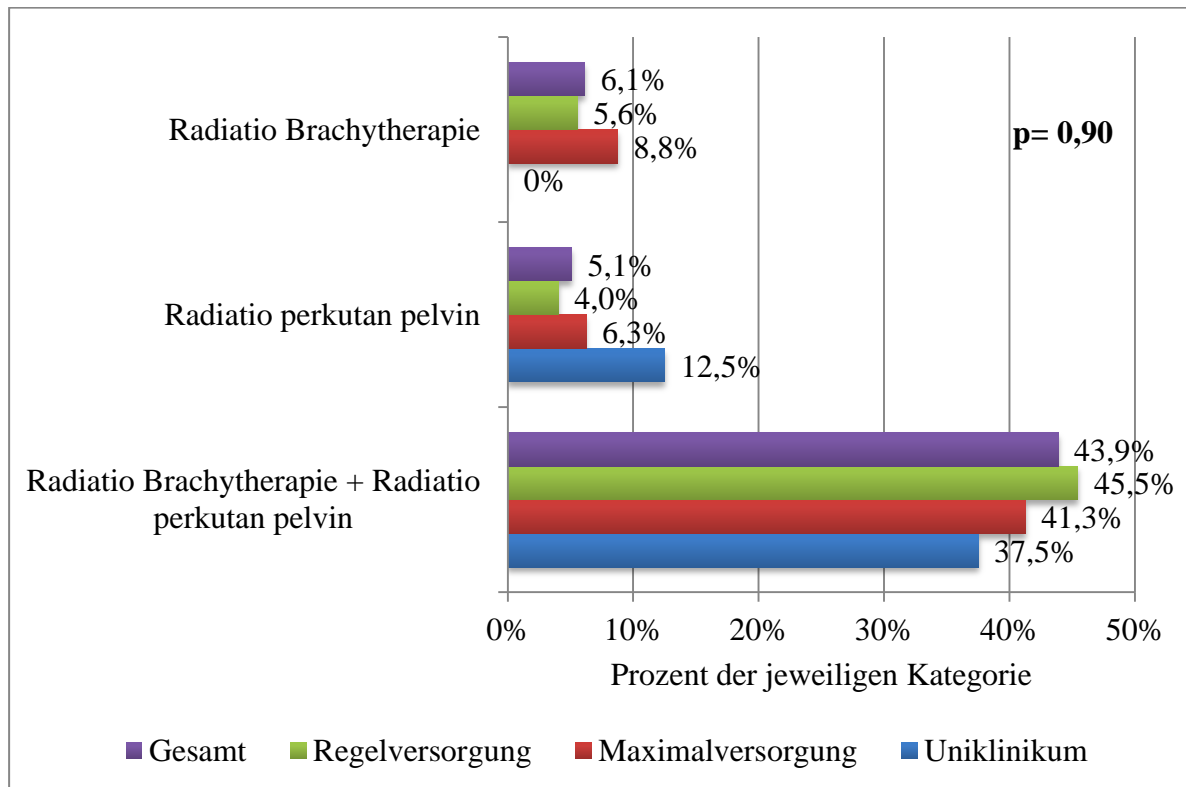
**Abbildung 35:** Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen)

Die mit Abstand am häufigsten gewählte Therapiestrategie war für Patientinnen mit Nodal-positivem Endometriumkarzinom in den FIGO-Stadien I und II die Durchführung einer Strahlentherapie. Hierfür entschieden sich 55% (n= 162) der teilnehmenden Kliniken.

Mit 23% (n= 68) wurde die kombinierte Radio-Chemotherapie gewählt und 20% (n= 60) der Teilnehmer stimmten für die Durchführung einer sequenziellen Abfolge von Bestrahlung und Chemotherapie. Eine alleinige Chemotherapie durchzuführen, kam für keine Klinik in Betracht, wohingegen sich 1,3% (n= 4) für keine weitere adjuvante Therapie entschieden.

Insgesamt zeigte sich nur ein geringer Unterschied in den Antworten der unterschiedlichen Klinikklassen zu dieser Frage (Abbildung 35).

In der Unterteilung der Bestrahlungskategorie zeigte sich die Kombination aus externer Beckenbestrahlung und vaginaler Brachytherapie mit 44% als die häufigste Antwort.



**Abbildung 36:** Radiotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen)

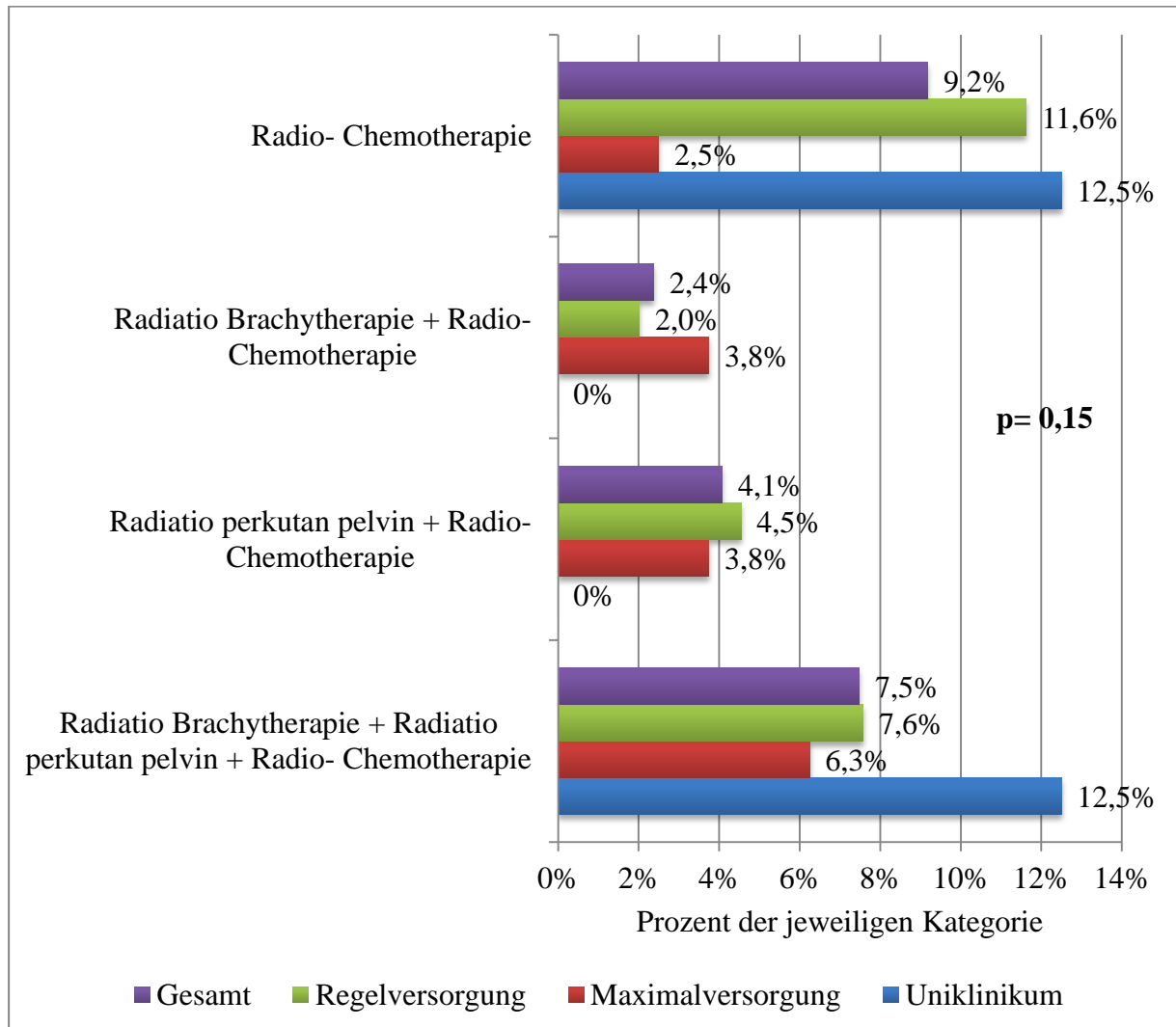
In Universitätskliniken wurde für das vorgegebene Erkrankungsstadium keine alleinige Brachytherapie indiziert. Ansonsten zeigten sich lediglich geringe Unterschiede ( $p= 0,9$ ) zwischen den jeweiligen Versorgungsstufen der Kliniken, im Hinblick auf die Durchführung einer Strahlentherapie (Abbildung 36).

Die Untergliederung der Antworten der Kategorie Radio-Chemotherapie zeigte, dass sich 9% ( $n= 27$ ) der Teilnehmer für die Durchführung einer simultanen Radio- Chemotherapie entschieden, ohne den Bestrahlungsmodus genauer zu verifizieren.

Als häufigste Kombination wurde die Radio- Chemotherapie mit einer vaginalen Brachytherapie und einer externen Beckenbestrahlung angegeben: 7,5 % ( $n= 22$ ).

Den geringsten Zuspruch (2,4 %;  $n= 7$ ) erhielt die Kombination aus Brachytherapie und Radio-Chemotherapie.

Auch in den Antworten dieser Kategorie traten nur leichte Differenzen ( $p= 0,15$ ) zwischen den Versorgungsstufen der Kliniken zu Tage (Abbildung 37).

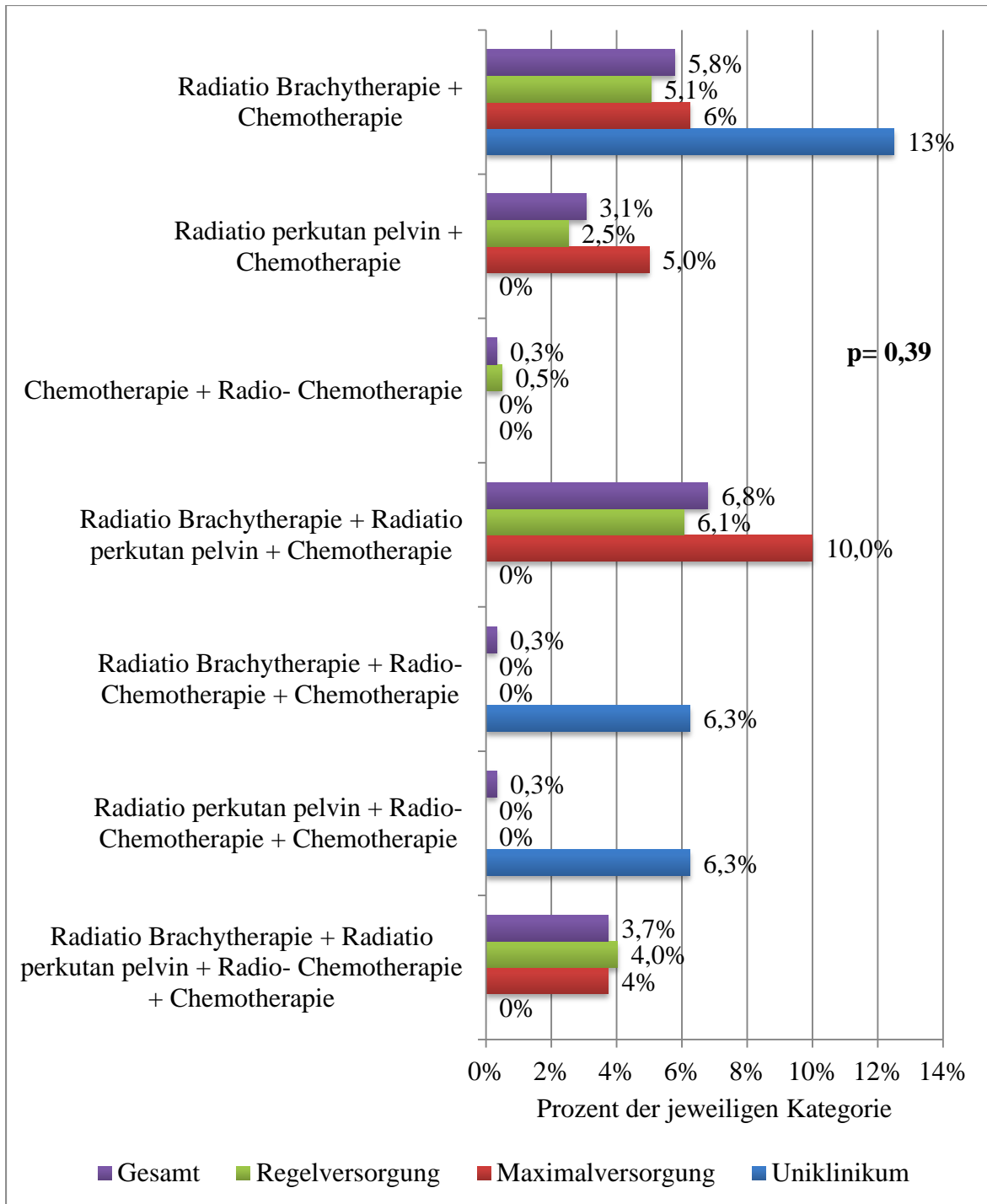


**Abbildung 37:** Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen)

In der Analyse der Antworten zur dritten Behandlungskategorie, der sequenziellen Radio-Chemotherapie, wurde die vaginale Brachytherapie mit einer externen Beckenbestrahlung als häufigste Option mit einer Chemotherapie kombiniert (6,8 %;  $n= 20$ ).

Die deutlichsten Befürworter kamen aus dem Bereich der Kliniken mit Maximalversorgung, wohingegen in Universitätskliniken keine Zustimmung zu dieser Therapie erfolgte. In Kliniken des universitären Bereiches wurde die vaginale Brachytherapie mit sequenzieller Chemotherapieapplikation favorisiert (Abbildung 38).

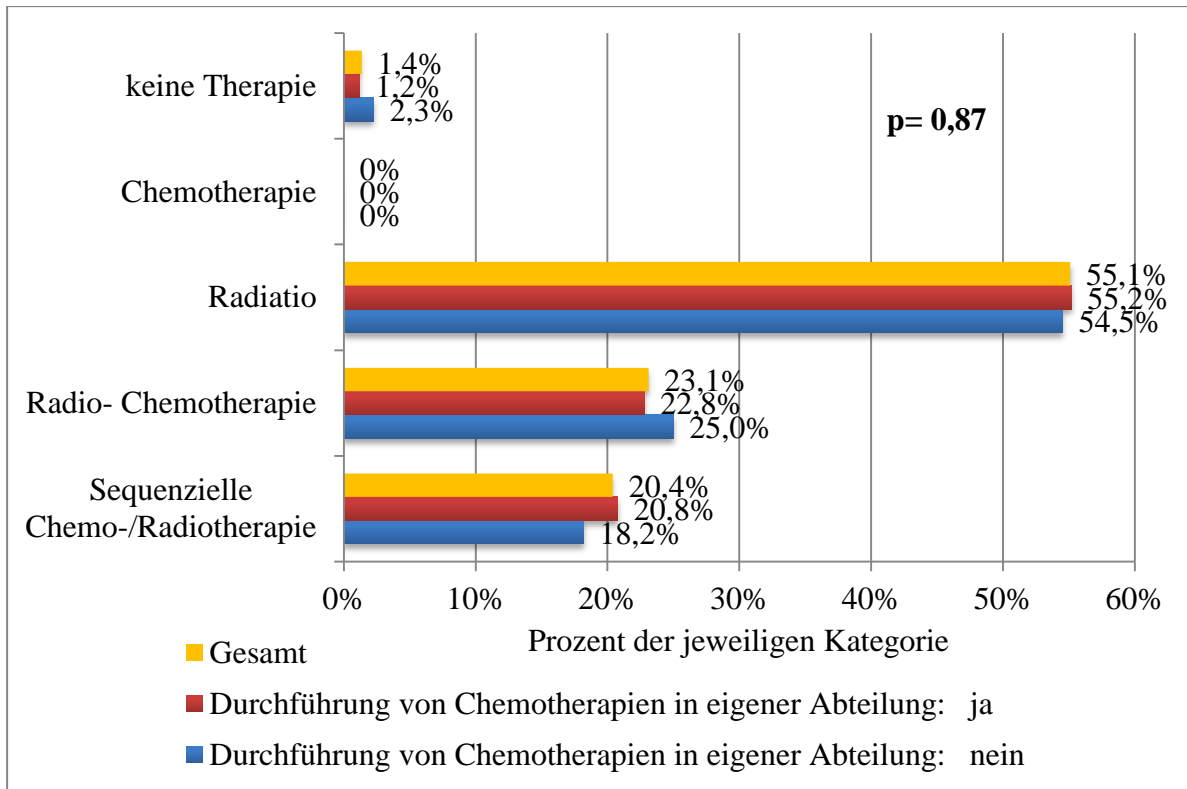
Die Unterschiede der Antworten bezogen auf die Kliniktype waren jedoch nicht signifikant ( $p= 0,39$ ).



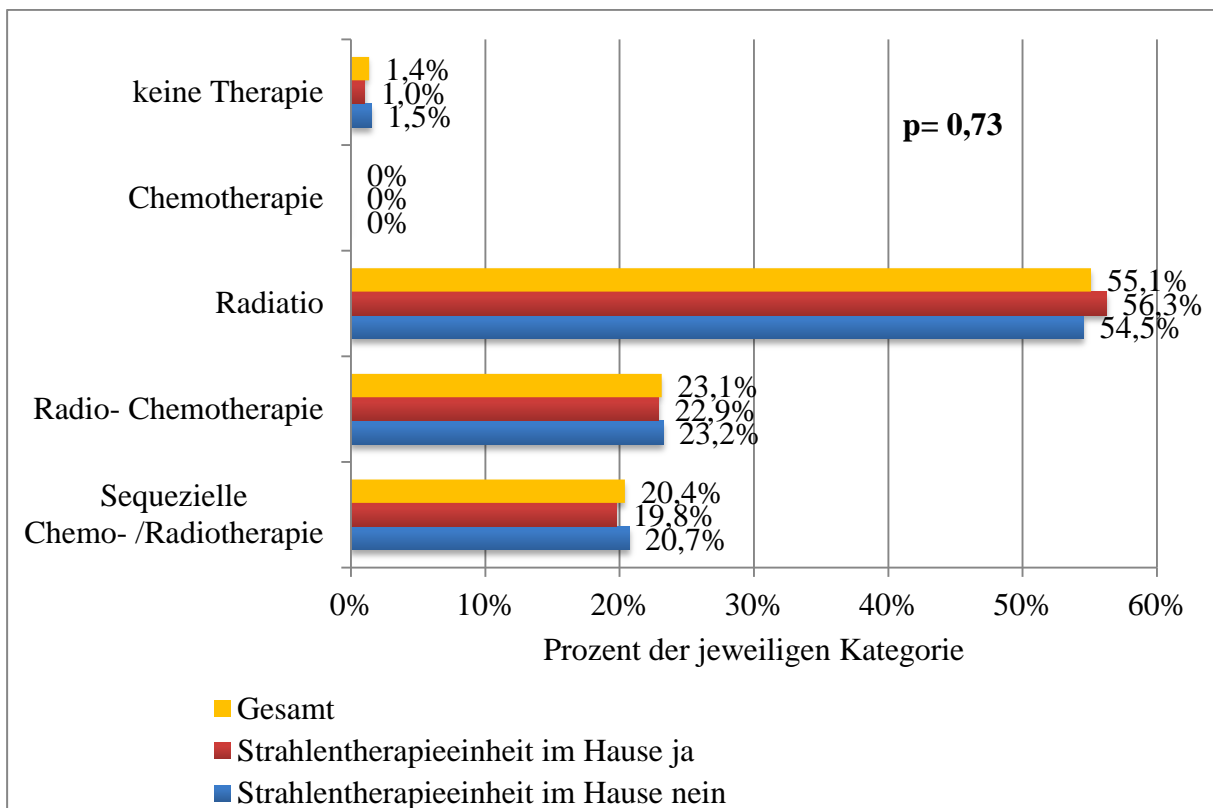
**Abbildung 38:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen)

Die Auswertung der Antwortkombinationen zeigte keinen Unterschied zwischen Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien und denen ohne diese Möglichkeit ( $p=0,87$ ), (Abbildung 39). Gleiches galt auch für den Unterschied zwischen Kliniken mit oder ohne die Möglichkeit einer Strahlentherapie ( $p=0,73$ ), (Abbildung 40).





**Abbildung 39:** Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie



**Abbildung 40:** Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

### 4.3.2 Therapie bei N+ im Stadium III+IV

*Bei N+ im Stadium III+IV indizieren Sie folgende Anschlusstherapie: (Mehrfachantworten möglich)*

Zu dieser Frage konnten 294 Antworten (93%) ausgewertet werden.

#### 4.3.2.1 Auswertung der Einzelantworten

Hier wurde die Therapieoption der Radio-Brachytherapie mit 56,5% (n= 166) am häufigsten gewählt. Für die Durchführung einer perkutanen Beckenbestrahlung entschieden sich 49,0% (n= 144) der Befragten, 45,2% (n= 133) wählten eine Radiochemotherapie, 43,9% (n= 129) stimmten für eine Bestrahlung der paraaortalen Region und 42,5% (n= 125) entschieden sich für eine Chemotherapie. Keine weitere Therapie anzubieten, empfahlen 0,6% (n= 2) der Kliniken. Lediglich in der Antwortoption Chemotherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kliniktypen (p= 0,016).

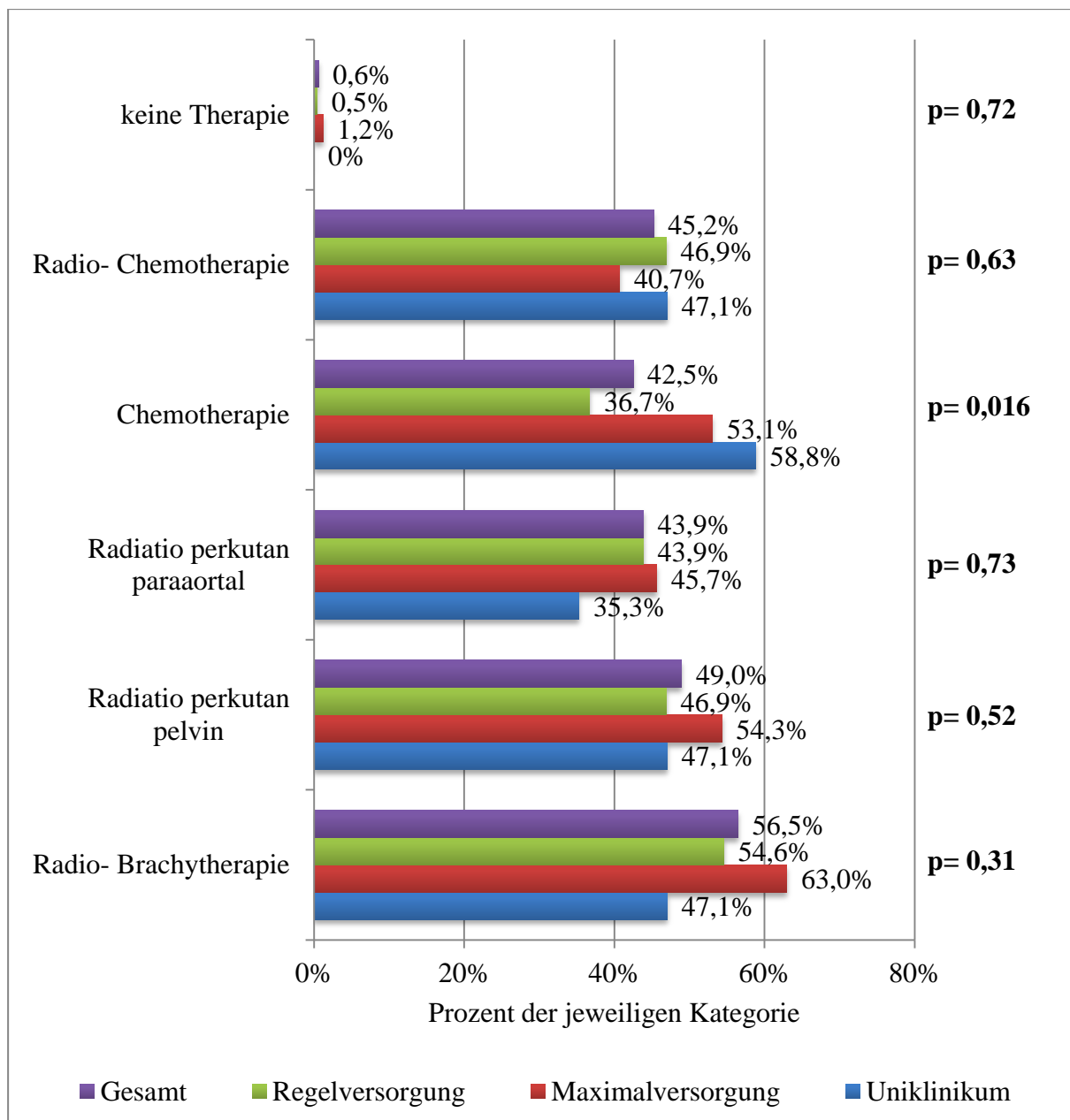
In der Aufschlüsselung in die verschiedenen Klinikklassen zeigte sich eine unterschiedliche Bewertung der jeweiligen Therapieoptionen.

58,8% (n= 10) der Universitätskliniken präferierten für die Therapie dieses Erkrankungsstadiums eine Chemotherapie. Eine Radio-Brachytherapie, eine externe Beckenbestrahlung und eine kombinierte Radiochemotherapie wurden von jeweils 47,1% (n= 8) der Universitätskliniken als Behandlungsmodalität gewählt. Die externe Bestrahlung der paraaortalen Region wurde mit 35,3% (n= 6) am seltensten ausgewählt. Alle Universitätskliniken sahen in dieser Erkrankungssituation die Notwendigkeit einer weiteren Therapie.

Eine andere prozentuale Verteilung zeigte die Auswahl der Krankenhäuser mit Maximalversorgung. Hier war die am häufigsten gewählte Behandlungsoption mit 63,0% (n= 51) die Radio-Brachytherapie, 54,3% (n= 44) stimmten in diesem Kliniktyp für eine externe Beckenbestrahlung, 53,1% (n= 43) für die Durchführung eine Chemotherapie. Eine Bestrahlung des paraaortalen Bereiches empfahlen 45,7% (n= 37) und für eine Radiochemotherapie entschieden sich 40,7% (n= 33). In 1,2% (n= 1) der Krankenhäuser der Maximalversorgung wurde die Option keiner adjuvanten Therapie gewählt.

Ähnlich der Behandlungspräferenz in den Kliniken der Maximalversorgung, zeigte sich in Krankenhäusern der Regelversorgung die Option einer Radio-Brachytherapie mit 54,6% (n= 107) als die am häufigsten gewählte Therapiemöglichkeit. Die Durchführung einer externen Beckenbestrahlung wurde, wie auch die Durchführung einer Radiochemotherapie, mit jeweils 46,9% (n= 92) vor der externen Bestrahlung des paraaortalen Feldes, 43,9% (n= 86), und einer alleinigen Chemotherapie, 36,7% (n= 72), zur Therapie empfohlen. Lediglich 0,5% (n= 1) entschieden sich grundsätzlich gegen eine Therapie (Abbildung 41).

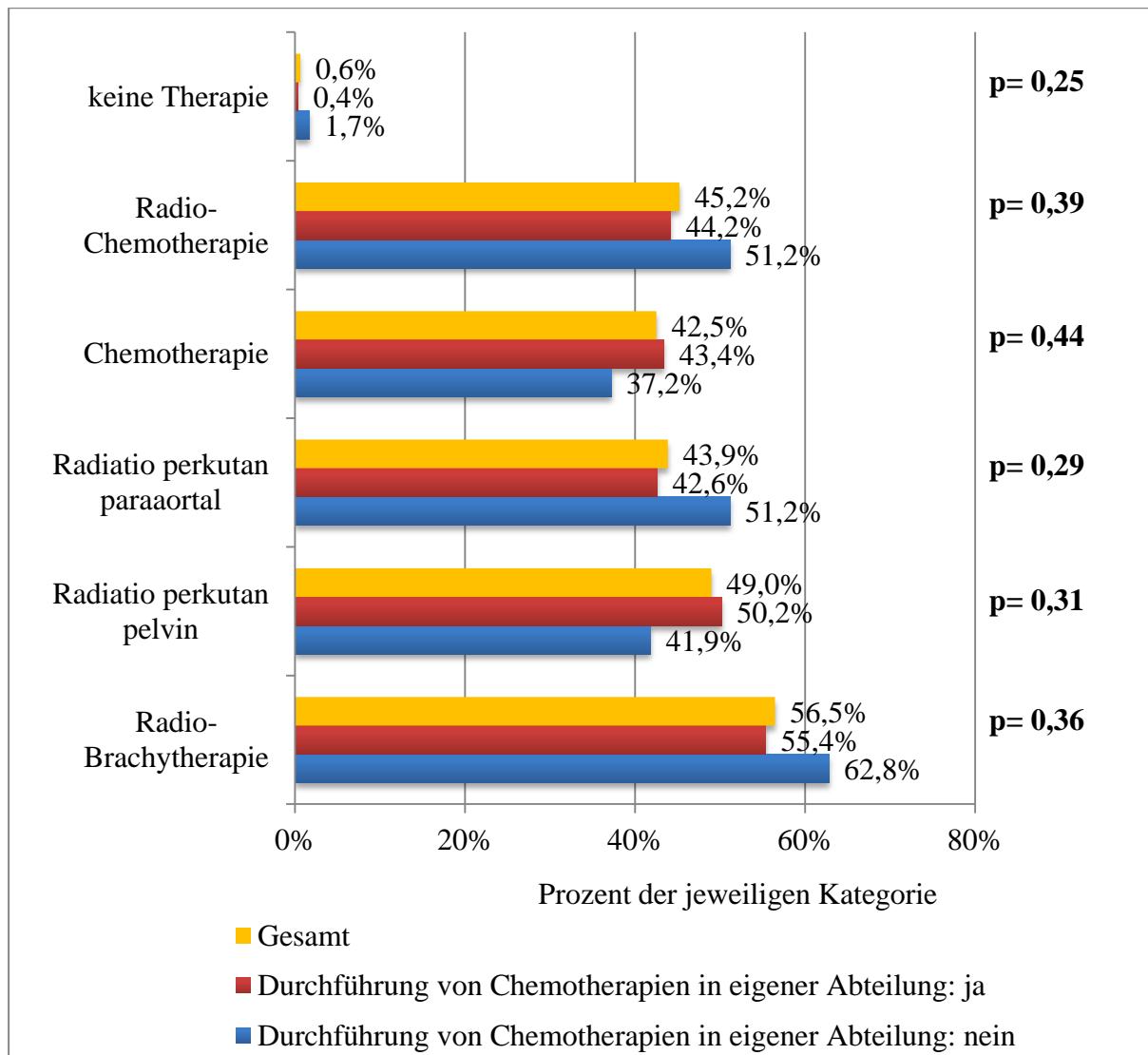
Es zeigte sich, gerade im Hinblick auf die Durchführung einer systemischen Chemotherapie, in der im FIGO-Stadium III und IV und positivem Nodalstatus schon fortgeschrittenen Erkrankungssituation, ein deutlicher Unterschied zwischen den differenten Kliniktypen: Stellt diese Therapie in Kliniken des universitären Bereiches die am häufigsten gewählte Option dar, wurde eine Chemotherapie in Kliniken der Regelversorgung hingegen am seltensten gewählt.



**Abbildung 41:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten)

In der Untersuchung der Antworten hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ zeigte sich tendenziell ein Unterschied in folgenden Therapiemöglichkeiten: In der Klinikategorie A ist das Verhältnis zwischen Befürwortern und Gegnern einer externen Beckenbestrahlung ausgeglichen: 50,2% (n= 126) für, und 49,8% (n= 125) gegen diese Therapie, wohingegen in Kliniken der Kategorie B mit 41,9% (n= 18) eher gegen dieses therapeutische Vorgehen gestimmt wurde.

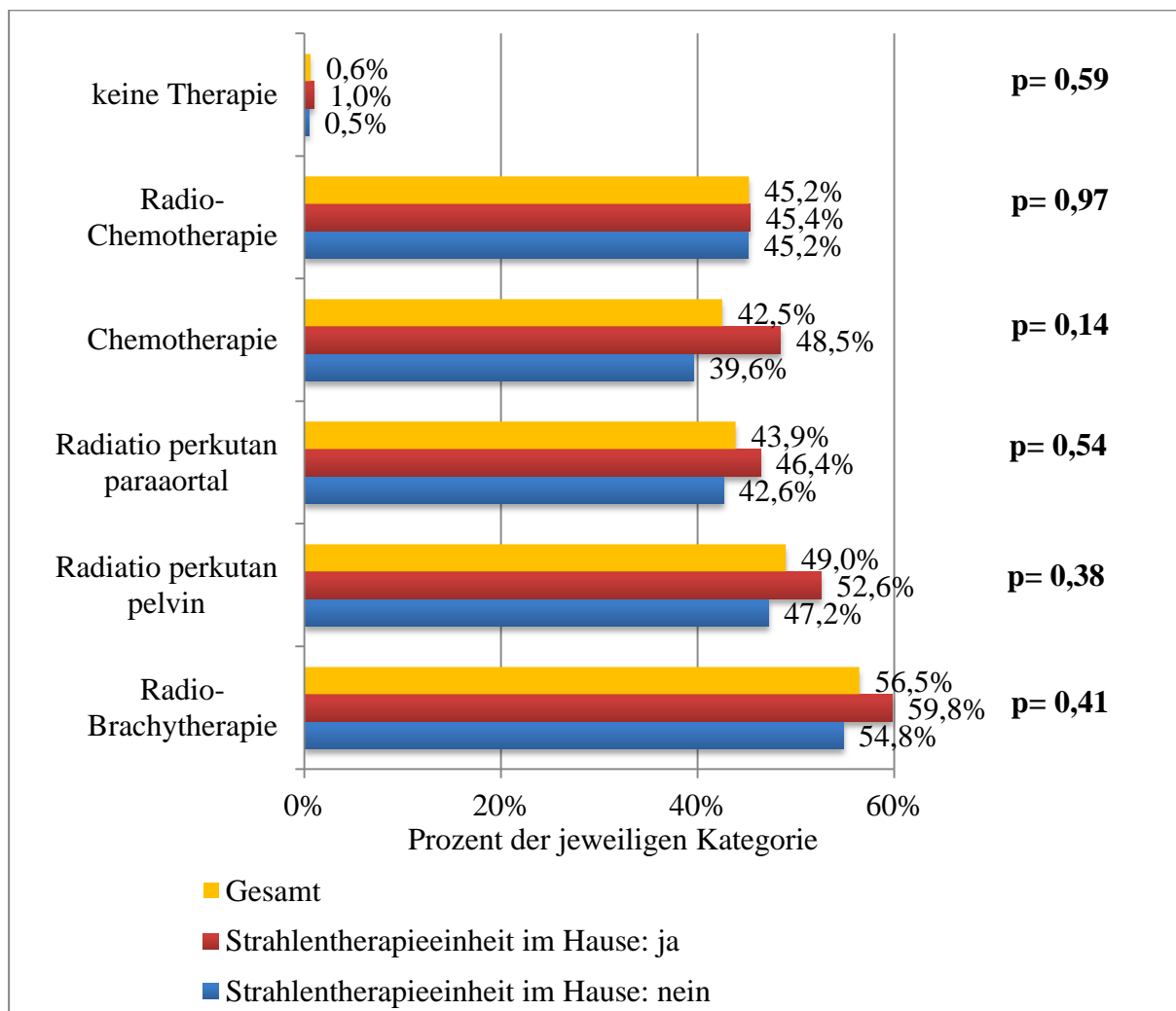
Eine externe paraaortale Bestrahlung fand in Kliniken vom Typ A mit 42,6% (n= 107) Zustimmung, im Kliniktyp B mit 51,2% (n= 22). Zur Durchführung einer Chemotherapie entschieden sich 43,4% (n= 109) in der Kategorie A und 37,2% (n= 16) in der Kategorie B (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

In den Antworten ließ sich, bezogen auf das Unterscheidungsmerkmal „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“, zwischen den beiden Kategorien lediglich tendenziell ein Unterschied für die Indikation einer Chemotherapie nachweisen: In Typ C- Kliniken wurde diese zu 48,5 % (n= 47) gestellt, in Typ D- Kliniken zu 39,6% (n= 78).

Keine relevanten Differenzen zeigten sich in den übrigen Antworten (Abbildung 43).



**Abbildung 43:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

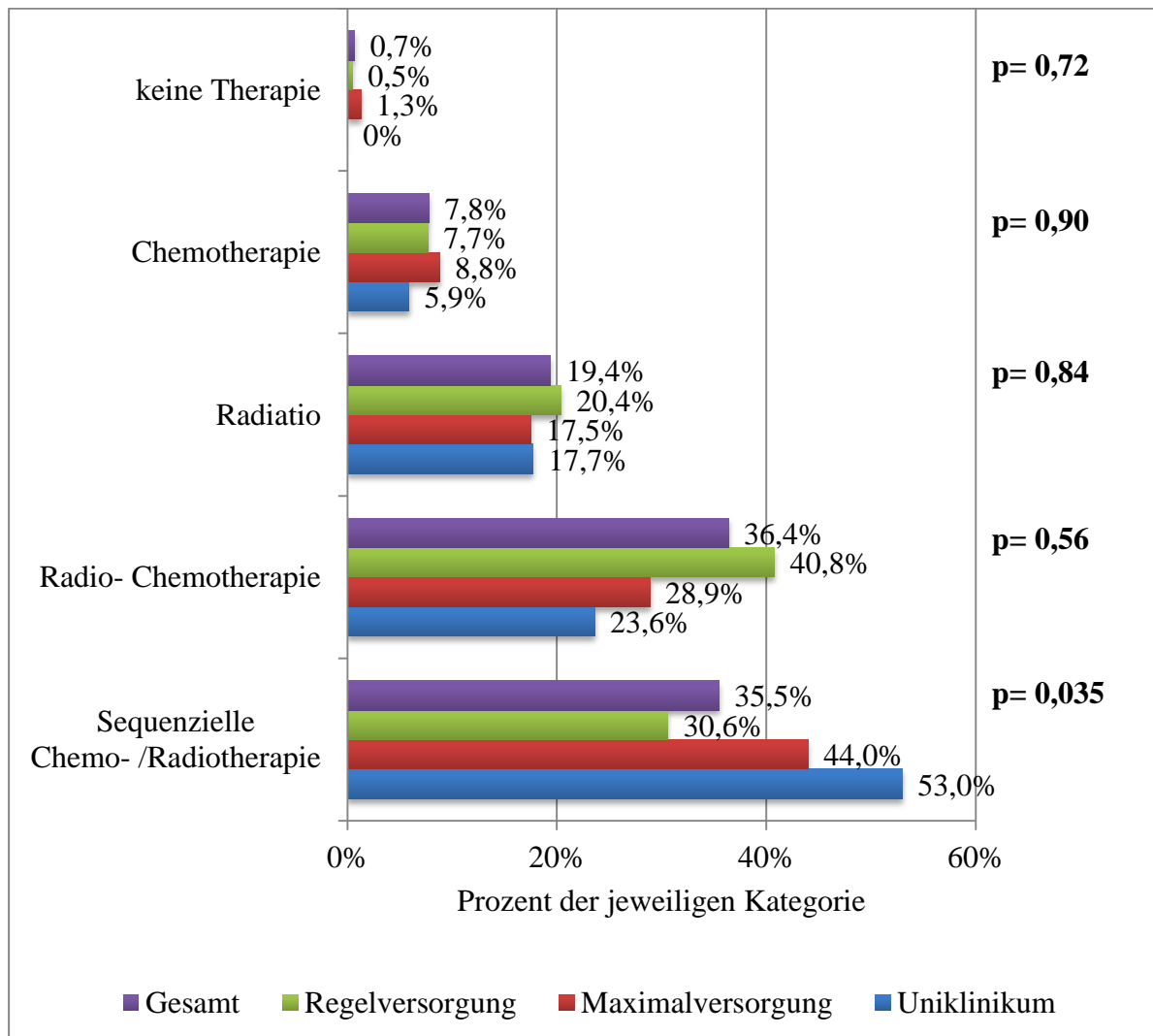
#### 4.3.2.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Bei der Auswertung der auch zur Beantwortung dieser Frage möglichen Antwortkombinationen zeigte sich, dass mit nur geringer Differenz die meisten der teilnehmenden Kliniken für die Durchführung einer Radio- Chemotherapie stimmten.

Mit nur wenigen Prozenten Unterschied, als zweithäufigste Therapiestrategie, wurde die sequenzielle Radio- Chemotherapie gewählt. In diesen beiden Kategorien zeigten sich auch die deutlichsten Unterschiede zwischen den Versorgungsstufen der Kliniken.

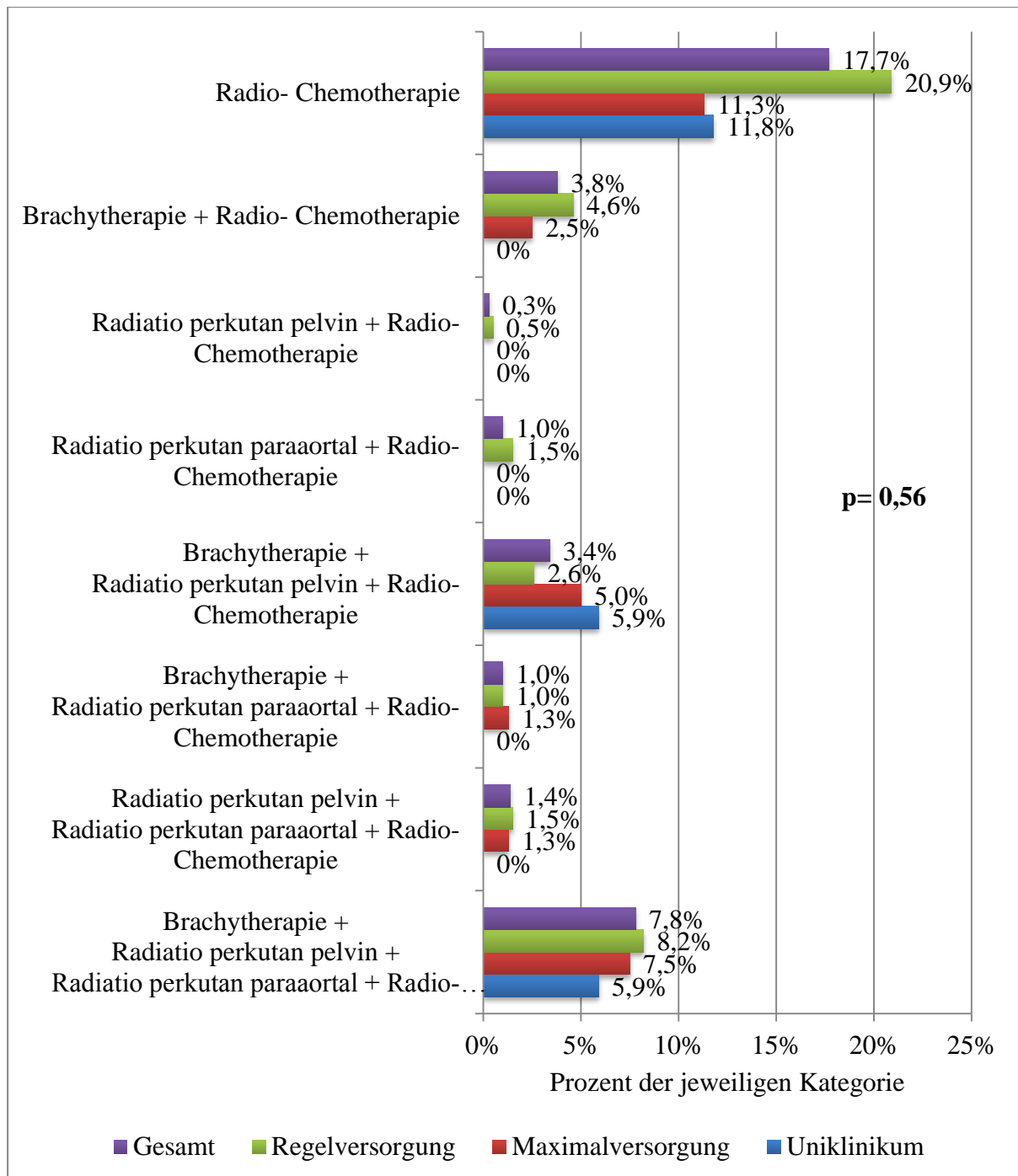
Wurde die Indikation zur simultanen Radio- Chemotherapie in Kliniken der Regelversorgung zu 40% (n= 80) am häufigsten gestellt, erfolgte diese in Universitätskliniken nur zu 23% (n= 4).

Die größten Befürworter einer sequenziellen Chemo- und Radiotherapie fanden sich in Kliniken des universitären Bereichs, mit 53% (n= 9), wohingegen in Kliniken der Regelversorgung nur 30% (n= 60) für die Durchführung dieser Therapiestrategie stimmten (Abbildung 44).



**Abbildung 44:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen)

In der Aufschlüsselung der Therapiekategorie der simultanen Radio- Chemotherapie zeigte sich, dass von den meisten Teilnehmern die diese Antwortkategorie wählten, keine weitere Differenzierung der Bestrahlungsform aufgeführt wurde. Hierbei standen Kliniken der Regelversorgung mit über 21% (n= 41) im Vordergrund. Kliniken der Maximalversorgung oder des universitären Bereiches gaben diese Antwort zu je etwa 11% (n= 2 bzw. n= 9), (Abbildung 45).

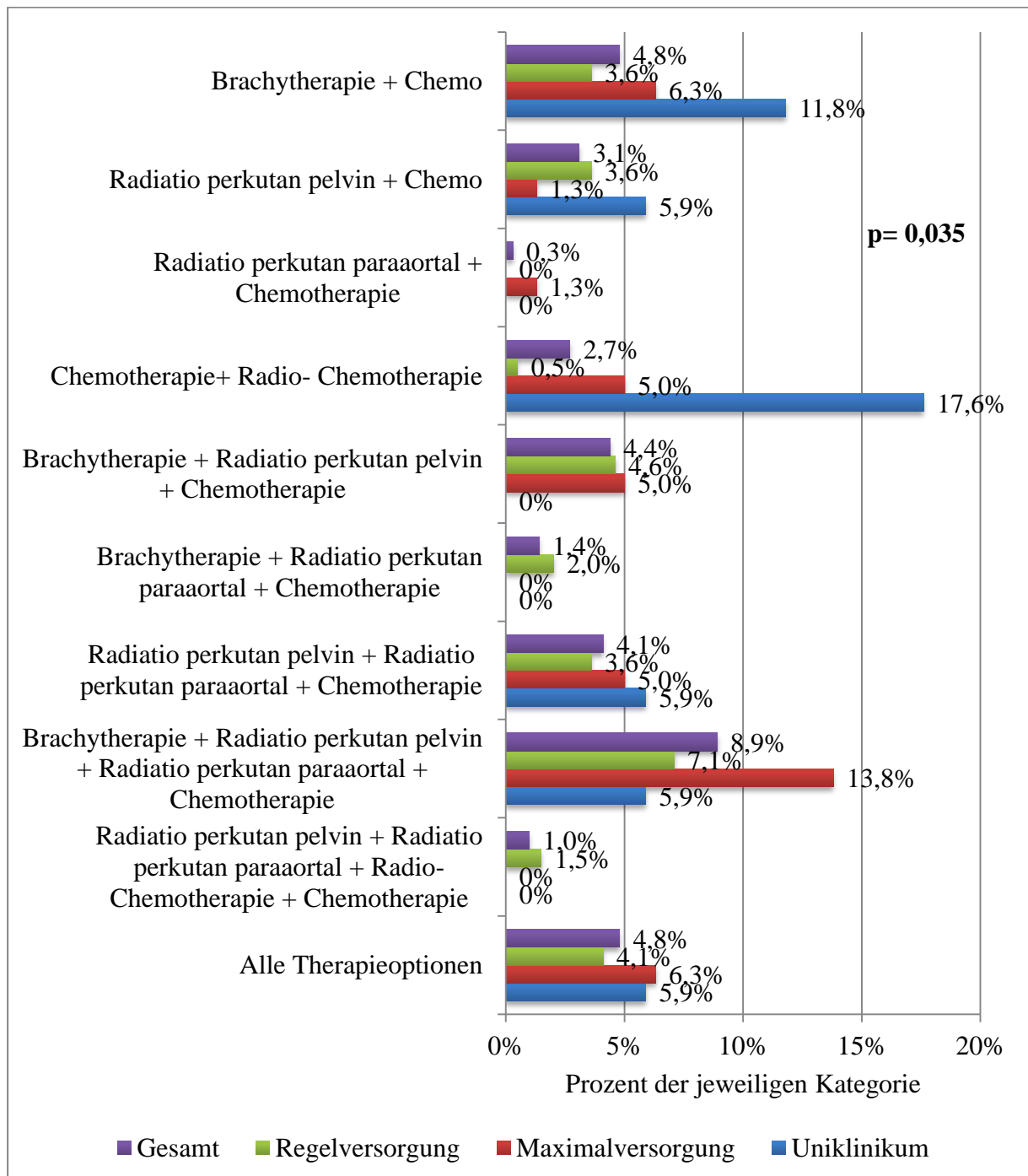


**Abbildung 45:** Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen)

In der Unterteilung der am zweit häufigsten gewählten Kategorie, der sequenziellen Radio- Chemotherapie, wurde die kombinierte Bestrahlung mittels vaginaler Brachytherapie, externer Becken- und paraaortaler Bestrahlung, in Verbindung mit einer Chemotherapie, am häufigsten gewählt (8,9%; n= 26). In Kliniken der Maximalversorgung fand diese Option die meiste Zustimmung (13,8 %; n= 11).



In Universitätskliniken wurde die Chemotherapie in Verbindung mit einer Radio-Chemotherapie öfter gewählt (17,6%; n= 3), als in den beiden anderen Krankenhausversorgungsstufen (5%; n= 4 bzw. 0,5%; n= 1). Bei dieser Antwortkombination wurde die Art der Bestrahlung nicht genauer unterschieden. Ebenso wählten Teilnehmer aus Universitätskliniken die Kombination von vaginaler Brachytherapie und Chemotherapie deutlich häufiger (11,8%; n= 2), als Teilnehmer der beiden anderen Klinikategorien (6,3%; n= 5 bzw. 3,6%; n= 7) (Abbildung 46). Dieser Unterschied erwies sich mit  $p= 0,035$  als signifikant.



**Abbildung 46:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen)

Die weitere Unterteilung der Kategorie Radiotherapie ergab eine Präferenz für die Kombination aller angebotenen Bestrahlungsarten. Deutliche Differenzen bezüglich der Versorgungsstufen der Kliniken waren innerhalb der Antworten zu dieser Kategorie nicht nachweisbar (Abbildung 47).

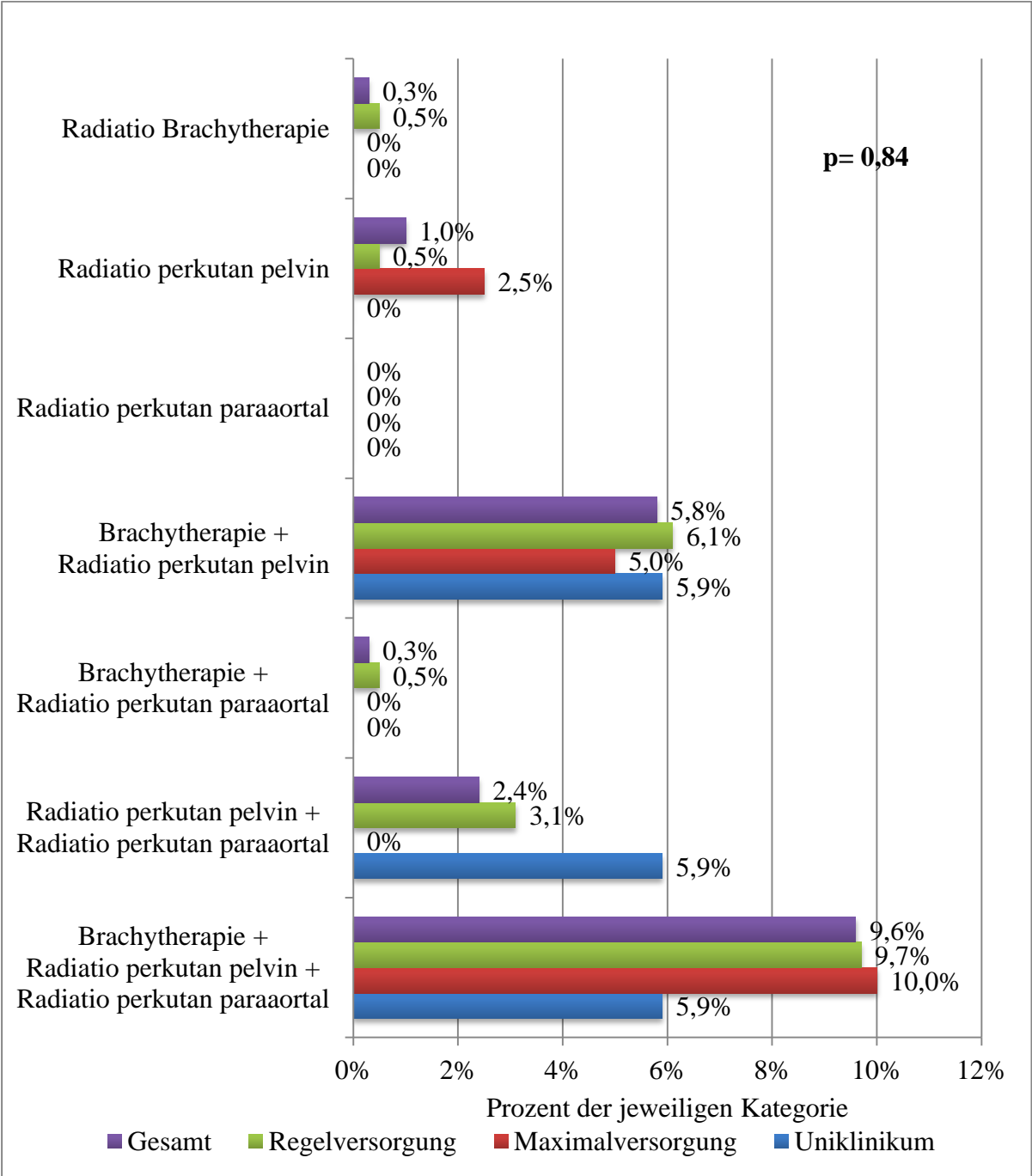
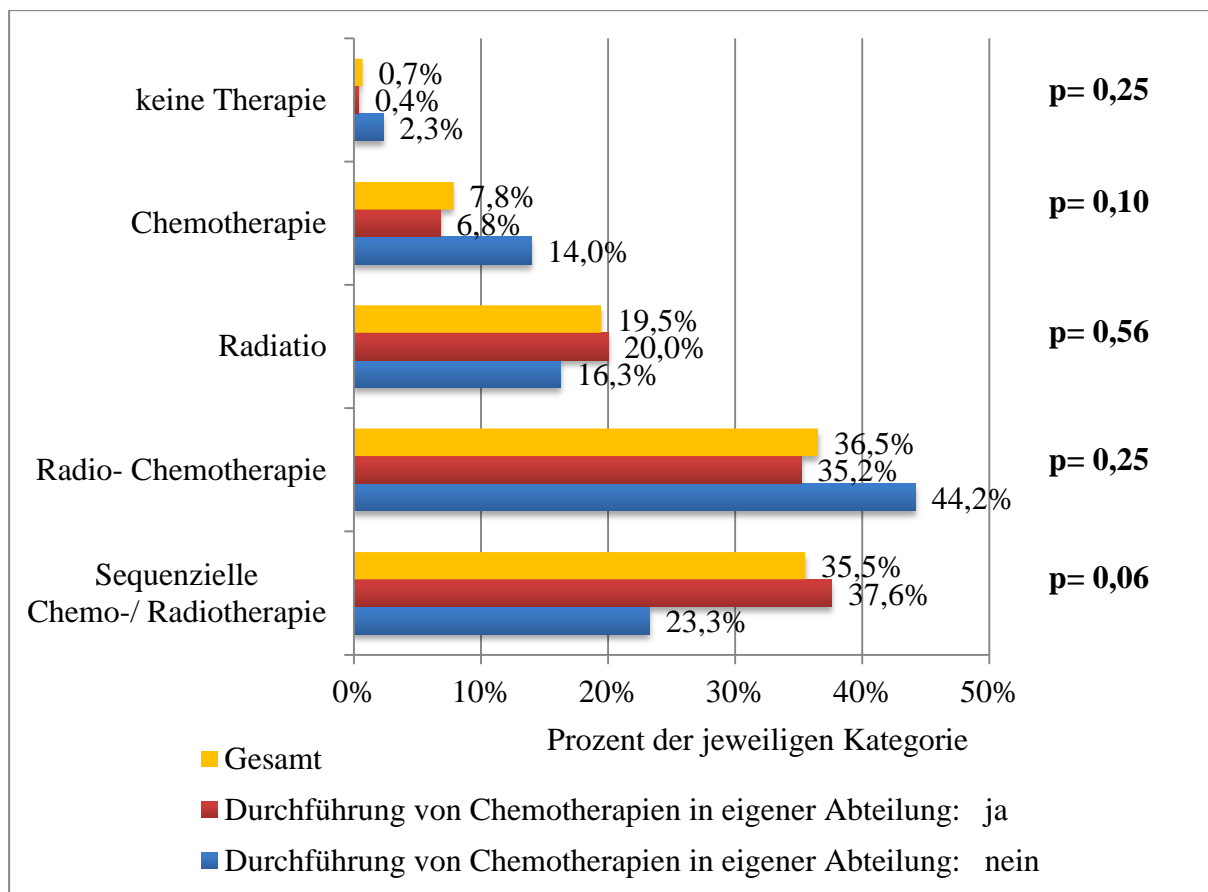


Abbildung 47: Radiotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen)

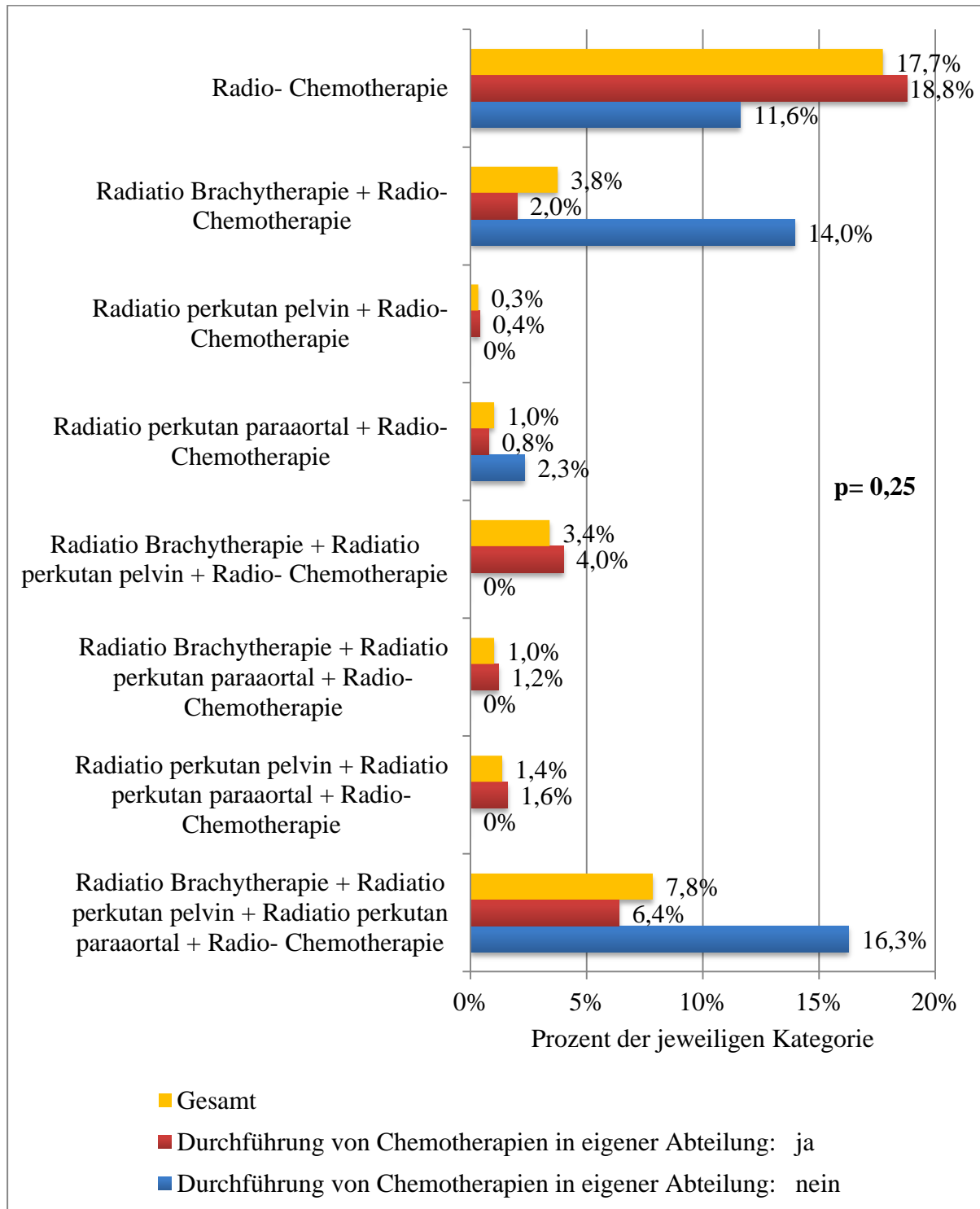


**Abbildung 48:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

In der Zuteilung der Antworten in Kliniken mit und ohne die Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien in eigener Einrichtung, zeigten sich die deutlichsten Unterschiede in den Kategorien der Radio- Chemotherapie und der sequenziellen Chemo- Radiotherapie (Abbildung 48). Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als signifikant:  $p = 0,25$  bzw.  $p = 0,06$ .

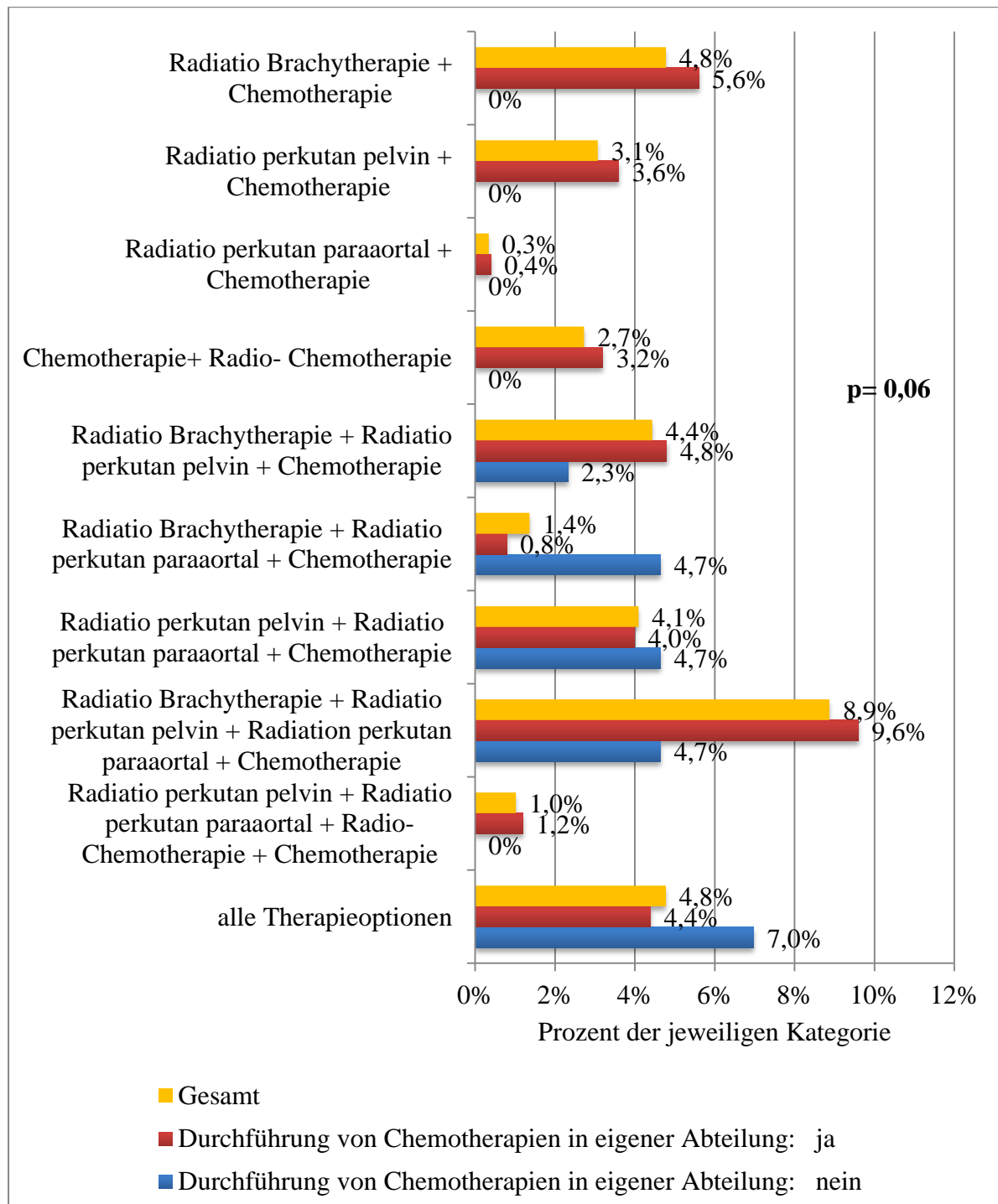
Die Untergliederung der Kategorie Radio- Chemotherapie (Abbildung 49) zeigte, dass dieser Unterschied hauptsächlich durch drei Antwortkombinationen zustande kam. Kliniken ohne die Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien in der eigenen Einrichtung (B-Kliniken) indizierten am häufigsten die Kombination aller Bestrahlungsarten mit einer simultanen Radio- Chemotherapie. Der Unterschied zu Kliniken mit der Möglichkeit zur Chemotherapieapplikation im eigenen Hause (A-Kliniken) betrug hier fast 10%. Die größte Differenz, 12%, zwischen beiden Kliniktypen gab es in der Antwortkombination „vaginale Brachytherapie mit simultaner Radio- Chemotherapie“.

Die Antwortmöglichkeit „Radio- Chemotherapie“, ohne weitere Differenzierung, wurde von A-Kliniken am häufigsten gewählt, hier betrug die Differenz zu B-Kliniken 7%.



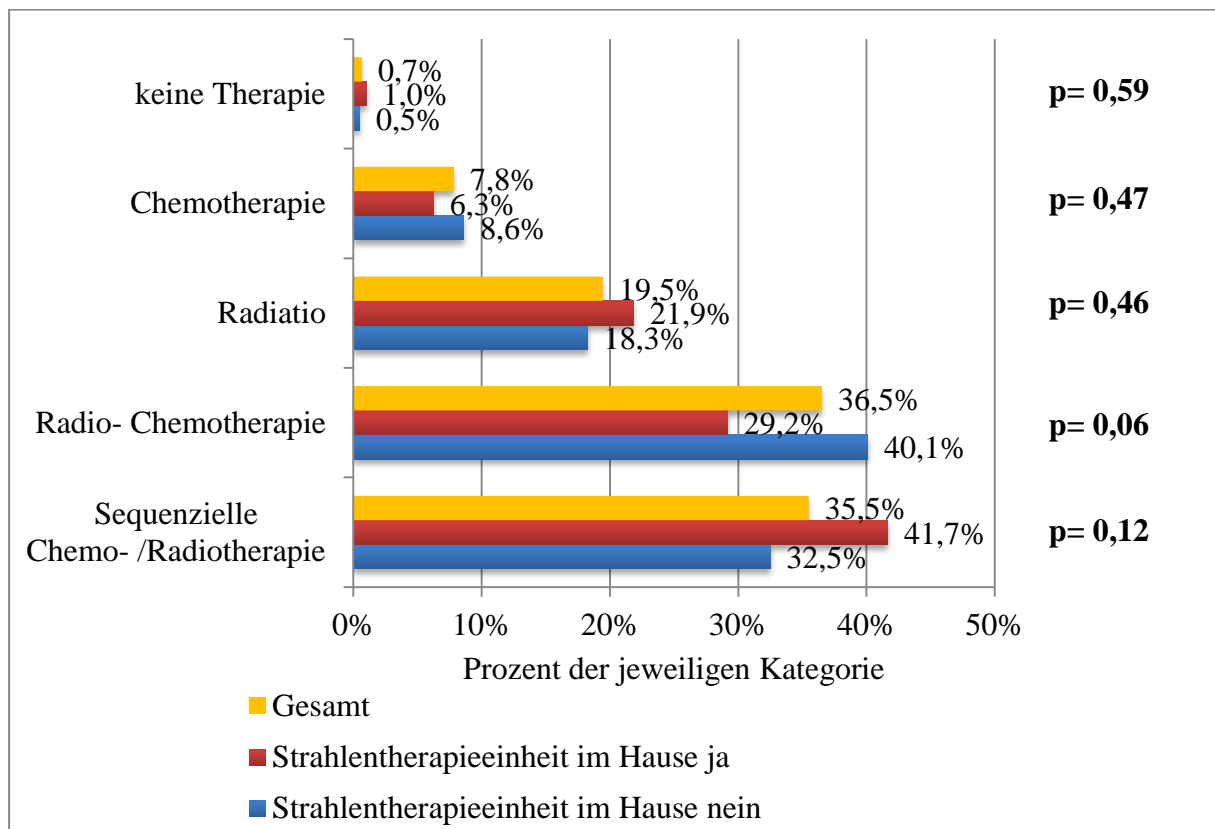
**Abbildung 49:** Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

In der Kategorie sequenzielle Radio- Chemotherapie rührte der Unterschied zwischen beiden Kliniktypen eher in kleinen prozentualen Unterschieden der Gesamtheit der Antwortkombinationen her, als dass es bei bestimmten Kombinationen zu sehr ausgeprägten Unterschieden gekommen war (Abbildung 50).



**Abbildung 50:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

Auch in der Auswertung der Antworten hinsichtlich des Merkmals „Strahlentherapieeinheit im Hause“ zeigten sich Unterschiede, die jedoch nicht Signifikanzniveau erreichten (Abbildung 51).



**Abbildung 51:** Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

### 4.3.3 Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I

*Beim serös-papillären Endometriumkarzinom im Stadium I indizieren Sie welche Therapie?*

*(Mehrfachantwort möglich)*

292 Antworten (92,4%) auf diese Frage konnten in die Auswertung einfließen.

#### 4.3.3.1 Auswertung der Einzelantworten

Die Behandlungsmöglichkeit, die für ein Endometriumkarzinom dieses histologischen Typs im Stadium I am häufigsten gewählt wurde, war mit 57,9% (n= 169) die Durchführung einer Radio-Brachytherapie. Eine externe Bestrahlung des Beckens wurde mit 38,4% (n= 112) an zweiter Stelle und eine Chemotherapie mit 37,3% (n= 109) an dritter Stelle empfohlen. Eine kombinierte Radiochemotherapie war nur für 20,9% (n= 61) der Befragten eine Therapieoption.

Keine Indikation für eine weitere Therapie sahen 6,3% (n= 20) der Krankenhäuser.

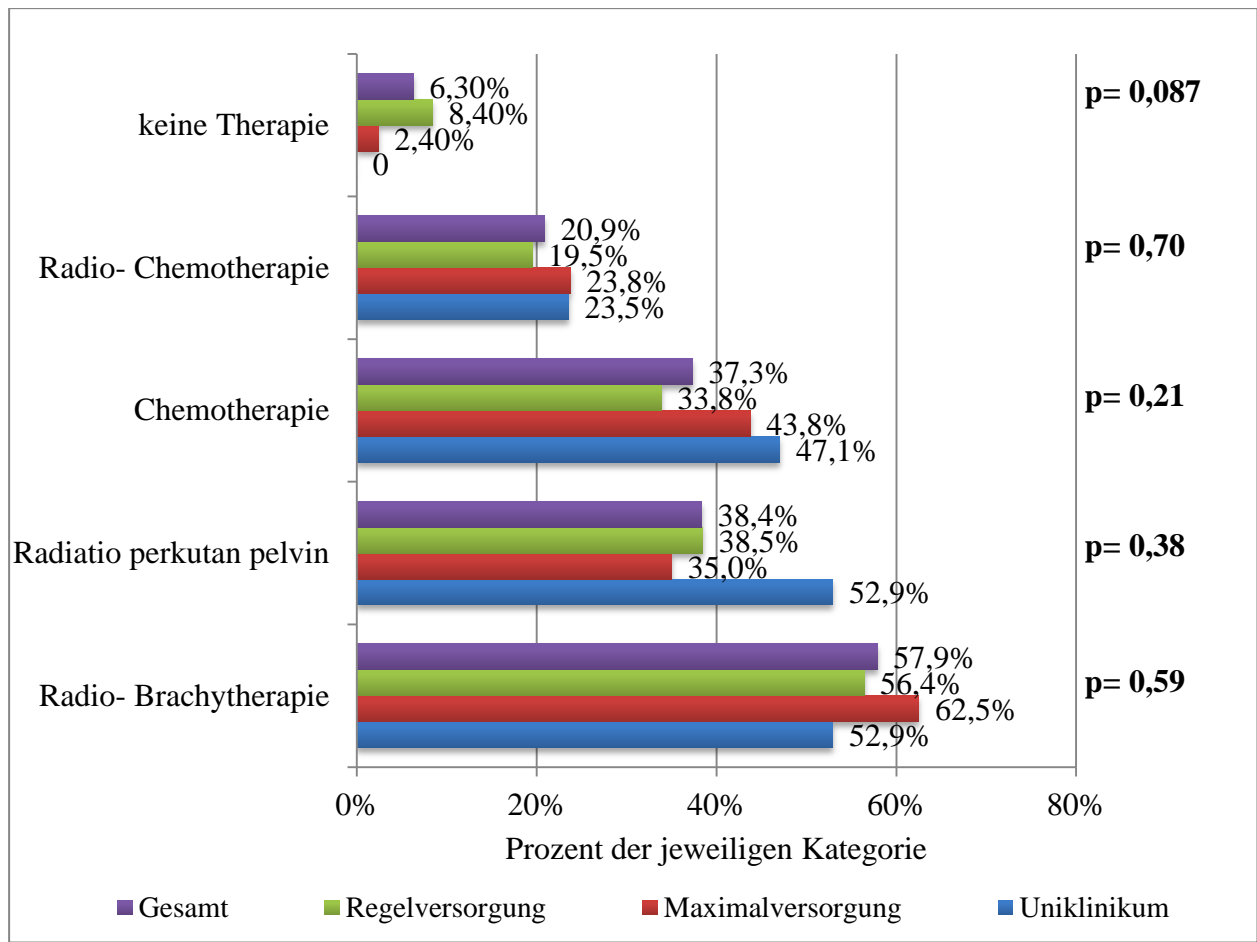
In der Betrachtung der Antworten der drei Versorgungsstufen der Kliniken (Abbildung 52), zeigte sich in den Universitätskliniken mit je 52,9% (n= 9) eine gleiche prozentuale Häufigkeit für die Durchführung einer Radio-Brachytherapie, wie für die Durchführung einer externen Beckenbestrahlung.

Die Chemotherapieapplikation war in 47,1% (n= 8) der Universitätskliniken eine Therapiemöglichkeit, wohingegen eine Radiochemotherapie mit nur 23,5% (n= 4) eine seltener gewählte Behandlung darstellte. In keiner Universitätsklinik wurde die Option gewählt, keine weitere Therapie durchzuführen.

Die Radio-Brachytherapie war mit 62,5% (n= 50) in Kliniken der Maximalversorgung die am häufigsten gewählte Therapieoption. An zweiter Stelle wurde in Kliniken dieses Typs die Durchführung einer Chemotherapie mit 43,8% (n=35) empfohlen, vor der externen Beckenbestrahlung, die mit 35,0% (n=28) gewählt wurde. Auch hier war die Durchführung einer Radiochemotherapie mit 23,8% (n= 19) eine selten gewählte Behandlungsmodalität. Zur Durchführung keiner adjuvanten Behandlung entschieden sich 2,5% (n= 2).

Auch in den Krankenhäusern der Regelversorgung stellte die Radiochemotherapie mit 19,5% (n= 38) das Schlusslicht der Behandlungsmöglichkeiten des serös-papillären Endometriumkarzinoms im Stadium I dar. Wie in den Kliniken der höheren Versorgungsstufen war die Empfehlung zur Durchführung einer Radio-Brachytherapie in den Krankenhäusern dieses Versorgungstyps die Antwortmöglichkeit mit der größten Prozentzahl, 56,4% (n= 110).

Des Weiteren entfielen 38,5% (n= 75) der Antworten auf die Empfehlung zur externen Beckenbestrahlung und 33,8% (n= 66) auf die Applikation einer Chemotherapie. Immerhin sahen 9,2% (n= 18) keine Indikation für eine weitergehende Behandlung.



**Abbildung 52:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Einzelantworten)

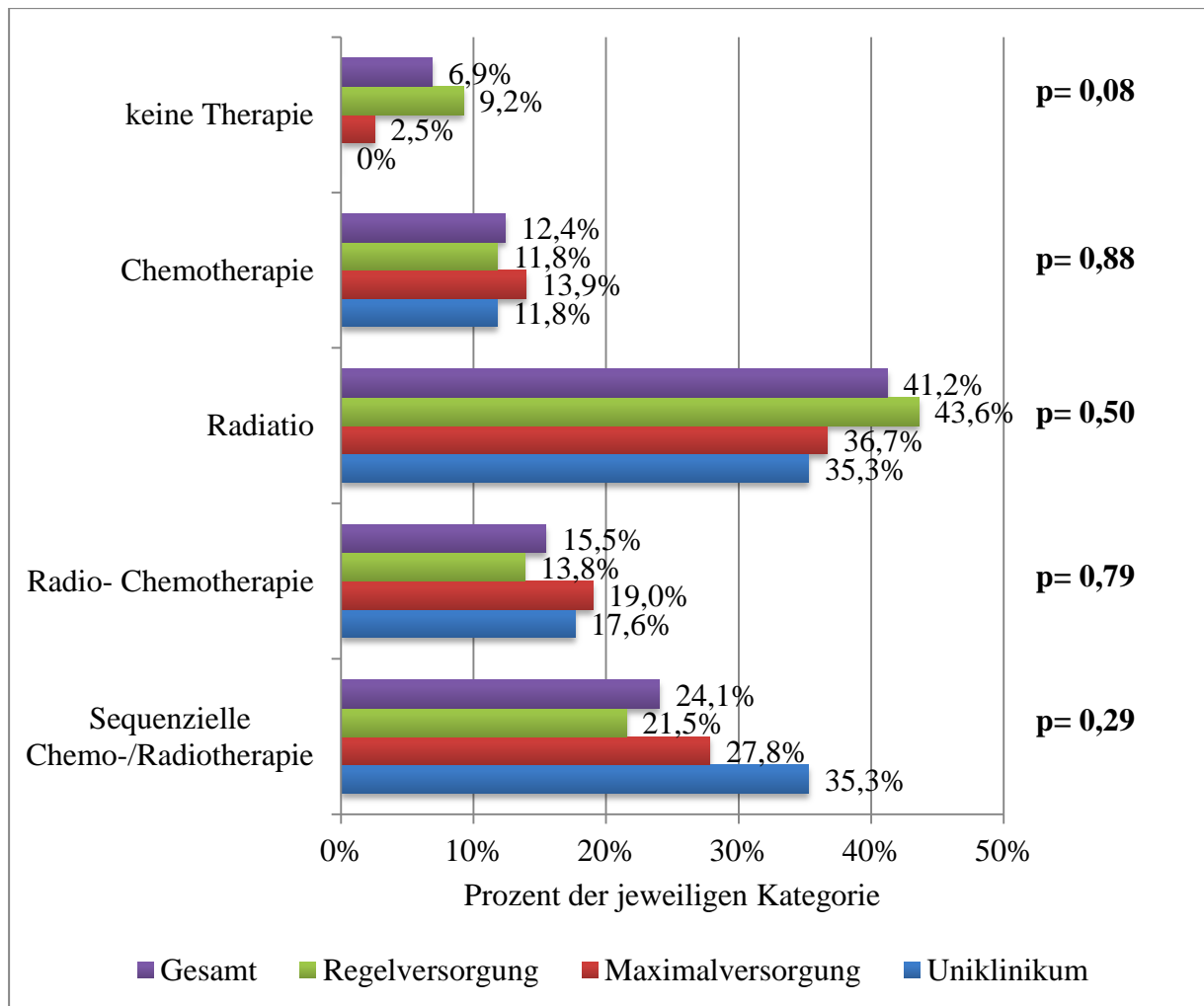
Hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ und des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Klinikategorien.

#### 4.3.3.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Als häufigste Therapiekategorie für Patientinnen mit serös-papillärem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I wurde die Durchführung einer Strahlentherapie gewählt, vor der Therapie mit einer sequenziellen Radio- Chemotherapie (Abbildung 53).

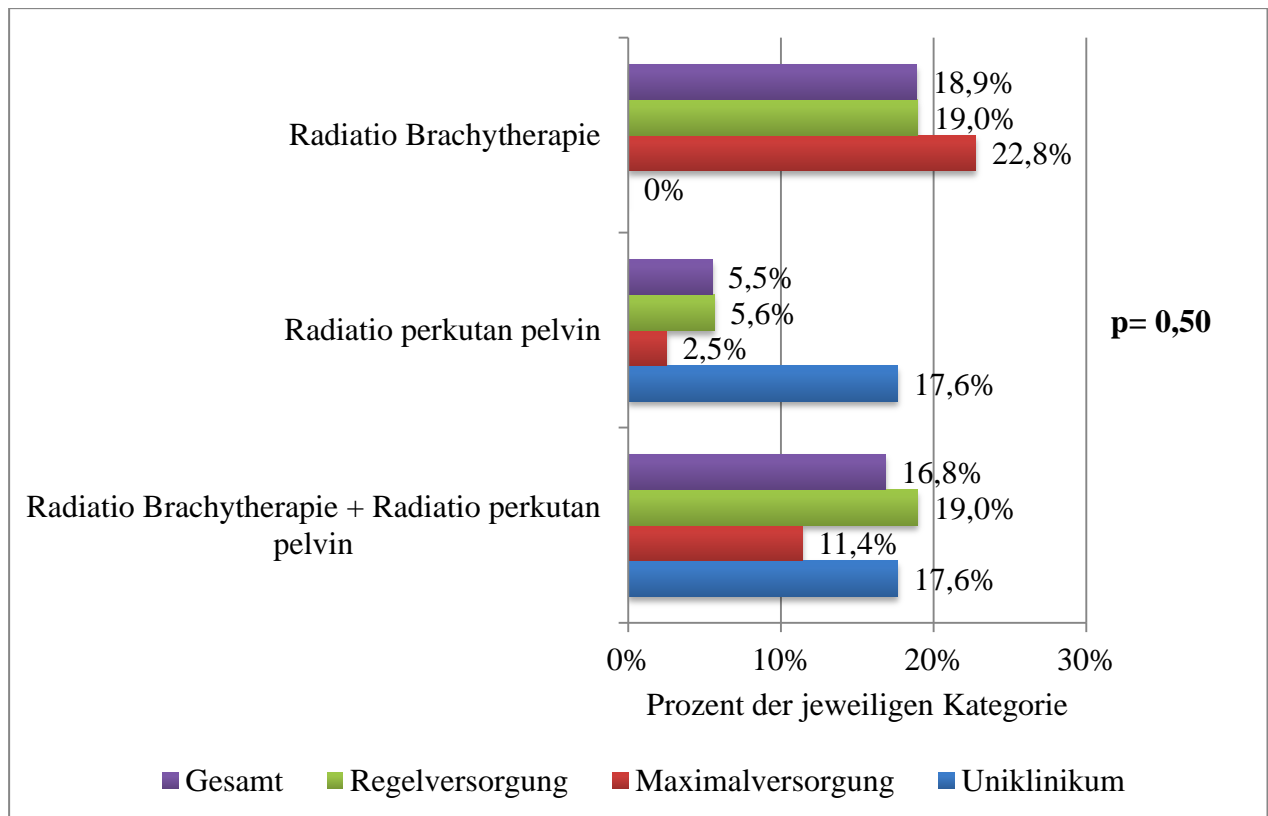
Der deutlichste Unterschied der Antworten der drei Versorgungsstufen der Kliniken zeigte sich mit fast 14% Unterschied im sequenziellen Therapiemodell zwischen Kliniken der Regelversorgung (21%, n = 42) und Universitätskliniken (35%, n = 6). Diese Differenz erwies sich jedoch als nicht signifikant: p = 0,29.





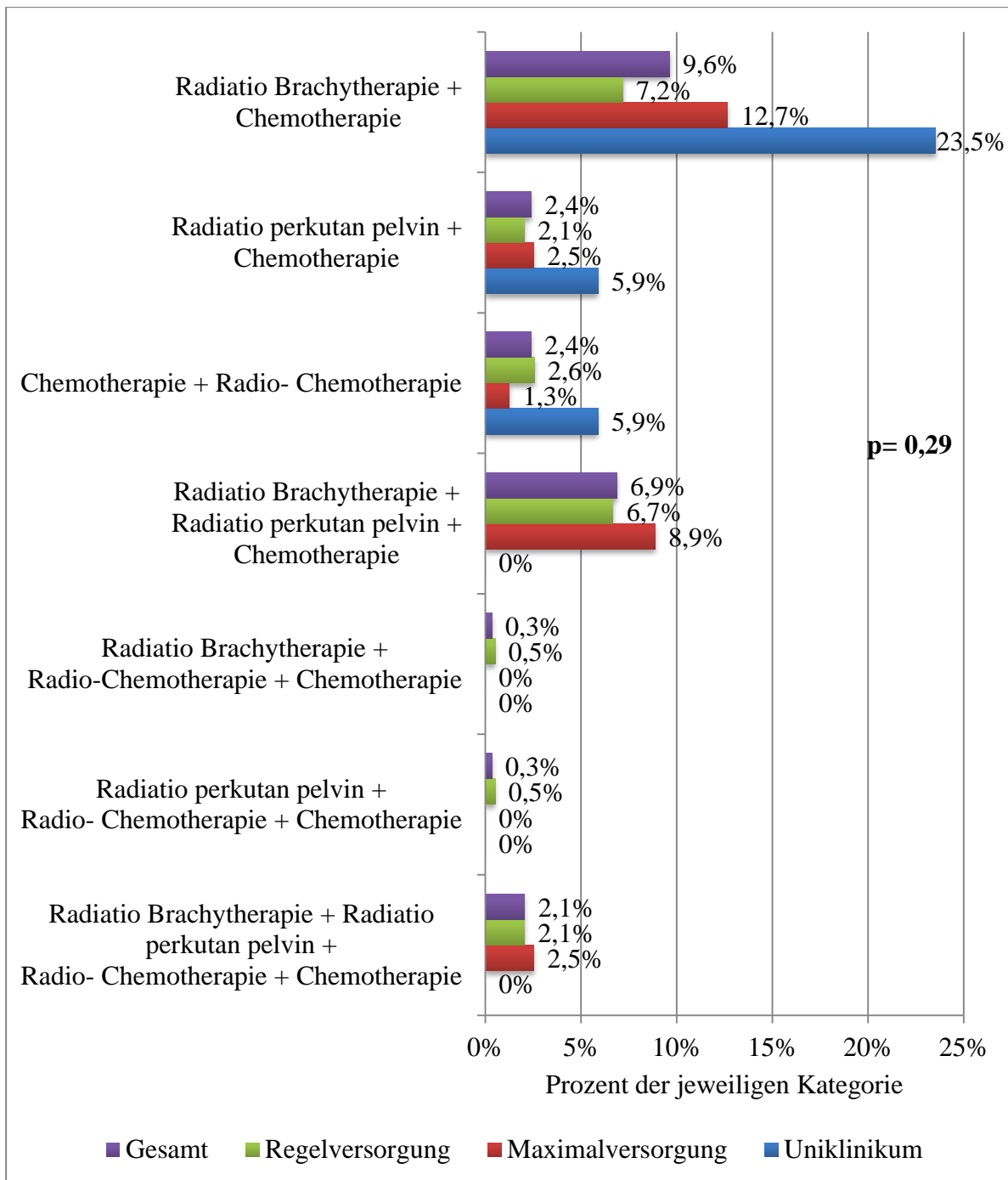
**Abbildung 53:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen)

In der Untersuchung der am häufigsten gewählten Antwortkategorie, der Radiotherapie, zeigte sich in allen der drei möglichen Kombinationen ein Unterschied zwischen den jeweiligen Kliniktypen, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant,  $p = 0,50$  (Abbildung 54).



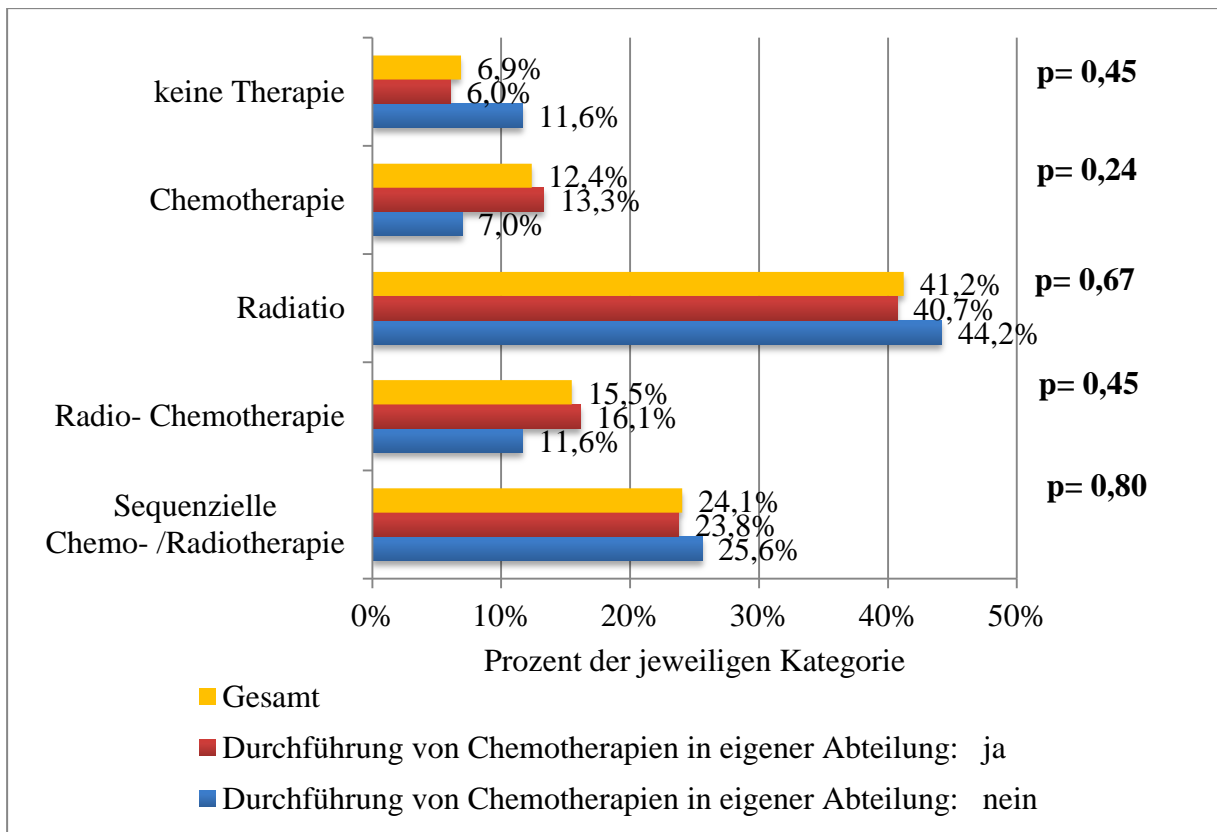
**Abbildung 54:** Radiotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen)

Die Analyse der Antworten der Kategorie der sequenziellen Chemo- und Radiotherapie ergab, dass der beobachtete Unterschied hauptsächlich durch die Differenz in der Antwortkombination von vaginaler Brachytherapie und Chemotherapie zustande kam, welche insgesamt am häufigsten in dieser Kategorie gewählt wurde (Abbildung 55). Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant,  $p = 0,29$ .

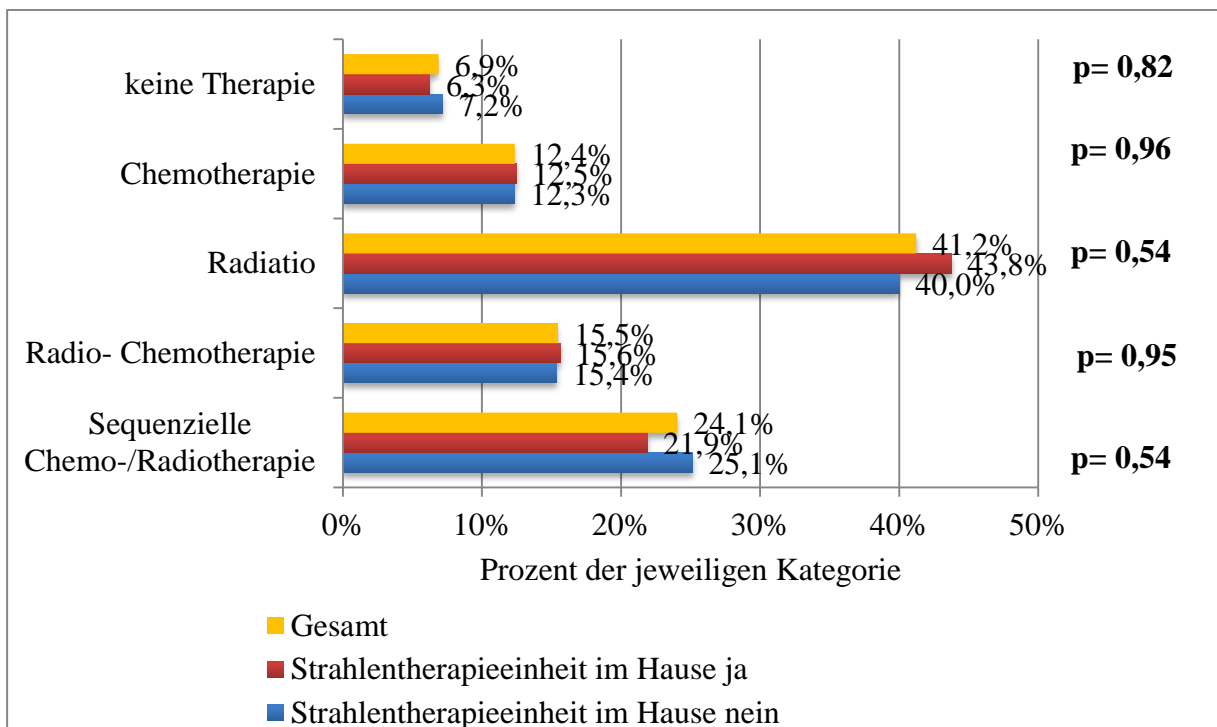


**Abbildung 55:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen)

In den Antworten zu dieser Frage fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Differenzierungsmerkmal „Strahlentherapieeinheit im Hause“, (Abbildung 57) oder „Durchführung von Chemotherapien in der eigenen Einrichtung“, (Abbildung 56).



**Abbildung 56:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie



**Abbildung 57:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

#### 4.3.4 Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III

*Beim serös-papillären Endometriumkarzinom im Stadium III indizieren Sie welche Therapie?*

*(Mehrfachantwort möglich)*

Wie auch bei der vorherigen Frage konnten 292 Antworten (92,4%) zu dieser Frage ausgewertet werden.

##### 4.3.4.1 Auswertung der Einzelantworten

Die Durchführung einer systemischen Chemotherapie empfohlen in dieser Erkrankungssituation 53,4% (n= 156) der befragten Kliniken. Eine kombinierte Radiochemotherapie wurde ebenso häufig wie die externe Bestrahlung des Beckens als therapeutische Möglichkeit gesehen, jeweils mit 44,5% (n= 130). Zur Durchführung einer Radio-Brachytherapie entschieden sich letztlich 42,5% (n= 124). Keine Therapie durchzuführen wurde in 0,6% (n= 2) der Antworten angegeben.

In der Unterteilung in die drei Versorgungsstufen der Krankenhäuser zeigte sich hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Therapiemöglichkeiten eine sehr unterschiedliche Gewichtung (Abbildung 58).

Für die Durchführung einer systemischen Chemotherapie entschieden sich 70,6% (n= 12) der Universitätskliniken. Als zweit häufigste Behandlung wurde mit 41,2% (n= 7) die Durchführung einer Radio-Brachytherapie gewählt, gefolgt von der Indikation zu einer externen Bestrahlung des Beckens mit 35,3% (n= 6). Nur 29,4% (n= 5) votierten für eine kombinierte Radiochemotherapie.

Diese Rangfolge der Therapieoptionen zeigte sich auch in den Antworten der Kliniken der Maximalversorgung, jedoch mit einer unterschiedlichen prozentualen Verteilung.

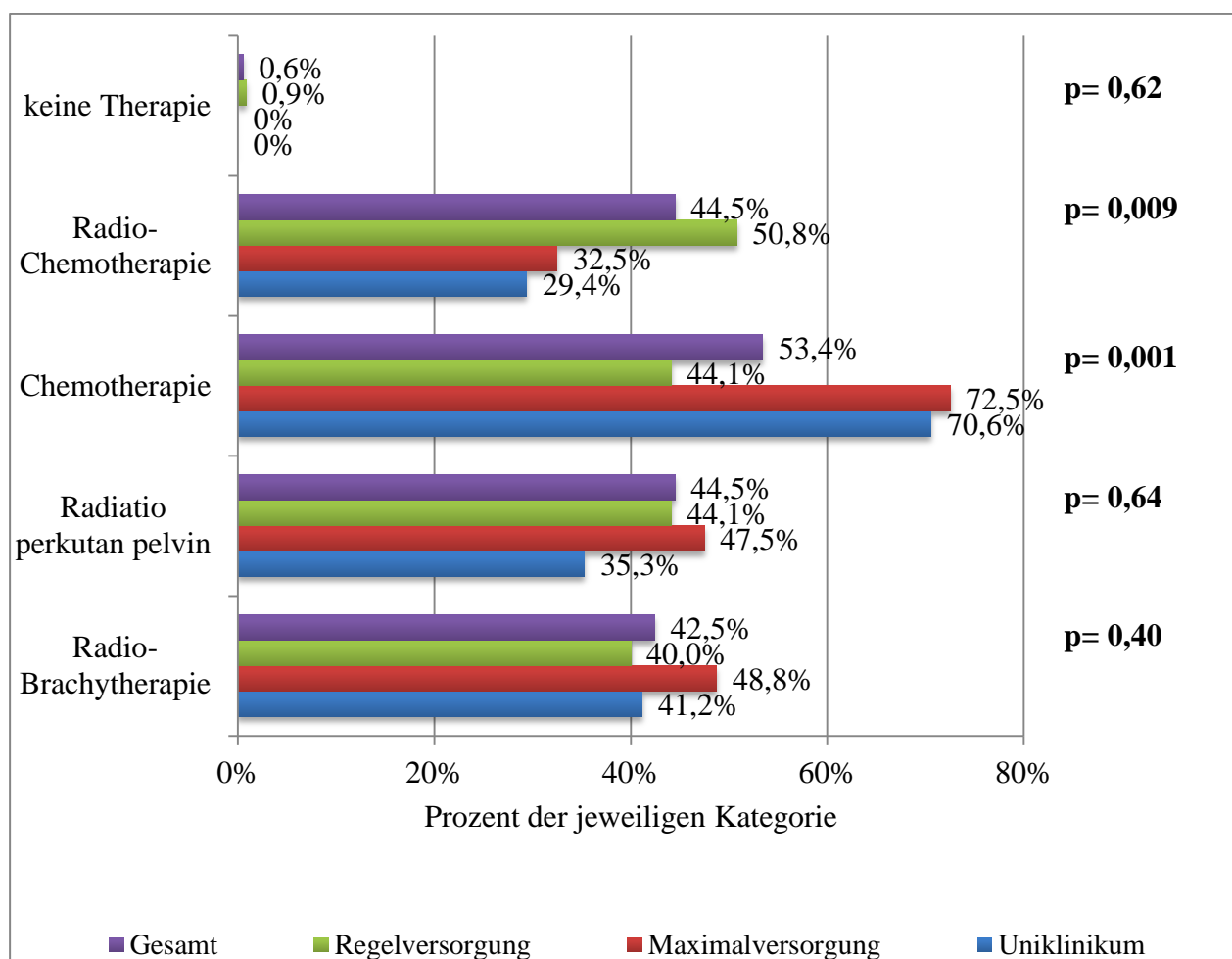
Eine Chemotherapie durchzuführen wurde in 72,5% (n= 58) der Krankenhäuser der Maximalversorgung empfohlen, gefolgt von der Empfehlung zur Radio-Brachytherapie mit 48,8% (n= 39) und zur externen Beckenbestrahlung mit 47,5% (n= 38). Als am seltensten gewählte Therapie wurde mit 32,5% (n= 26) die kombinierte Radiochemotherapie genannt.

Alle befragten Universitätskliniken, wie auch die Kliniken der Maximalversorgung, sahen generell eine Indikation zur Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III.

In Krankenhäusern der Regelversorgung entschieden sich 0,9% (n= 2) der Befragten, keine weitere Therapie durchzuführen.

Eine Radiochemotherapie wurde in 50,8% (n= 99) der Krankenhäuser der Regelversorgung indiziert. Jeweils mit 44,1% (n= 86) folgten die Empfehlungen zur Durchführung einer perkutanen Beckenbestrahlung und zur Durchführung einer Chemotherapie, für eine Radio-Brachytherapie entschieden sich 40,0% (n= 78) der Befragten.

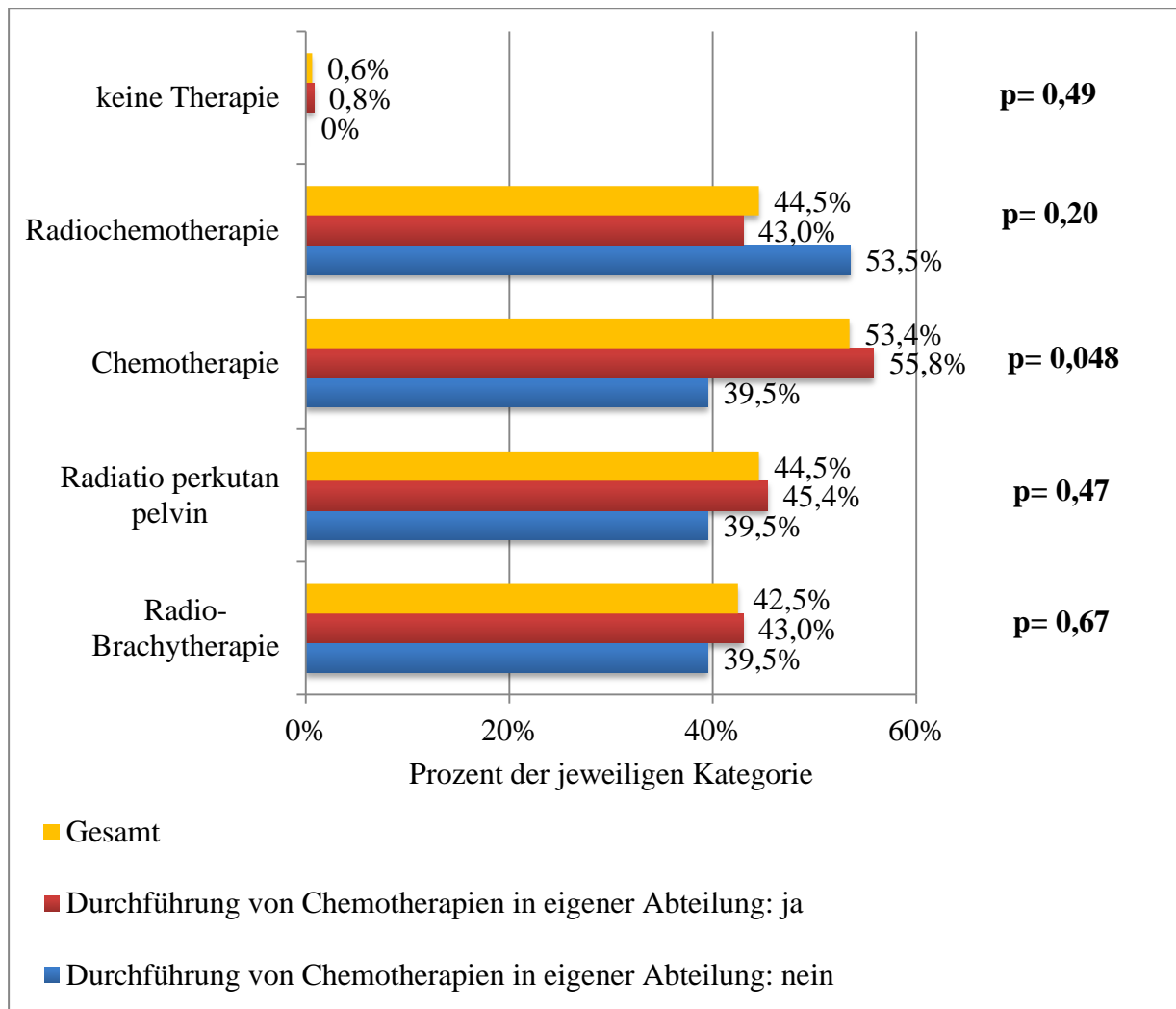
Signifikante Unterschiede zwischen den drei Kliniktypen zeigten sich in den Therapieoptionen Durchführung einer Chemotherapie (p = 0,001) und Durchführung einer Radiochemotherapie (p = 0,009).



**Abbildung 58:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten)

Unterteilt man die Kliniken aufgrund des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kliniktypen in der Indikationsstellung einer Chemotherapie (p= 0,048), (Abbildung 59).

In der Kategorie A wurde diese Therapie mit 55,8% (n= 139) gewählt, in der Kategorie B nur mit 39,5% (n= 17). Auch hinsichtlich der Indikation einer Radio- Chemotherapie zeigte sich, dass diese in Kliniken der Kategorie A mit 43,0% (n=107) und in Kliniken der Kategorie B mit 53,5% (n= 23) indiziert wurde. Diese Differenz erwies sich jedoch nicht als signifikant (p= 0,20).

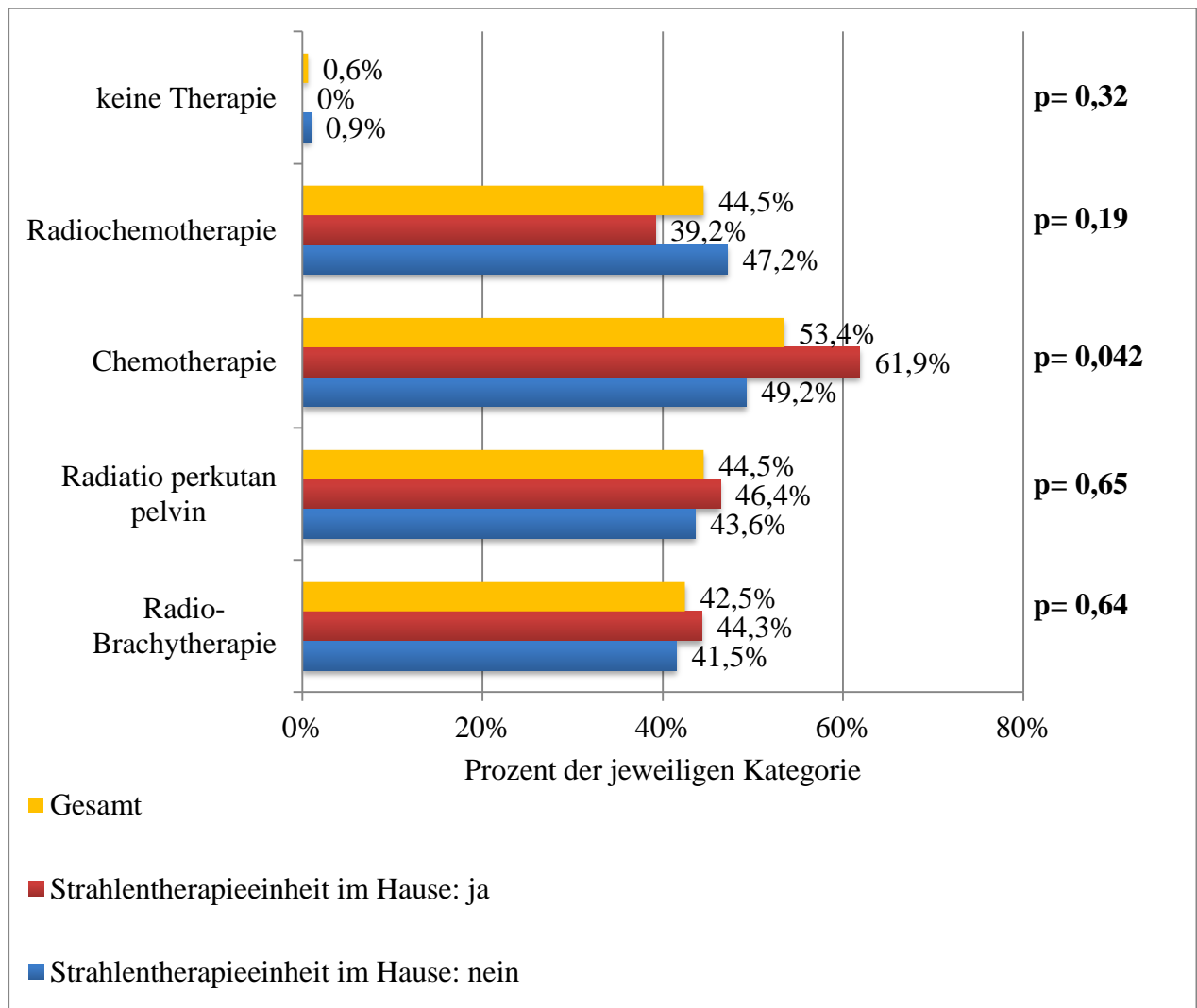


**Abbildung 59:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in der Auswertung der Antwortkombinationen bezogen auf das Unterscheidungsmerkmal „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“.

Ein signifikanter Unterschied (p= 0,04) zwischen beiden Typen bestand in der Indikationsstellung einer Chemotherapie: 61,9% (n= 60) der Kliniken des D- Typs votierten für diese Therapie, 49,2% (n= 96) der Kliniken der C- Kategorie.

Bei Indikation einer Radio- Chemotherapie war der Unterschied zwischen beiden Klassen weniger stark ausgeprägt ( $p= 0,19$ ): 39,2% ( $n= 38$ ) in Kliniken der Gruppe C und 47,2% ( $n= 92$ ) in Krankenhäusern der Kategorie D (Abbildung 60).



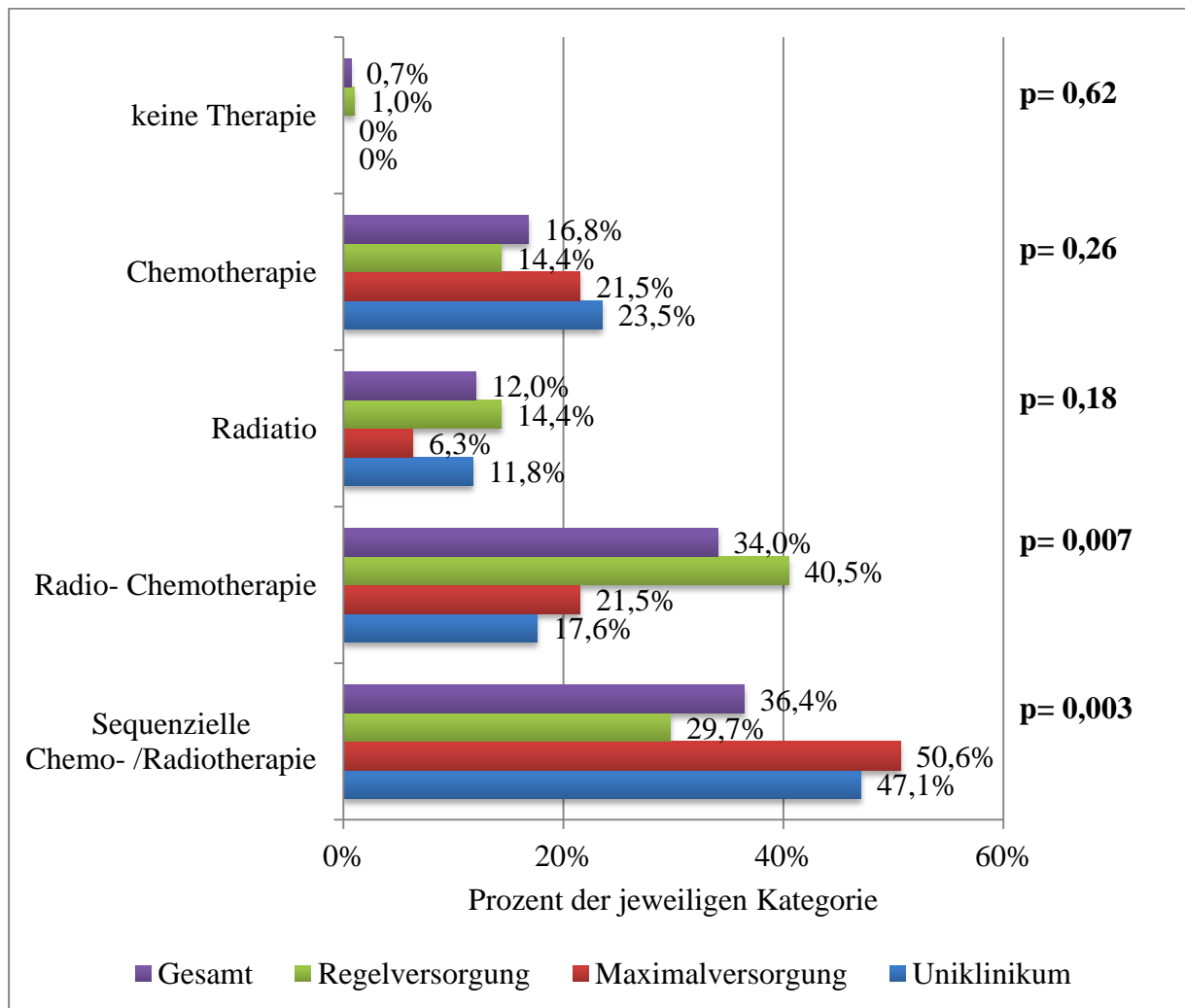
**Abbildung 60:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

#### 4.3.4.2 Auswertung der Antwortkombinationen

Zur Behandlung von serös-papillären Endometriumkarzinomen im FIGO- Stadium III wurden zwei Therapiekategorien mit annähernd gleicher prozentualer Gewichtung von den Teilnehmern gewählt (Abbildung 61). Mit 36% ( $n = 106$ ) favorisiert wurde die sequenzielle Radio-Chemotherapie, vor der Durchführung einer Radio-Chemotherapie, für die mit 34% ( $n = 99$ ) votiert wurde. Eine alleinige Chemotherapie (17%,  $n = 49$ ) wurde vor einer solitären Bestrahlung (12%,  $n = 35$ ) gewählt.



Signifikante Unterschiede zwischen den drei Klinikklassen zeigten sich in der Indikation einer simultanen Radio- Chemotherapie ( $p = 0,007$ ) und einer sequenziellen Radiochemotherapie ( $p = 0,003$ ).



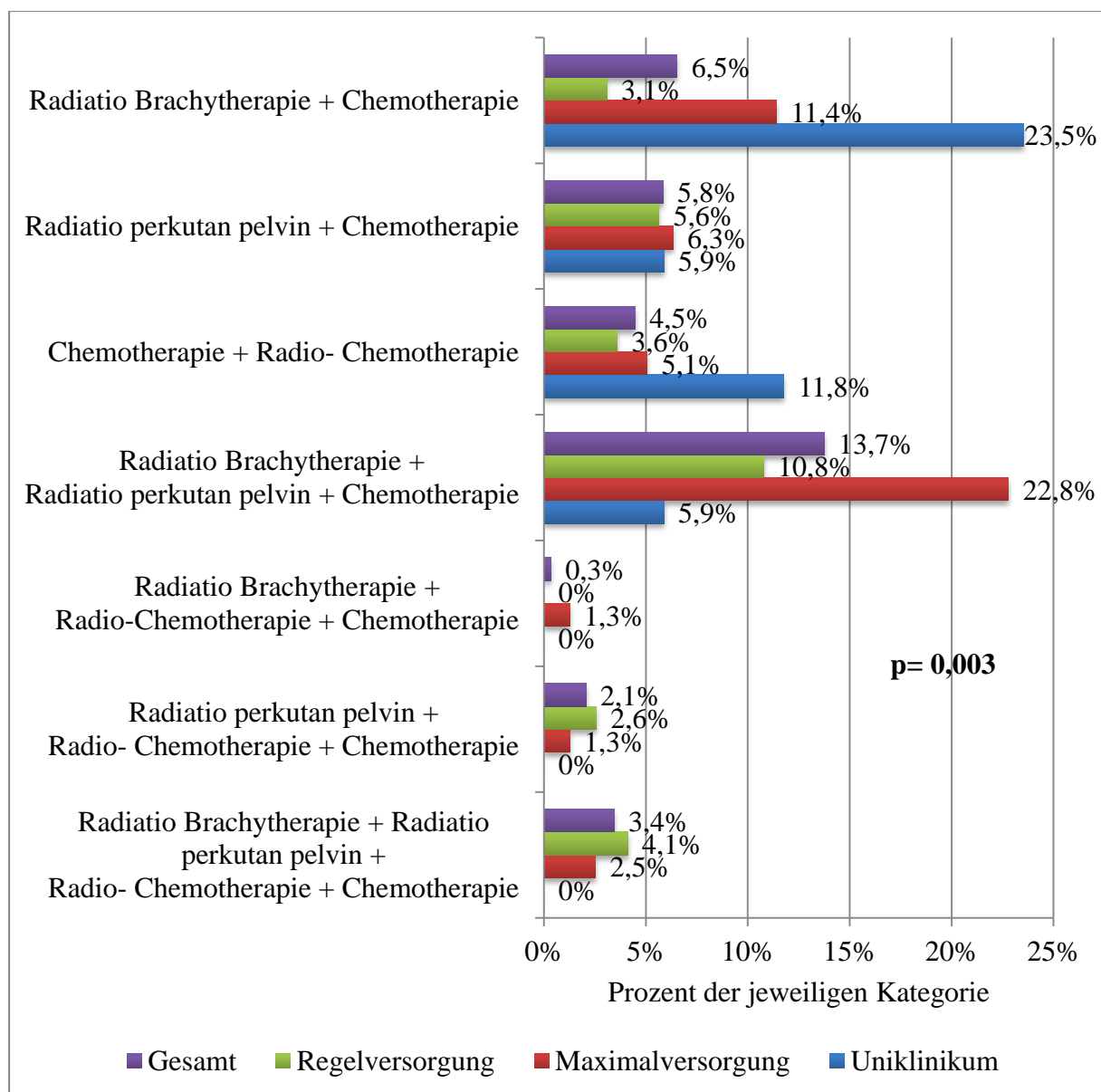
**Abbildung 61:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen)

Die Analyse der Kategorie der sequenziellen Chemo- und Radiotherapie zeigte eine vom jeweiligen Kliniktyp abhängige Gewichtung der einzelnen Antwortkombinationen (Abbildung 62).

In Kliniken der Maximalversorgung wurde die Beckenbestrahlung mit einer vaginalen Brachytherapie in Verbindung mit einer Chemotherapie mit 23% ( $n = 18$ ) am häufigsten gewählt, an zweiter Stelle, 11% ( $n = 9$ ), folgte die vaginale Brachytherapie mit Chemotherapieapplikation.

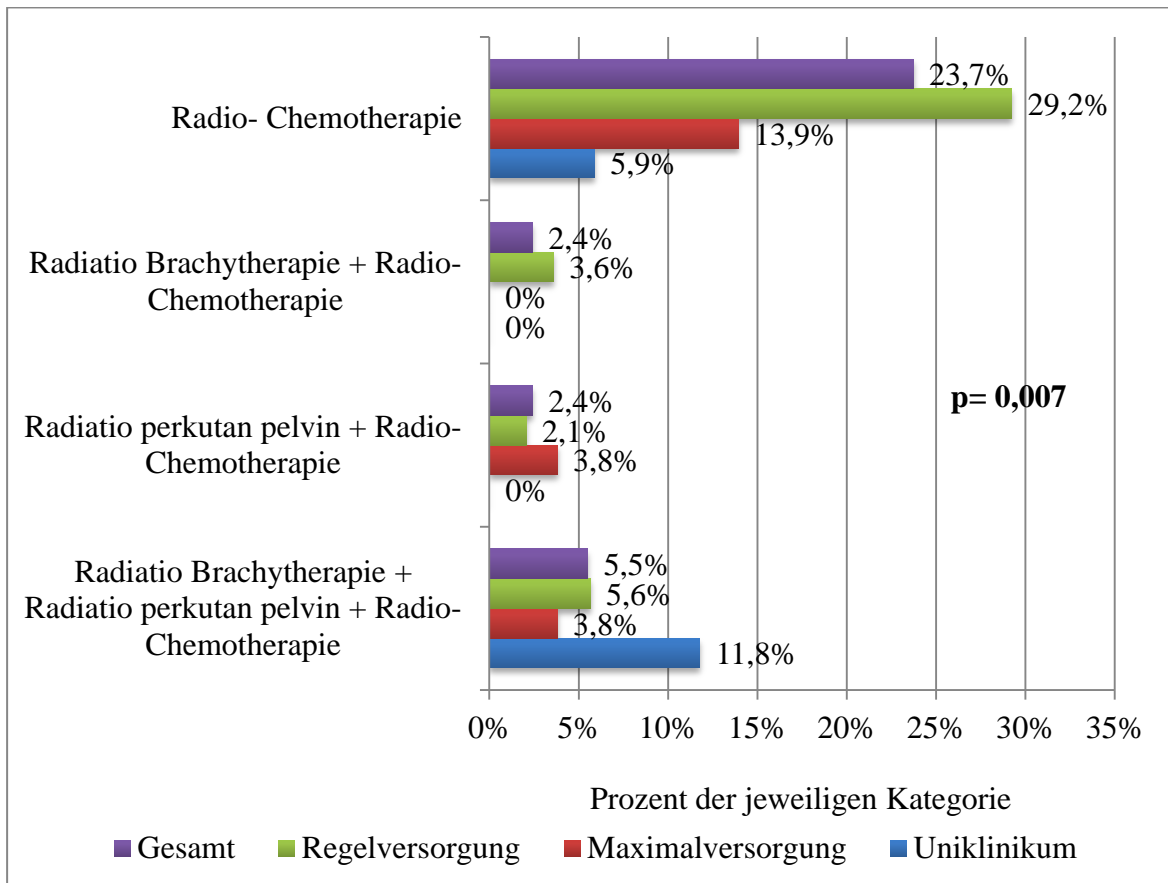
Diese Therapiekombination wurde in Universitätskliniken mit 23% (n = 4) an erster Stelle der Therapieoptionen gewählt. In dieser Klinikklasse folgte an zweiter Stelle die Kombination aus Chemotherapie und simultaner Radio- Chemotherapie mit fast 12% (n = 2).

In Kliniken der Regelversorgung war in der Therapiekategorie der sequenziellen Radio- Chemotherapie eine insgesamt nur geringe prozentuale Beteiligung zu verzeichnen, da in Krankenhäusern dieser Versorgungsstufe der Schwerpunkt im Bereich der simultanen Radio- Chemotherapie lag. Hauptsächlich wurde hierbei mit 29% (n = 57) die Antwortmöglichkeit der Radio- Chemotherapie gewählt, ohne dass es zu einer genaueren Differenzierung kam (Abbildung 63).

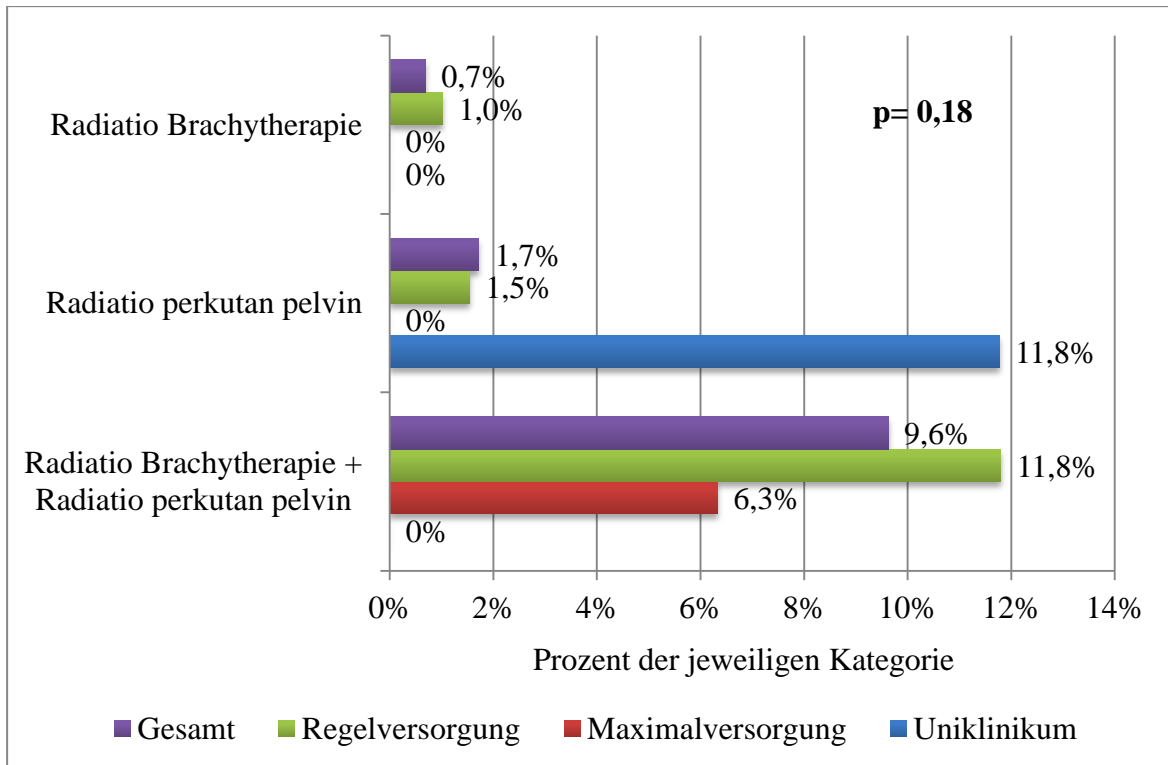


**Abbildung 62:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen)

In allen drei Versorgungsstufen wurde die alleinige Radiotherapie als die Therapie eingestuft, mittels derer man den geringsten Einfluss auf das weitere Krankheitsgeschehen nehmen konnte (Abbildung 64). Hier schien den Teilnehmern aller Kliniktypen die externe Beckenbestrahlung in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie, in Kliniken der Maximal- und Regelversorgung, oder zumindest die externe Beckenbestrahlung allein, v.a. in Kliniken des universitären Bereichs, als Therapie indiziert zu sein.

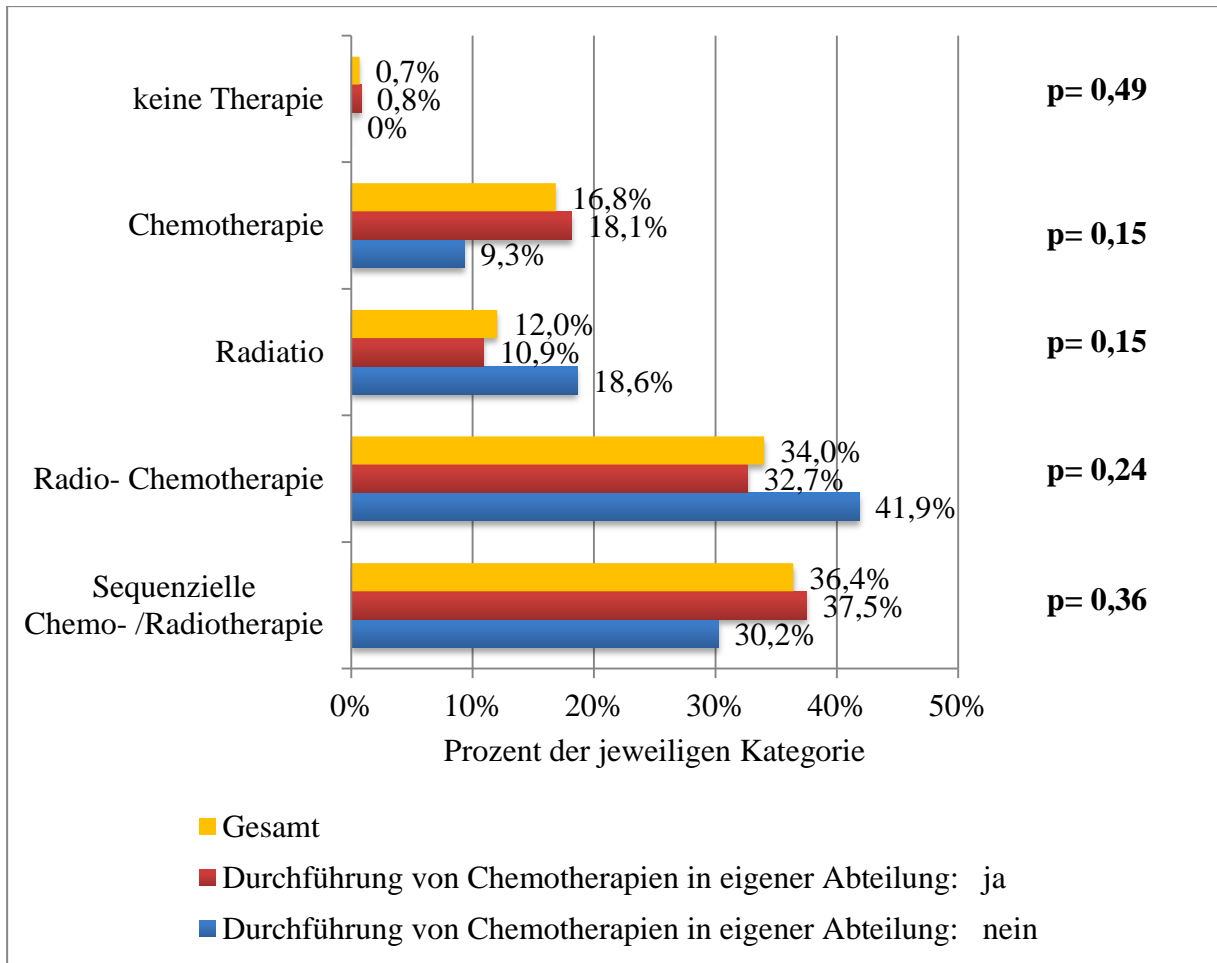


**Abbildung 63:** Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen)



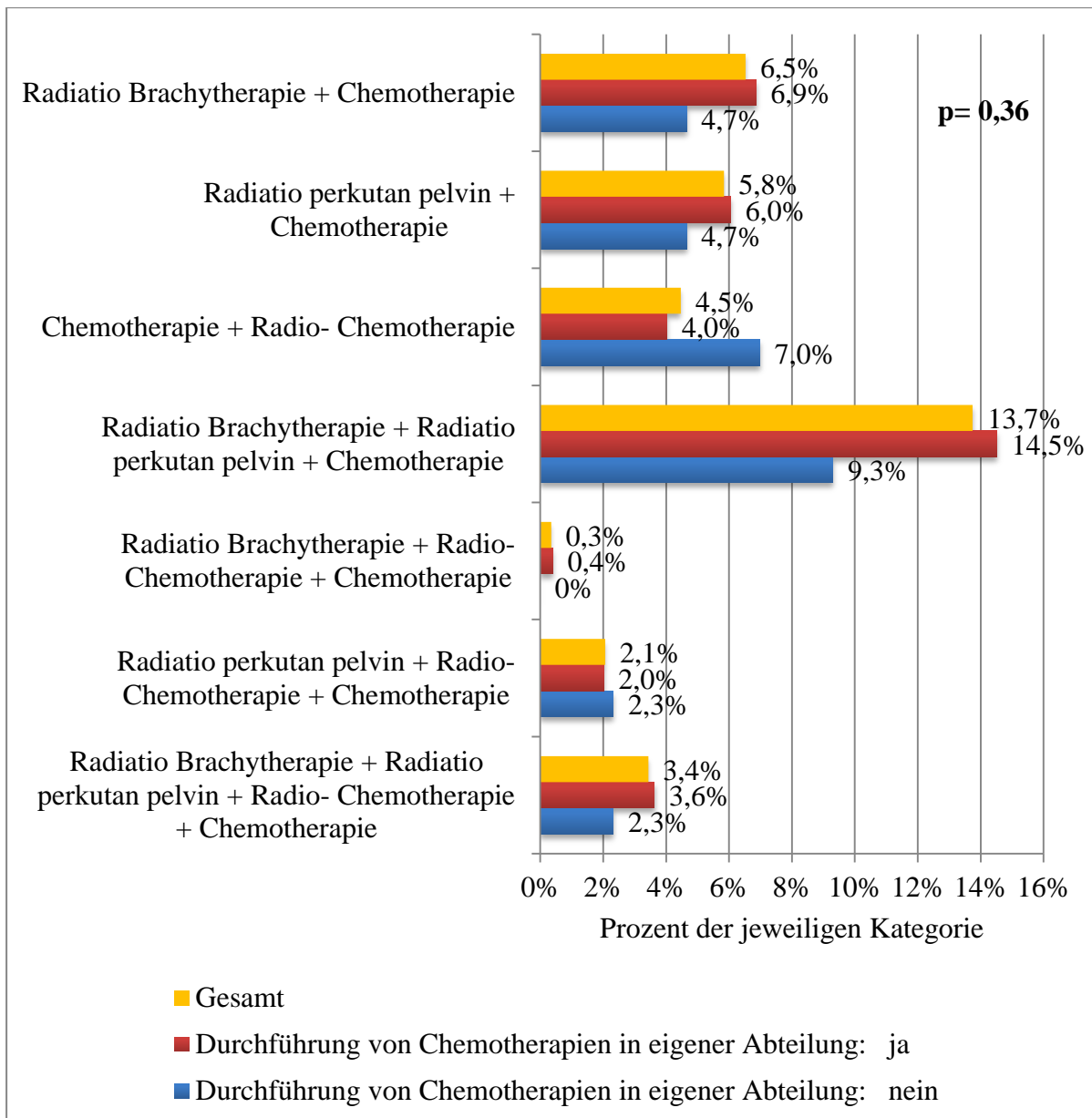
**Abbildung 64:** Radiotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen)

Die Antworten zu dieser Frage zeigten auch im Hinblick auf das Merkmal der Chemotherapie durchführung in der eigenen Einrichtung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abbildung 65).



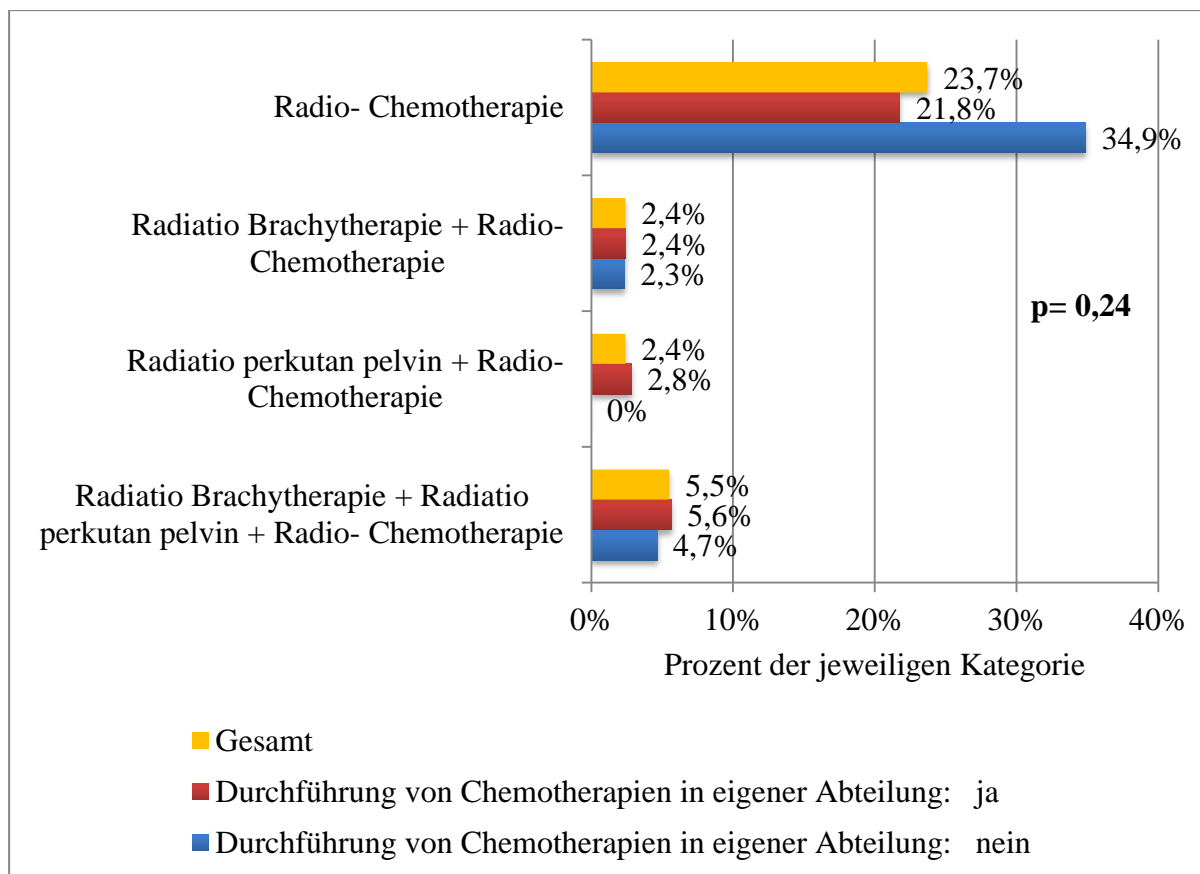
**Abbildung 65:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

In der Untergliederung der jeweiligen Therapiekategorien zeigte sich, dass in der Kategorie der sequenziellen Chemo- und Radiotherapie der deutlichste Unterschied zwischen beiden Kliniktypen in der Antwortmöglichkeit der Bestrahlung des Beckens in Verbindung mit einer vaginalen Brachytherapie und einer Chemotherapie lag (Abbildung 66). Dieser Unterschied betrug prozentual 5% und erreichte mit einem p- Wert von 0,36 kein Signifikanzniveau.



**Abbildung 66:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

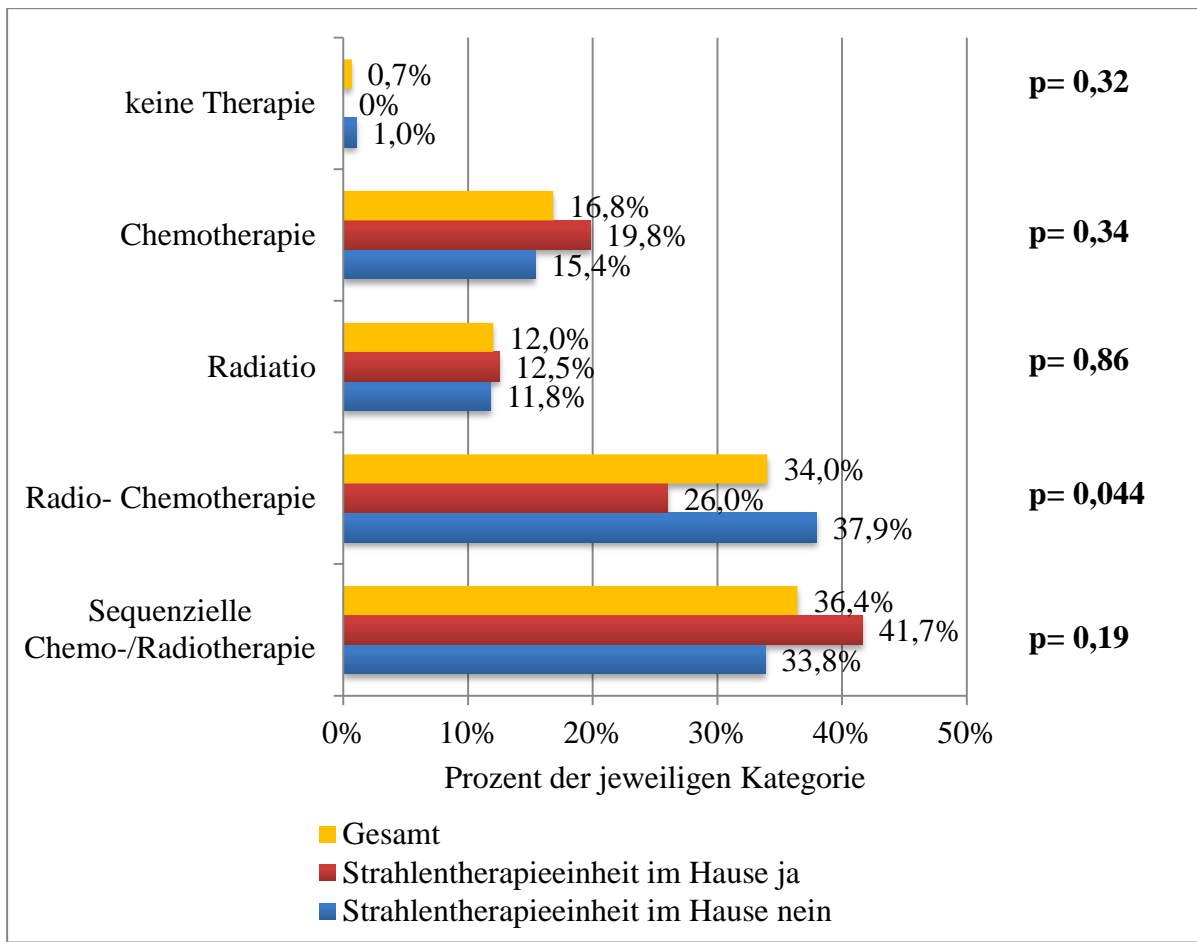
Die Untergliederung der Antwortkategorie der simultanen Radio- Chemotherapie zeigte auch nur geringe Differenzen zwischen beiden Kliniktypen, der größte Unterschied lag mit 13% in der relativ allgemein gehaltenen Antwortmöglichkeit der Radio-Chemotherapie, p-Wert von 0,24 (Abbildung 67).



**Abbildung 67:** Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie

Hinsichtlich des Unterteilungsmerkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zeigten sich in der prozentualen Gewichtung der Therapiekategorien keine Unterschiede im Vergleich zum Unterscheidungsmerkmal „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“.

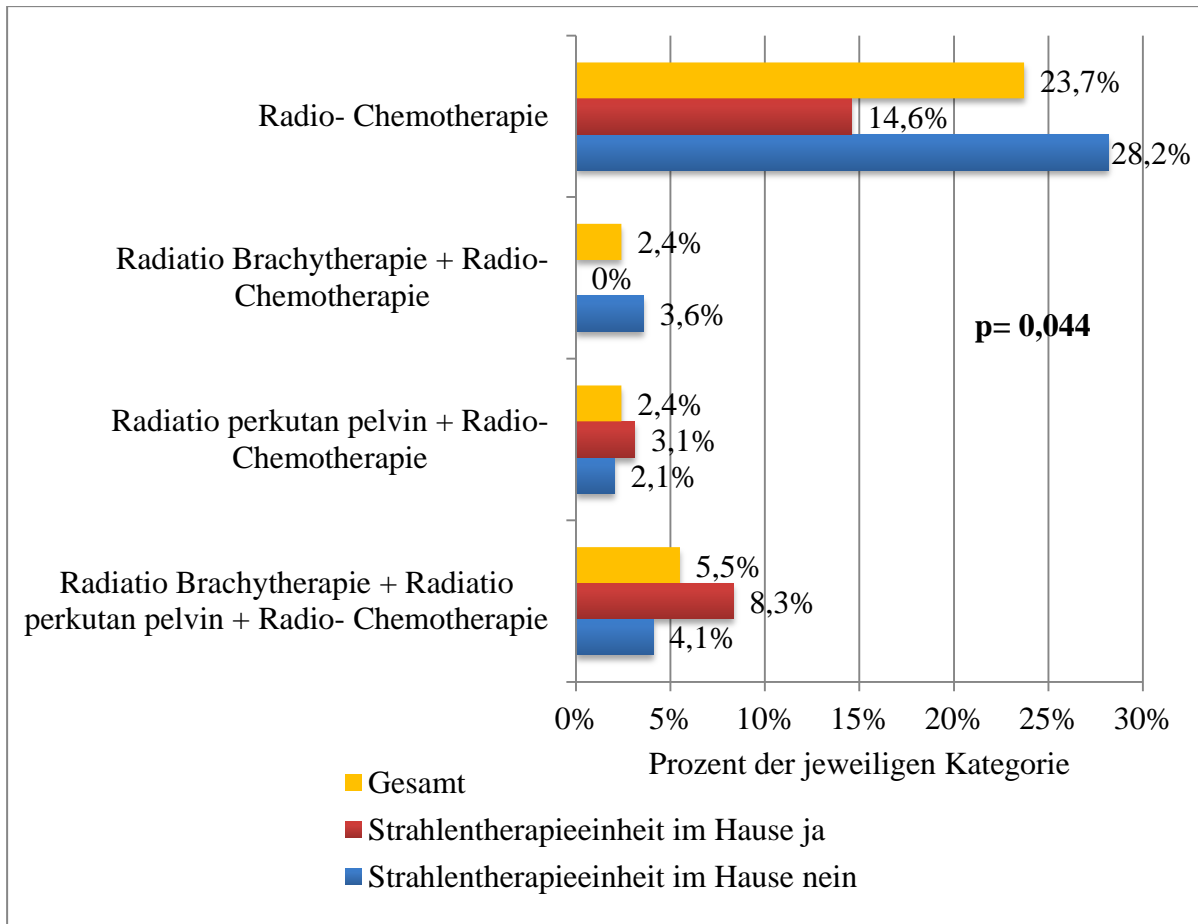
Zwischen Kliniken mit der Möglichkeit zur Strahlentherapie in eigener Einrichtung und Krankenhäusern ohne diese Möglichkeit, betrug der deutlichste Unterschied in der Kategorie der kombinierten Radio- Chemotherapie 12% und erreichte mit einem p- Wert von 0,044 Signifikanzniveau. In den anderen Therapiekategorien wurden keine signifikanten Unterschiede mehr beobachtet (Abbildung 68).



**Abbildung 68:** Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

Bei genauer Analyse der Kategorie Radio- Chemotherapie zeigte sich, dass die deutlichste Differenz, etwa 14%, in der relativ allgemeinen Antwort „Radio- Chemotherapie“ lag, ohne weitere Spezifizierung (Abbildung 69).

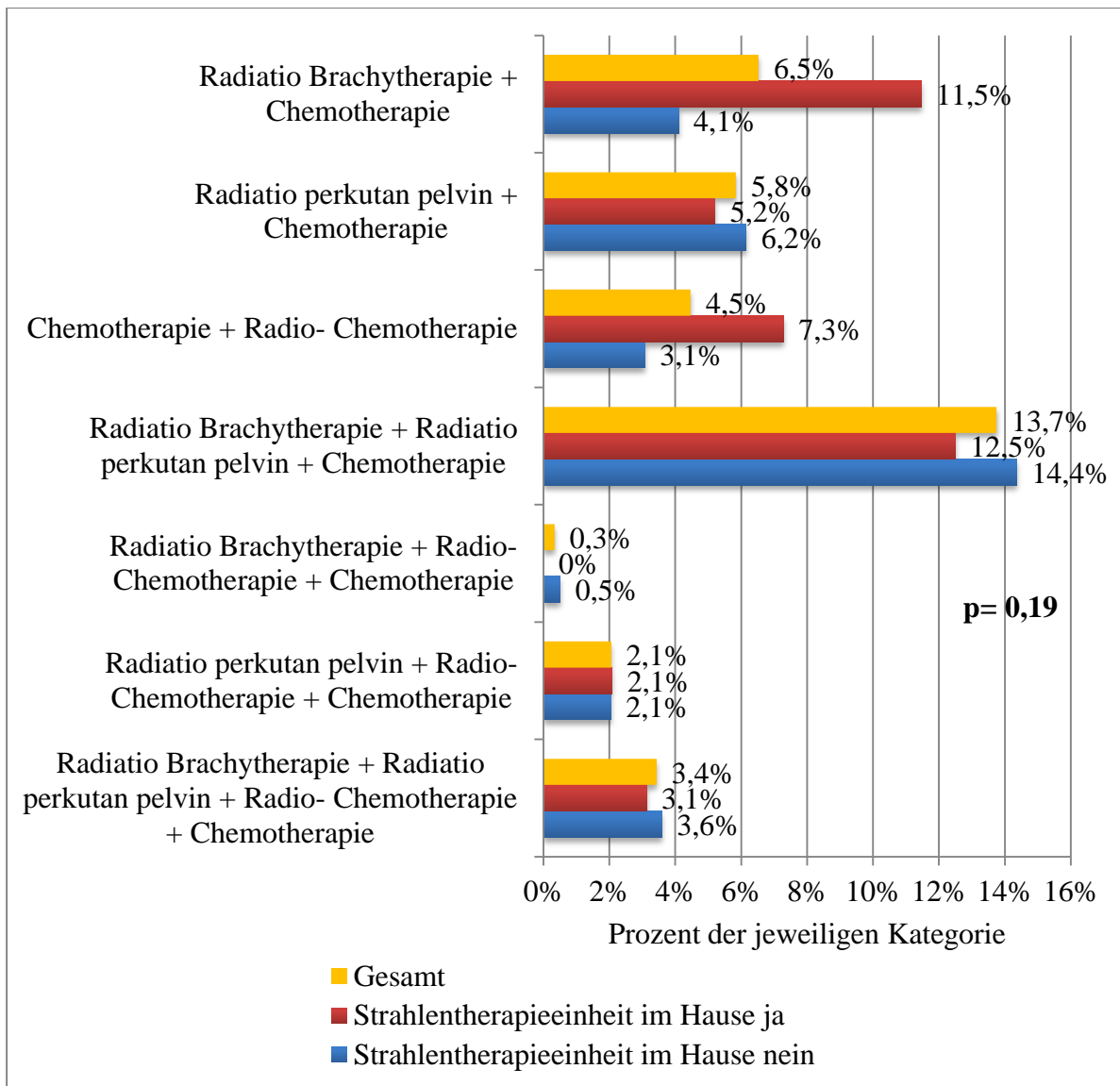




**Abbildung 69:** Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

In der zweiten Therapiekategorie, mit sequenzieller Therapiefolge, wurde die Gesamtdifferenz zwischen beiden Kliniktypen durch die jeweils geringen Unterschiede in fast allen Antwortkombinationen ausgemacht, die größte Differenz, etwa 11%, fand sich in der Kombination von vaginaler Brachytherapie und Chemotherapie.

Es zeigte sich keine Signifikanz der Differenzen ( $p= 0,19$ ), (Abbildung 70).



**Abbildung 70:** Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung

#### 4.3.5 Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

*Wenn Sie eine alleinige Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom indizieren, welche Therapieprotokolle setzen Sie am häufigsten ein?*

Zur Beantwortung dieser Frage konnten einzelne der vorgegebenen Therapieprotokolle ausgewählt werden, aber auch die Auswahl mehrerer Therapieoptionen war möglich. Unter der Antwortmöglichkeit „sonstige Therapieprotokolle“ konnten die Teilnehmer weitere Therapieregime frei eintragen.

Insgesamt konnten 270 Antworten (85,4%) zu dieser Frage ausgewertet werden.

Das Chemotherapieprotokoll mit der Kombination von Paclitaxel und Carboplatin wurde mit Abstand am häufigsten, 67,4% (n = 182), als Therapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation gewählt. In der Kombination von Doxorubicin und Cisplatin sahen 35,9% (n = 97) der Befragten die Therapie der Wahl. Eine Monotherapie mit Platin empfahlen 6,3% (n = 17) und die Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel, unter Substitution mit G-CSF (Granulozyten- Kolonie stimulierenden Faktor) 5,9% (n = 16) (Abbildung 71).

Über die Möglichkeit, nicht aufgeführte Chemotherapieregime anzugeben, wurden mit jeweils 0,4% (n jeweils = 1) folgende Protokolle zusätzlich erfasst: Treosulfan- Monotherapie, Anthrazyklin- oder Taxan- Monotherapie, Doxorubicin als Monotherapie, sowie eine Kombinationstherapien mit Anthrazyklin, Taxan und Platin, ohne dass diese genauer spezifiziert wurden.

Die Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin wurde in allen drei Versorgungsstufen am häufigsten empfohlen: Universitätskliniken 70,6% (n = 12), Krankenhäuser der Maximalversorgung 61,5% (n = 48) und Kliniken der Regelversorgung 69,7% (n = 122).

Die Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin wurde am zweithäufigsten indiziert: Universitätskliniken 35,3% (n = 6), Kliniken der Maximalversorgung 38,5% (n = 30) und Krankenhäuser der Regelversorgung 34,9% (n = 61).

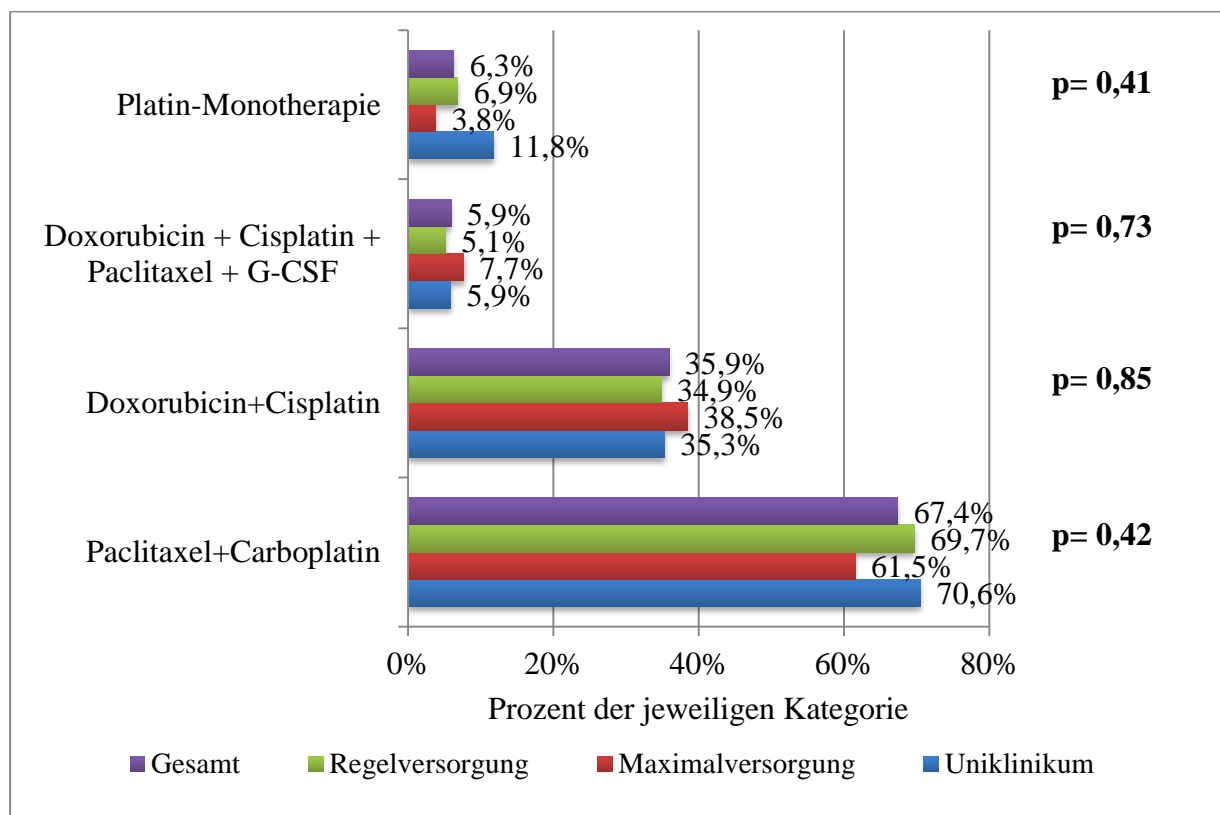
In 11,8% (n = 2) der Kliniken des universitären Bereiches und in 6,9% (n = 12) der Kliniken der Regelversorgung stand die Therapieoption mit einer Platin- Monotherapie an dritter Stelle, noch vor der Kombinationstherapie mit Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel unter G-CSF- Stimulation, die in 5,9% (n = 1) der Universitätskliniken und in 5,1% (n = 9) der Kliniken der Regelversorgung empfohlen wurde.

Von Kliniken der Maximalversorgung wurde der Chemotherapie mit Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel unter G-CSF- Stimulation mit 7,7% (n = 6) der Vorzug gegenüber einer Platin- Monotherapie mit 3,8% (n = 3) gegeben.

Die Kombinationstherapie von Platin und Anthrazyklin wurde von 1,3% (n = 1) der Kliniken der Maximalversorgung, ebenso wie eine Monotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan unter der Rubrik „sonstige Therapieprotokolle“ aufgeführt.

Doxorubicin als Monotherapie wurde von 0,6% (n = 1) der Kliniken der Regelversorgung als weiteres Therapieregime angegeben, ebenso wie eine Therapie mit Treosulfan.

Insgesamt waren die Unterschiede der drei Kliniktypen hinsichtlich der Auswahl der Chemotherapieregime nicht signifikant.



**Abbildung 71:** Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Unterscheidungsmerkmale „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ und „Möglichkeit zur Durchführung einer Chemotherapie“ in den Antworten der jeweiligen Kategorien.

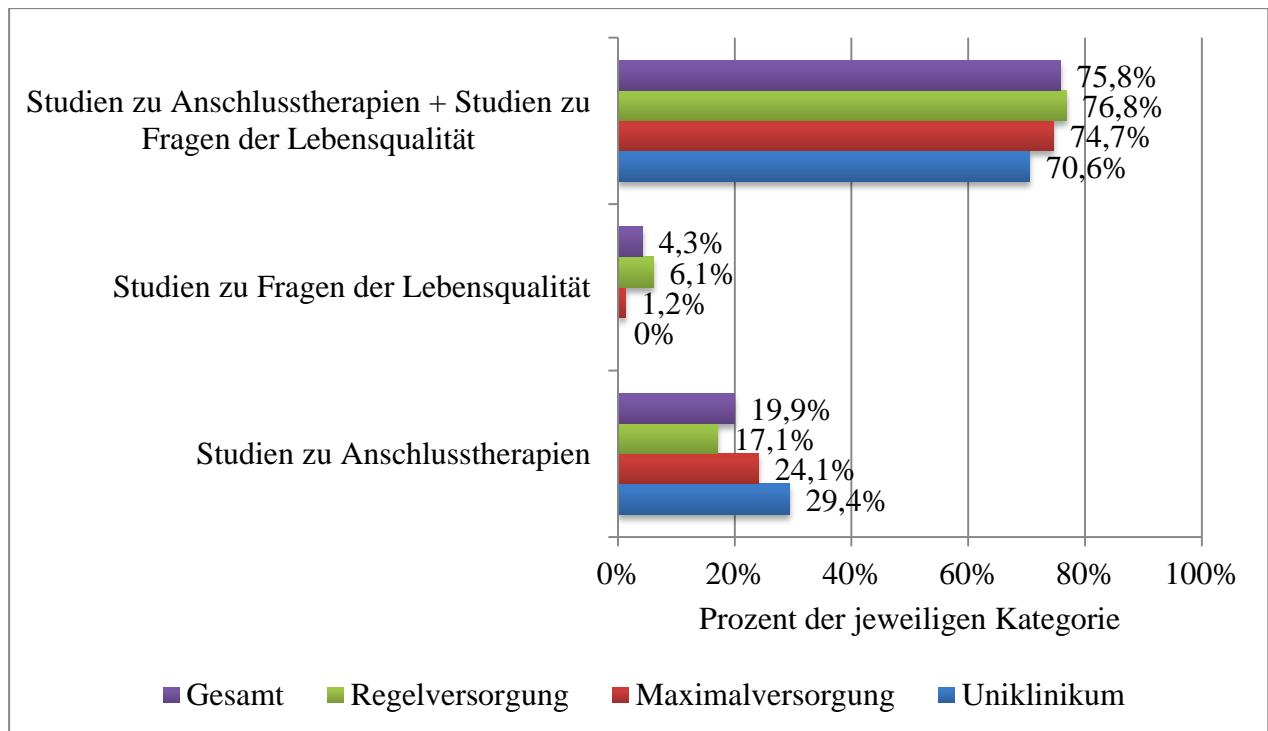
#### 4.4 Frage nach Unterstützung von Studien zum Endometriumkarzinom

In der letzten Frage des Fragebogens wurde die Bereitschaft zur Unterstützung von Studien mit dem Thema Endometriumkarzinom abgefragt. Bei positiver Antwort bestand die Auswahl zwischen „Studien zu Anschlusstherapien“ oder „Studien zu Fragen der Lebensqualität“. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich.

303 Antworten (95,9%) konnten ausgewertet werden, wobei 93,1% (n = 282) der Teilnehmer weitere Studien unterstützen wollten. 75,8% (n = 213) der Befragten entschieden sich für Studien sowohl zu möglichen Anschlusstherapien, als auch zu Studien zur Lebensqualität. Für Studien zu Anschlusstherapien allein votierten 19,9% (n = 56) und für Studien mit dem Schwerpunkt der Lebensqualität 4,3% (n = 12).

Alle (100%; n = 83) teilnehmenden Kliniken der Maximalversorgung sprachen sich für eine Studienunterstützung aus, 94,4% (n = 17) der Universitätskliniken und 90,1% (n = 182) der Krankenhäuser der Regelversorgung.

Interessenschwerpunkt bildeten in allen drei Kliniktypen Studien zu Lebensqualität und zu Anschlusstherapien: Universitätskliniken 70,6% (n = 12), Kliniken der Maximalversorgung 74,7% (n = 62) und Kliniken der Regelversorgung 76,8% (n = 132) (Abbildung 72).



**Abbildung 72:** Unterstützung von Studien zum Thema Endometriumkarzinom

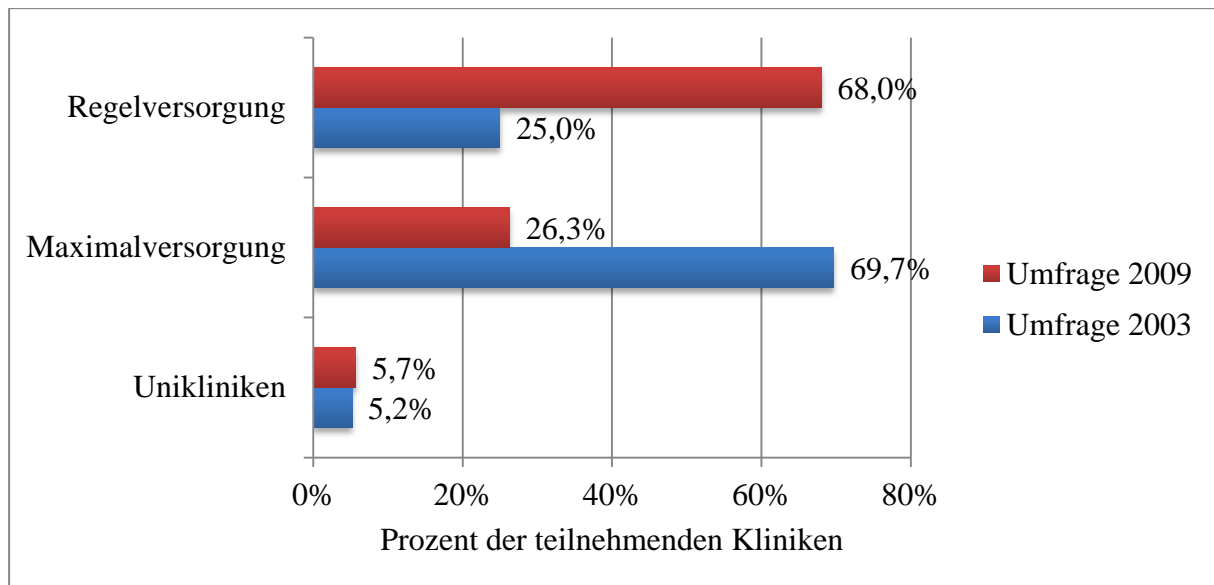
#### 4.5 Vergleich der Ergebnisse der aktuellen Studie mit denen der Studie von 2003

##### 4.5.1 Vergleich struktureller Daten:

##### Teilnehmeranzahl/Versorgungsstufen der Kliniken

Im Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen der Umfrage aus dem Jahre 2003 zeigte sich hinsichtlich der Teilnehmeranzahl, dass 2003 die Rücklaufquote der Fragebögen mit 58% um 23,5% über der Teilnehmerquote der aktuellen Umfrage lag.

Auch hinsichtlich des Spektrums der teilnehmenden Institutionen zeigte sich ein deutlicher Unterschied (Abbildung 73). Hatten 2003 die Kliniken der Maximalversorgung den größten prozentualen Anteil inne, war das Verhältnis in den Ergebnissen von 2009 umgekehrt. Hier stellen die Kliniken der Grund- und Regelversorgung die größte Fraktion dar. Der Anteil der Kliniken des universitären Bereiches war in beiden Umfragen in etwa gleich hoch.



**Abbildung 73:** Studienvergleich 2003/2009- Versorgungsstufen der Kliniken

#### 4.5.2 Vergleich der Antworten zur Lymphonodektomie

*Führen Sie eine Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom durch?*

Diese Frage wurde in beiden Umfragen von allen Teilnehmern beantwortet.

##### 4.5.2.1 Durchführung von Lymphonodektomien

Betrachtete man die prozentuale Verteilung der Antwortoptionen zur Frage nach der generellen Durchführung von Lymphknotenentfernungen, zeigte sich eine Verlagerung im Vergleich beider Studien (Abbildung 74).

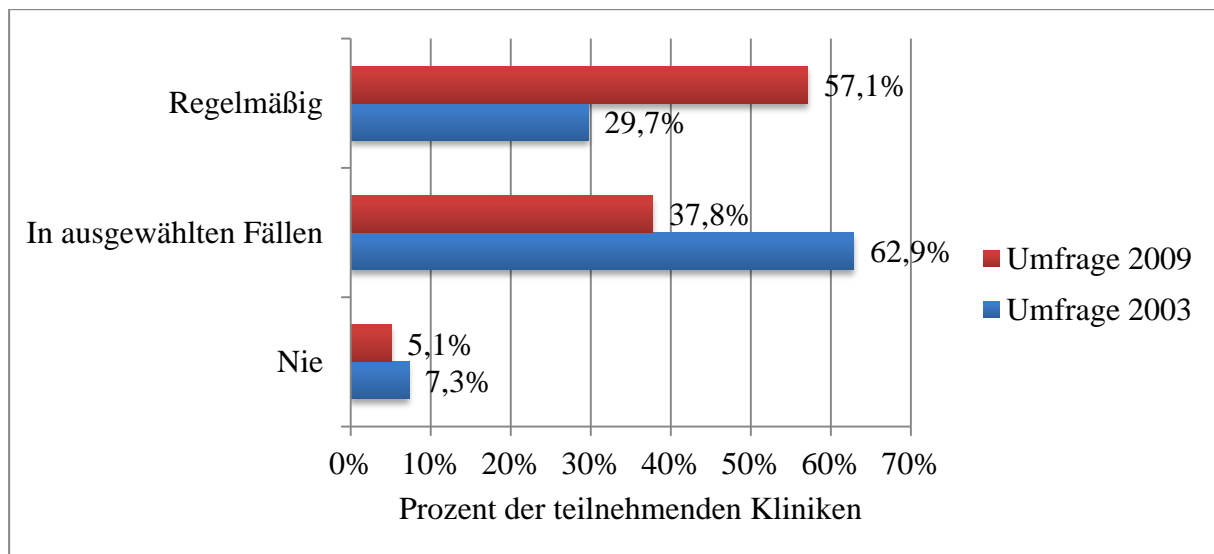
In den Ergebnissen der Umfrage von 2003 zeigte sich, dass die meisten der Teilnehmer eine Lymphonodektomie „in ausgewählten Fällen“ durchführten.

Die häufigste Antwortoption der Umfrage aus dem Jahre 2009 war, eine Lymphonodektomie regelmäßig durchzuführen.

Hier scheint eine Verschiebung von einer eher selektiven Indikation, zu einer größeren Regelmäßigkeit zu bestehen.

Kein wesentlicher Unterschied in den Antworten zeigte sich im Vergleich hinsichtlich des Klinikstatus, weder in den Ergebnissen von 2003, noch in denen von 2009.

Lediglich von Kliniken aus dem Bereich der Grund- und Regelversorgung wurde angegeben, keine Lymphonodektomie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom vorzunehmen.



**Abbildung 74:** Studienvergleich 2003/2009- Durchführung von Lymphonodektomien

#### 4.5.2.2 Methode und Region der Lymphonodektomie

*Welche Methode der Lymphonodektomie wenden Sie an?*

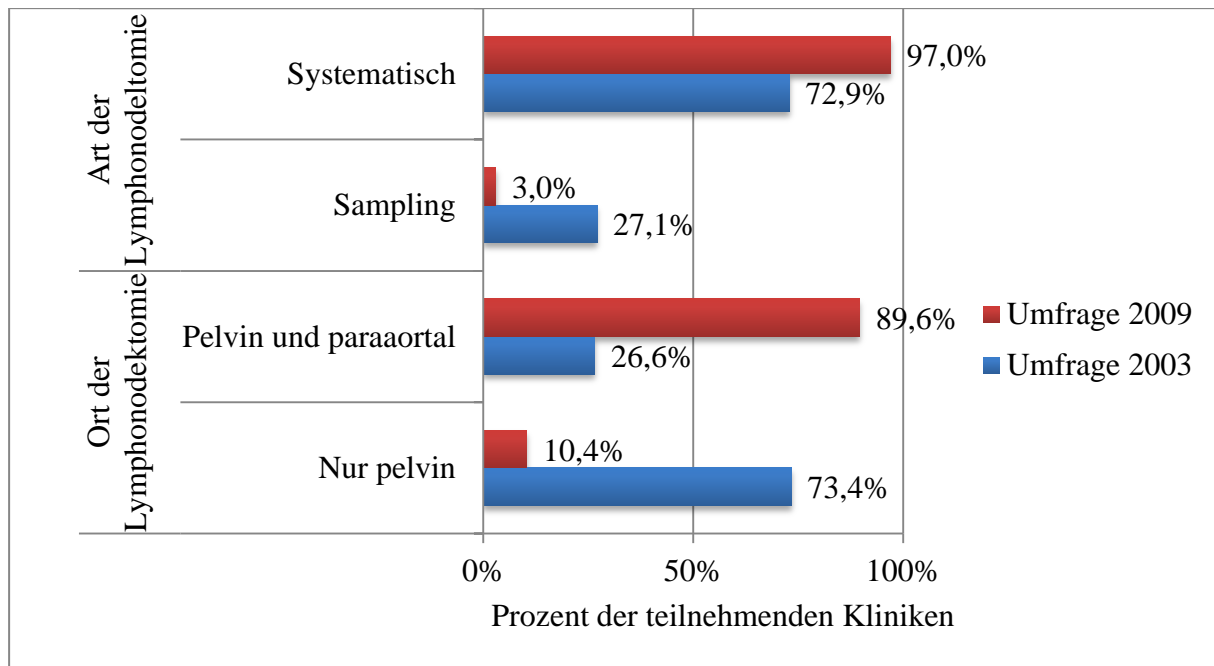
Für die Umfrage aus dem Jahre 2003 konnten zu dieser Frage 472 Antworten (82%) ausgewertet werden, die Auswertung der Antworten der aktuellen Umfrage ergab 298 verwertbare Ergebnisse (94%).

Im Vergleich beider Umfrageergebnisse zeigte sich, dass der prozentuale Anteil der Kliniken, in denen eine „Sampling“-Lymphonodektomie durchgeführt wurde, von 2003 bis 2009 um gut 24%, zugunsten einer systematischen Lymphknotenentfernung abnahm (Abbildung 75).

In der weiteren Untergliederung des Fragekomplexes, mit Frage nach dem Ort der Lymphonodektomie, konnten 2003 insgesamt 523 Antworten (91%) und 2009 insgesamt 299 Antworten (94,6%) ausgewertet werden.

Es zeigte sich auch in diesem Fragekomplex eine deutliche Veränderung in den Ergebnissen beider Umfragen. Die prozentuale Verteilung der Antworten verschob sich von der rein pelvinen Lymphknotenentfernung, die 2003 mit über 70% gewählt wurde, zur Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphknotenresektion. Diese Option wurde mit fast 90% im Jahre 2009 gewählt.





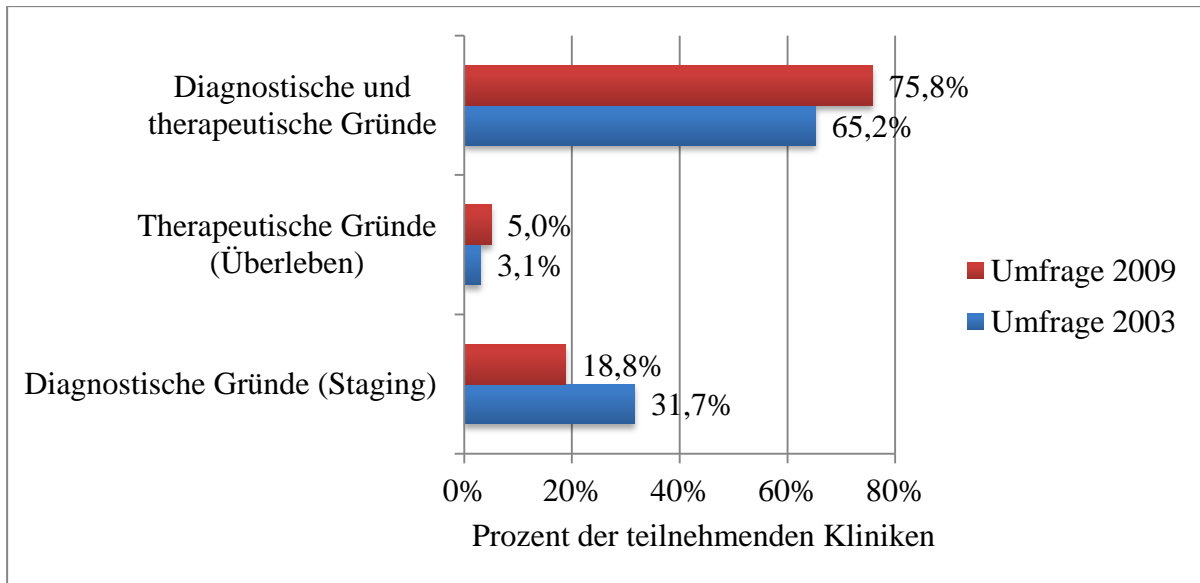
**Abbildung 75:** Studienvergleich 2003/2009- Methode und Region der Lymphonodektomie

#### 4.5.2.3 Intention der Lymphonodektomie

*Welche Intention verfolgen Sie mit der Lymphonodektomie?*

Von den insgesamt 575 teilnehmenden Kliniken der Umfrage 2003 beantworteten 517 Kliniken (90%) diese Frage. Im Jahre 2009 konnten 298 (94,3%) Fragebögen zu dieser Frage ausgewertet werden.

In der Auswertung der Umfrageergebnisse beider Jahre zeigte sich, dass der größte Teil der Teilnehmer einer Lymphonodektomie sowohl einen therapeutischen, wie auch diagnostischen Nutzen zuschrieb (Abbildung 76). Tendenziell nahm der prozentuale Anteil dieser Antwortmöglichkeit in den Ergebnissen von 2009 zu Lasten der rein diagnostischen Intention zu. Gleichbleibend gering wurde in beiden Umfragen ein alleiniger therapeutischer Nutzen der Lymphonodektomie gesehen.

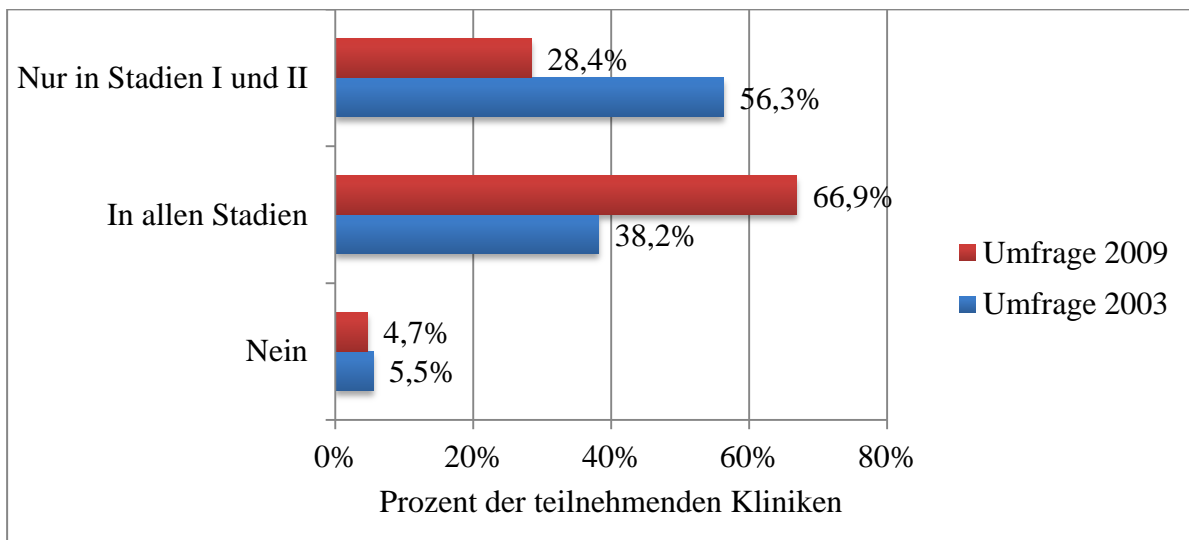


**Abbildung 76:** Studienvergleich 2003/2009- Intention der Lymphonodektomie

#### 4.5.2.4 Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung

299 Antworten (94,6%) waren im Jahre 2009 zu dieser Fragestellung auswertbar, im Jahre 2003 waren es 507 Antworten (88%). Im Vergleich mit den Ergebnissen aus dem Jahre 2003, damals spielte das Ergebnis der Lymphonodektomie für die weitere Therapieplanung in den Stadien I und II die größte Rolle, zeigte sich 2009 eine Zunahme der Relevanz eines eventuellen Lymphknotenbefalls in allen Stadien der Erkrankung (Abbildung 77).

Der Anteil an Kliniken, in denen das Ergebnis der Lymphknotenentfernung keine Rolle spielte, war in beiden Umfragen etwa konstant.



**Abbildung 77:** Studienvergleich 2003/2009- Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung

### 4.5.3 Vergleich der Antworten zu adjuvanter/palliativer Therapie

#### 4.5.3.1 Therapie bei N+ Stadium I+II

*Bei N+ im Stadium I+II indizieren Sie folgende Anschlusstherapie: (Mehrfachantwort möglich)*

295 Antworten (93 %) waren 2009 zu dieser Frage auswertbar. Im Jahre 2003 wurden 507 Ergebnisse (88%) zu dieser Frage gewertet. Als Therapieempfehlung wurde in den Umfragen beider Jahre die Strahlentherapie mit Abstand am häufigsten gewählt. In der Umfrage des Jahres 2003 war keine weitere Differenzierung der Strahlentherapie erfolgt, so dass die jeweiligen Bestrahlungsmodi, welche als Antwortoptionen den Teilnehmern in der aktuellen Umfrage angeboten worden waren, für die entsprechende Vergleichbarkeit der Ergebnisse, ebenso wie 2003 unter dem Oberbegriff Strahlentherapie subsummiert wurden.

Spielte die Empfehlung zu einer Chemotherapie in der Umfrage von 2003 für dieses Erkrankungsstadium keine Rolle und wurde die Radiochemotherapie in der damaligen Befragung am zweit häufigsten empfohlen, so stimmten die Teilnehmer 2009 für die Applikation einer Chemotherapie fast genauso oft, wie für die Durchführung einer Radiochemotherapie (Abbildung 78).

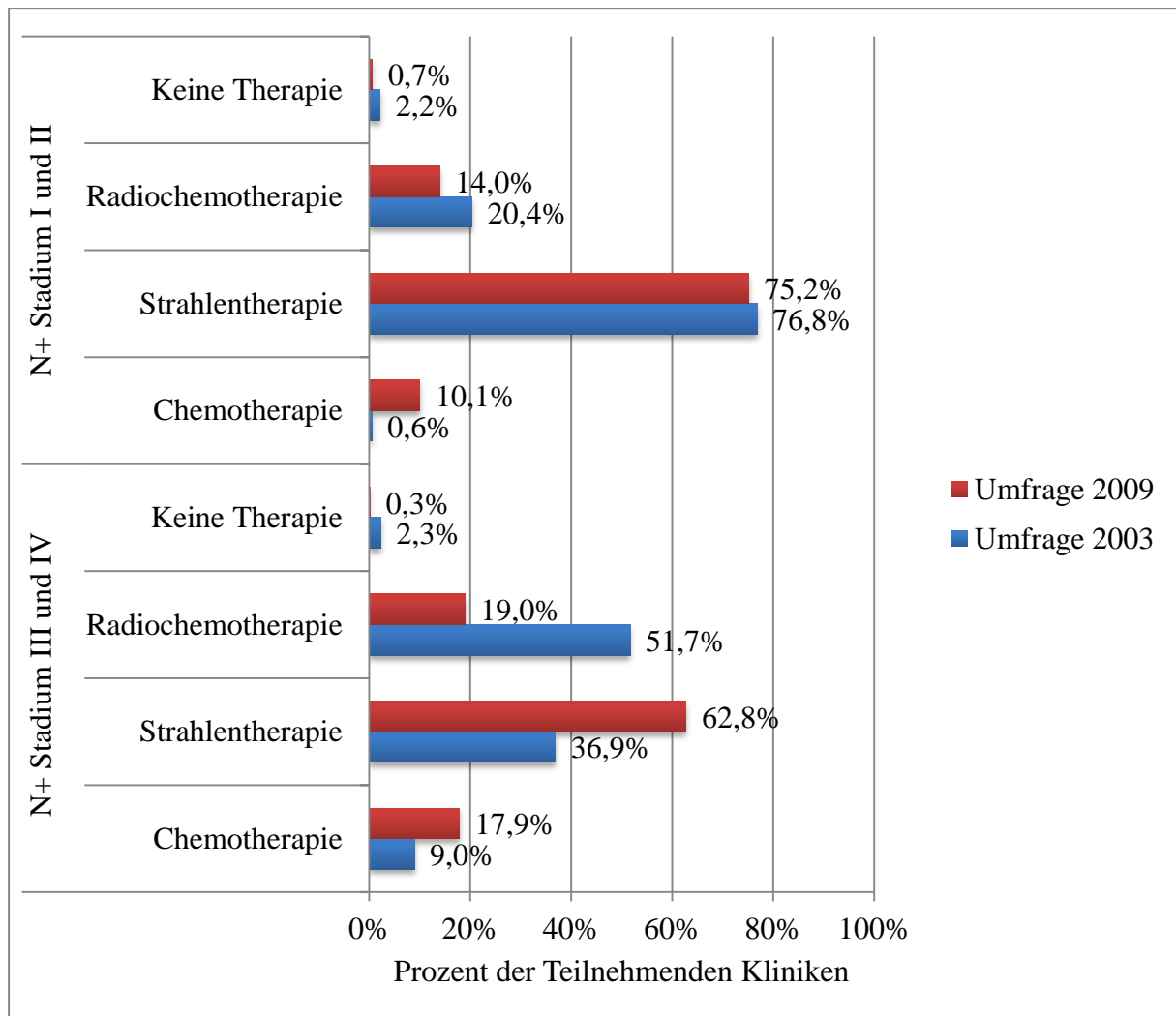
#### 4.5.3.2 Therapie bei N+ Stadium III+IV

*Bei N+ im Stadium III+IV indizieren Sie folgende Anschlusstherapie: (Mehrfachantwort möglich)*

Zu dieser Frage konnten 294 Antworten (93%) ausgewertet werden. Aus dem Jahre 2003 waren es 507 Antworten (88%).

Aus den Ergebnissen von 2003 war zu erkennen, dass für diese Erkrankungsstadien die Durchführung einer Radiochemotherapie, vor der Empfehlung zur Bestrahlung und zur Applikation einer Chemotherapie von den Teilnehmern gewählt worden war (Abbildung 78).

2009 befürworteten die teilnehmenden Kliniken am häufigsten die Durchführung einer Strahlentherapie. Mit annähernd gleicher prozentualer Verteilung wurde sowohl für eine Chemotherapie, wie auch für eine Radiochemotherapie gestimmt.



**Abbildung 78:** Studienvergleich 2003/2009- Adjuvante/palliative Therapiestrategien

## 5 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse der Umfrage zur Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigen zum Teil kleine, zum Teil aber auch deutliche Unterschiede der jeweiligen Behandlungsstrategien, seien sie operativ oder systemisch. Sobald klare Leit- oder Richtlinien fehlen, wird die Entscheidung für oder wider eine bestimmte Therapieoption durch den individuellen Kenntnisstand des behandelnden Arztes oder der behandelnden Institution getroffen werden.

Diese Situation zeigt sich auch in der teilweise deutlichen Variation der Antworten der vorliegenden Umfrage.

### 5.1 Antworten zur Lymphonodektomie

#### 5.1.1 Durchführung der Lymphonodektomie

Die Lymphonodektomie wird als Instrument des chirurgischen Stagings bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom sehr häufig angewandt. Trotzdem fehlt eine einheitliche Richtlinie, in welchen Fällen sie erfolgen sollte, und in welchen Fällen auf sie verzichtet werden kann. Das Spektrum reicht von der Routine- Durchführung, bei nahezu jeder Patientin, über die Durchführung in ausgewählten Fällen, in Abhängigkeit von den jeweiligen tumorbezogenen Faktoren, bis hin zum Weglassen der Lymphonodektomie (62).

In deutschen Kliniken wurde, zum Großteil, beim Endometriumkarzinom regelmäßig eine Lymphonodektomie vorgenommen. Hier zeigte sich eine Verlagerung von einer Durchführung in ausgewählten Fällen, wie sie 2003 (Umfrage der NOGGO aus dem Jahre 2003; 59) noch bevorzugt angewandt wurde, hin zu einer größeren Regelmäßigkeit. Diese Angaben deuten darauf hin, dass die Lymphonodektomie immer selbstverständlicher zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms gehört, auch an kleineren Kliniken. In Universitätskliniken zeigte sich eher ein selektiveres, falladaptiertes Vorgehen, und nicht die regelhafte Durchführung einer Lymphonodektomie.

Diese Entwicklung entsprach der Vorgehensweise anderer Länder, wie z.B. Japan, und deckte sich am ehesten mit der aktuellen Studienlage, wo gerade im Hinblick auf eine mögliche Übertherapie früher Karzinomstadien ein selektives Vorgehen sinnvoll erschien.

In einer Umfrage zur operativen Versorgung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die von der Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) durchgeführt wurde, zeigte sich, dass eine pelvine Lymphonodektomie von gut 98% der Teilnehmer regelmäßig durchgeführt wurde. Eine paraaortale Lymphknotenresektion erfolgte nur in 8,6 % der Fälle regelmäßig, von 65% der Befragten wurde angegeben, diese nicht regelmäßig, sondern in Abhängigkeit von tumorassoziierten Faktoren durchzuführen (63).

### 5.1.2 Methode der Lymphonodektomie

Unter dem Begriff der Sampling- Lymphonodektomie wird im Allgemeinen die selektive Entfernung von meist wenigen Lymphknoten einer anatomischen Region verstanden, beim Endometriumkarzinom aus dem Bereich pelvin und paraaortal, oder die Entfernung von vergrößerten oder anderweitig auffälligen Lymphknoten.

Bei einer systematisch durchgeführten Lymphonodektomie wird das lymphatische Gewebe der entsprechenden anatomischen Region meist vollständig entfernt.

Ein Argument, das gegen die Durchführung einer Sampling- Lymphonodektomie spricht, ist einerseits, dass die Wahrscheinlichkeit metastatisch befallene Lymphknoten zu erfassen, mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten ansteigt, und andererseits, dass die Größe der Lymphknoten nur schlecht mit einem eventuellen Tumorbefall korreliert ist. So konnte in einer Studie von Girardi et al (64) nachgewiesen werden, dass 37% der Metastasen in Lymphknoten eine Größe unter 2 mm aufwiesen und nur 7% größer als 2 cm waren. Andere Studien zeigten, dass die falsch- negativ Rate einer intraoperativen Lymphknoten- Palpation bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen zwischen 26% bis 36% liegt (65, 66).

In der aktuellen Umfrage gaben nur 3 % der Befragten an, ein Lymphknoten-„Sampling“ durchführen. Die Mehrheit, 97 %, berichteten, bei der Durchführung einer Lymphknotenentfernung systematisch vorzugehen.

Im Vergleich mit den Daten der Umfrage von 2003 (27% Sampling- und 73% systematische Lymphonodektomie) zeigte sich in den aktuellen Ergebnissen eine deutliche Verlagerung von der Durchführung von einer Sampling- Lymphonodektomie, hin zu einer systematischen Vorgehensweise.

### 5.1.3 Region der Lymphonodektomie

In einer Untersuchung zum lymphogenen Ausbreitungsmuster bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom konnte durch Mariani et al. (28) gezeigt werden, dass die Lymphknoten im Bereich der A. iliaca externa am häufigsten befallen wurden.

Verglichen mit Tumoren, die auf das Corpus uteri begrenzt waren, breiteten sich Tumoren mit Cervixinfiltration eher in die Lymphknoten der A. iliaca communis aus.

Paraaortale Lymphknotenmetastasen schienen sich über den Abflussweg über die A.iliaca communis auszubreiten, wenn die Cervix uteri infiltriert war- bei Begrenzung auf das Corpus uteri schien der Weg eher über die Fossa obturatoria und/oder die A.iliaca externa zu führen.

Laut einer Untersuchung von Hirahatake et al. (67) konnten paraaortale Lymphknotenmetastasen im Stadium IA bei 2,5%, im Stadium IB bei 8,5% und im Stadium II bei 15,7% nachgewiesen werden.

Eine ähnliche prozentuale Verteilung von Lymphknotenmetastasen ergab eine Studie von Yokoyama und Mitarbeitern (68). Hier wurden insgesamt 63 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen erfasst, die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten. Ausgenommen waren die FIGO- Stadien Ia G1 und IV. Sowohl pelvine, wie auch paraaortale Metastasen, fanden sich bei 10% der Frauen im FIGO Stadium I.

Von den Patientinnen, bei denen keine pelvine Lymphknotenbeteiligung vorlag, hatten 8% paraaortale Metastasen.

Mittels multivarianter Analysen konnten als unabhängige Faktoren für eine paraaortale Lymphknotenbeteiligung eine schlechte Tumordifferenzierung und eine tiefe myometriale Infiltration ausgemacht werden, wohingegen eine Hämangioinvasion und eine Cervixinfiltration unabhängige Faktoren für positive pelvine Lymphknoten darstellten.

In einer weiteren Untersuchung zur lymphatischen Ausbreitung von Endometriumkarzinomen (69) konnte bei Analyse von 63 Patientinnen mit lymphogener Metastasierung bei 84% eine pelvine Beteiligung (46% positive pelvine und paraaortale Lymphknoten, 38% positive Lymphknoten nur pelvin) und bei 62% eine paraaortale Ausbreitung nachgewiesen werden. Von diesen 62% hatten 16% eine isoliert paraaortale Lymphknotenbeteiligung.

Auch eine Studie der Charité Berlin (29) zum lymphatischen Ausbreitungsmuster beim Endometriumkarzinom lieferte ähnliche Daten.

Es wurden in einem Zeitraum von 2005 bis 2009 alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom der intermediären bis high-risk- Gruppe eingeschlossen, die eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatten. Von den insgesamt 62 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wiesen 13 Frauen (21%) positive Lymphknoten auf. Befallen waren bei 3 Patientinnen (23%) die pelvinen Lymphknoten, bei 2 Frauen (15%) die paraaortalen Lymphknoten und beim Großteil der Teilnehmerinnen (n = 8; 61,5%) waren sowohl die pelvinen, wie auch die paraaortalen Lymphknotenstationen betroffen.

Es zeigte sich, dass bei 53,8% der nodal- positiven Frauen Lymphknoten befallen waren, die oberhalb der Arteria mesenterica inferior gelegen waren.

Die schlussfolgernde Konsequenz dieser Daten war, dass sobald eine Lymphknotenentfernung notwendig wurde, diese auch im Bereich der paraaortalen Lymphknoten erfolgen muss, und die Region oberhalb der Arteria mesenterica superior einschließen sollte.

Der Großteil der befragten Kliniken (knapp 90%) führte, wie es die aktuelle Datenlage als sinnvoll erscheinen lässt, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durch. 10% der Kliniken sparte bei Durchführung einer Lymphknotenentfernung die paraaortale Region aus.

Die alleinige pelvine Lymphonodektomie wurde vornehmlich in Kliniken der Regelversorgung praktiziert, in Universitätskliniken wurde ausnahmslos pelvin und paraaortal lymphonodektomiert, mit einer annähernd ebensolchen Häufigkeit in Krankenhäusern der Maximalversorgung.

Ein signifikanter Unterschied in der Durchführung rein pelviner Lymphonodektomien zeigte sich zwischen den Kliniken hinsichtlich der Merkmale Möglichkeit zu Chemotherapie und Möglichkeit zur Strahlentherapie in eigener Einrichtung.

Kliniken ohne diese logistischen Voraussetzungen verzichteten häufiger auf eine Lymphonodektomie der paraaortalen Region.

Mit der Durchführung einer systematischen paraaortalen Lymphonodektomie kann bei negativem Nodalstatus eine postoperative Bestrahlung der paraaortalen Region vermieden werden. Eine Studie von Rose und Mitarbeitern (70) konnte einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit operativ entfernten positiven paraaortalen Lymphknoten nachweisen, wenn diese eine postoperative Bestrahlung der paraaortalen Region erhielten. Jedoch traten in dieser Patientinnengruppe signifikant mehr Nebenwirkungen durch die Bestrahlung auf.



Schlussfolgernd sollte diese Therapie lediglich Frauen zugemutet werden, die einen entsprechenden Überlebensvorteil daraus ziehen können.

Zwar zeigte sich in den Kliniken, die die Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie haben, eine leichte Tendenz, lediglich pelvin zu lymphonodektomieren, hier könnte man eine großzügigere Haltung für die Durchführung einer paraaortalen Bestrahlung annehmen, jedoch spiegelte sich dieses nicht in den Antworten zu den Fragen nach der adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms wieder, die im späteren Verlauf der Umfrage gestellt wurden. Hier wurde durch die Kliniken mit der Möglichkeit zur Strahlentherapie im eigenen Hause die Durchführung von Strahlentherapien (z.B. von vaginaler Brachytherapie oder externer Beckenbestrahlung) nicht häufiger empfohlen, als von Kliniken ohne diese Möglichkeit.

Zur Fragestellung, ob eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie die postoperative Komplikationsrate erhöht, wurde durch die Arbeitsgruppe von Konno und Mitarbeitern (38) eine retrospektive Untersuchung der Daten von zwei japanischen Schwerpunktkliniken aus einem Zeitraum von 6 Jahren durchgeführt. Insgesamt erhielten 142 Frauen mit Endometriumkarzinom eine pelvin und paraaortale Lymphonodektomie (bis zu den renalen Gefäßen) und 138 Frauen wurden nur pelvin lymphonodektomiert.

Die häufigste postoperative Komplikation in beiden Gruppen war das Auftreten von Lymphödemen, wobei sich in diesem Punkt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientinnenkollektiven zeigte (Frauen mit pelvin+paraaortaler Lymphonodektomie 23,2% vs. 28,3% Frauen mit pelviner Lymphonodektomie). Auch intraoperative Organverletzungen (2,8% vs. 2,2%) und Revisionsoperationen aufgrund von postoperativen Komplikationen (4,9% vs. 4,3%) traten ohne deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.

Lediglich die Rate an leichten (Verbesserung der Symptomatik innerhalb von 10 Tagen mittels konservativer Maßnahmen) bis mittelschweren (Symptomatik mit konservativen Maßnahmen länger als 10 Tage anhaltend) postoperativen Darmatonien war in der Patientinnengruppe, die eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie erhalten hatte, signifikant häufiger (10,5% gegenüber 2,9 %;  $p= 0,011$ ).

Eine Studie von Larson et al. (39) aus dem Jahr 1992 untersuchte retrospektiv die Morbiditäts- und Mortalitätsraten einer zusätzlichen Lymphonodektomie im Vergleich zu einer alleinigen Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Es zeigte sich das durch eine Lymphonodektomie (pelvin und paraaortal bis zu den Nierengefäßen) die durchschnittliche Operationszeit verlängert wurde (129 Min.  $\pm$  29 Min. vs. 87 Min.  $\pm$  26 Min.;  $p < 0,0001$ ), der Blutverlust im Mittel höher war (391 ml  $\pm$  192 ml vs. 272 ml  $\pm$  219 ml;  $p = 0,013$ ) und die Dauer des stationären Aufenthaltes länger war. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zur alleinigen Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie im Hinblick auf die Rate an notwendigen Bluttransfusionen, postoperativen Fieberepisoden, oder Komplikationen. Auch die Mortalität wurde durch eine zusätzliche Lymphknotenentfernung nicht erhöht.

Die Arbeitsgruppe von Kodama und Mitarbeitern (40) untersuchte die Risikofaktoren für das Auftreten früher und später postoperativer Komplikationen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Insgesamt wurden die Daten von 295 Frauen ausgewertet, die an einem Endometriumkarzinom mit mittlerem bis hohem Risiko für eine Lymphknotenbeteiligung erkrankt waren. Es erhielten 200 Patientinnen eine pelvine Lyphonodektomie (durchschnittliche Lymphknotenanzahl 32), bei 127 Frauen war eine paraaortale Lymphknotenentfernung (durchschnittliche Lymphknotenanzahl 14) durchgeführt worden und 30 Patientinnen wurden lediglich radikal Hysterektomiert. Zu den häufigsten frühen postoperativen Komplikationen wurden Darmatonie/Ileus (13 Fälle), Wundinfektionen (8 Fälle), Verletzung intraabdominaler Organe und Infektion von Lymphzysten (je 3 Fälle) gezählt.

Als häufigste späte postoperative Komplikationen traten Lymphödeme (21 Fälle), Narbenhernien (5 Fälle) und Ileus (3 Fälle) auf.

Insgesamt kam es bei 65 Patientinnen zu zumindest einer Komplikation. Dabei traten bei 36 Frauen frühe postoperative Komplikationen und bei 34 Frauen späte postoperative Komplikationen auf.

Für das Auftreten früher postoperativer Komplikationen waren eine höheres Tumorstadium (FIGO III+IV;  $p = 0,011$ ), eine längere Operationszeit (4,8 vs. 3,5 h;  $p = 0,0009$ ) und ein höherer Blutverlust (900 ml vs. 540 ml;  $p = 0,023$ ) Risikofaktoren.

Die Risikofaktoren, die zum Auftreten später postoperativer Komplikationen führen konnten waren: Durchführung einer pelvinen ( $p= 0,004$ ) oder einer paraaortalen ( $p= 0,0001$ ) Lymphonodektomie, eine verlängerte Operationszeit ( $p= 0,0001$ ) und ein erhöhter Blutverlust ( $p= 0,006$ ).

In multivarianten Analysen zeigte sich, dass für das Auftreten früher postoperativer Komplikationen eine längere Operationszeit und für das Auftreten später postoperativer Komplikationen die Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie unabhängige Parameter waren.

Die Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie erfordert neben den entsprechenden Fähigkeiten des operativen Teams auch entsprechende logistische Voraussetzungen, um die peri- und postoperative Versorgung des oftmals mit Komorbiditäten behafteten Patientinnenkollektivs gewährleisten zu können. Ebenso müssen die auftretenden Komplikationen erkannt und beherrscht werden.

Hier hat eine Entwicklung in der Vorgehensweise bei Durchführung der Lymphonodektomie an deutschen Kliniken stattgefunden. Mit zunehmenden Wissen und verbesserten Fähigkeiten, im operativen wie auch im postoperativen Management, wird auch in kleineren Kliniken mit zunehmender Häufigkeit eine stadiengerechte pelvine/paraaortalen Lymphonodektomie praktiziert. So lag der prozentuale Anteil der Kliniken die eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchführten, in der Umfrage von 2003 noch bei knapp 27%, in der Umfrage von 2009 betrug dieser Anteil fast 90%.

Diese Daten entsprechen auch den Ergebnissen einer Umfrage der AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (71)) die an deutschen Kliniken 2006 und 2009 unter anderem das Verhalten zur Lymphonodektomie untersucht hatte: eine pelvine Lymphonodektomie wurde 2006 in 95,3 % und 2009 in 98,3% der Fälle durchgeführt, und eine paraaortale Lymphknotenentfernung zu 73,8% in 2006 und zu 90,2% im Jahre 2009.

#### 5.1.4 Indikation paraaortaler Lymphonodektomie

Die Ausbreitung in die regionalen Lymphknoten kann als früher Marker für die Tumorausdehnung des Karzinoms über das Corpus uteri hinaus gesehen werden.

Befallene Lymphknoten lassen sich im Stadium Ia G1 so gut wie niemals nachweisen, wohingegen bei 28%-34% der Patientinnen im Stadium Ic G3 positive Lymphknoten pelvin, paraaortal oder in beiden Kompartimenten nachweisbar sind (72).

In einer Studie von Tanaka und Mitarbeitern (73) wurde gezeigt, dass Lymphknotenmetastasen in den Bereichen der A. iliaca communis und/oder A. iliaca externa eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97% für das Erkennen von Lymphknotenmetastasen im paraaortalen Bereich hatten. Die Genauigkeit der intraoperativen Schnellschnittanalyse lag bei 97,6% und die falsch-negativ Rate bei 0,2%.

Demgegenüber wird in Studien auch immer wieder eine paraaortale Lymphknotenbeteiligung beschrieben, ohne dass die pelvinen Lymphknotenstationen metastatisch befallen sind. Hier liegen die Häufigkeitsangaben für diese Konstellation bei bis zu 16% (69, 29).

Untersuchungen zur Genauigkeit einer intraoperativen Schnellschnittanalyse ergaben, anders als die Angaben der oben genannten Studie von Tanaka, nur eine geringe Korrelation zwischen intraoperativem Schnellschnittergebnis und endgültiger histologischer Aufarbeitung (74, 75). So zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen Schnellschnitt und endgültiger Histologie in lediglich 67% in der Untersuchung der Myometriuminfiltration und von 58% im Tumorgrading. Eine andere Studie gab an, dass nur 74% der Patientinnen mit einer Myometriuminfiltration von mehr als der Hälfte im Schnellschnitt erkannt wurden (76).

In diesen Studien wurde allerdings die myometriale Invasionstiefe und das histologische Grading untersucht und nicht wie in der Studie von Tanaka (73) ein metastatischer Lymphknotenbefall.

76,8% der Kliniken gaben an, immer dann eine paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen, wenn auch eine pelvine Lymphknotenentfernung notwendig war.

Nur bei positiven pelvinen Lymphknoten in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung führten 23,2 % der Befragten auch eine paraaortale Lymphonodektomie durch.

In Universitätskliniken wurde nur zu einem geringen Prozentsatz (6%) das Ergebnis einer intraoperativen Schnellschnittanalyse der pelvinen Lymphknoten zur Einschätzung der Notwendigkeit einer paraaortalen Lymphonodektomie herangezogen. Dieser Prozentsatz erhöhte sich mit abnehmender Versorgungsstufe.

So wurde in Kliniken der Maximalversorgung das Ergebnis der Schnellschnittanalyse der pelvinen Lymphknoten zu etwa 15% und in Krankenhäusern der Regelversorgung zu etwa 29% in die Entscheidungsfindung zur Durchführung der paraaortalen Lymphonodektomie einbezogen.

Wie in der Analyse der Versorgungsstufen der jeweiligen Kliniken spiegelt sich die Verteilung der Antworten auch im Hinblick auf die Differenzierungsmerkmale „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ und „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ wieder. Auch hier ist mit abnehmender Ausstattung der jeweiligen Klinik eine Abnahme der Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie unabhängig einer intraoperativen Schnellschnittanalyse zu beobachten (78,5% vs. 66% und 85,6% vs. 72%).

Im Vergleich der Ergebnisse der Umfrage von 2003 und der aktuellen Studie zeigte sich, dass immer mehr Kliniken pelvin und paraaortal lymphonodektomierten und die rein pelvine Lymphknotenentfernung, die 2003 noch mit über 70% gewählt wurde, zurückgegangen war.

### 5.1.5 Limitation paraaortaler Lymphonodektomie

In der Bevölkerungsentwicklung westlicher Industrienationen lassen sich sowohl ein Anstieg der Lebenserwartung, wie auch ein Rückgang der Sterblichkeit beobachten (77).

Bei der im Vergleich zu Männern höheren Lebenserwartung von Frauen führt diese Entwicklung zu einem immer größeren Anteil an älteren Patientinnen. Mit zunehmendem Alter kommt es auch zu einer Zunahme chronischer Erkrankungen, die als Komorbiditäten das therapeutische Vorgehen in der Behandlung einer zusätzlichen malignen Erkrankung erschweren können. Das Alter einer Patientin, sei es das numerische oder auch das biologische Alter, kann lediglich eine Orientierung liefern, inwiefern einer erkrankten Frau eine Therapie zuzumuten ist, sei diese operativ oder konservativ.

Letztlich sollten aber die Begleiterkrankungen und der Gesamtzustand der Patientin ein größeres Gewicht in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Therapie haben, als das rein numerische Alter der Patientin.

Diese Ansicht wurde auch vom Großteil (83%) der teilnehmenden Kliniken geteilt, nur in 17% der Kliniken wurde das 70. Lebensjahr als obere Altersgrenze zur Durchführung einer paraaortalen Lymphknotenresektion angesehen.

Bei Universitätskliniken stellte das Alter über dem 70. Lebensjahr in 11,8% der Fälle den limitierenden Faktor zur Durchführung der paraaortalen Lymphknotenentfernung dar, in Krankenhäusern der Maximalversorgung war dies nur zu 3,6% zu beobachten. Kliniken der Regelversorgung begrenzten eine paraaortale Lymphonodektomie zu 23,2% auf Patientinnen jünger als das 70. Lebensjahr.

Es zeigt sich in den Antworten der Teilnehmer zumindest eine Tendenz, dass in Kliniken ohne, oder nur mit eingeschränkten logistischen Voraussetzungen zur Durchführung onkologischer Therapien, das Alter der Patientinnen als Limitation einer Therapie eine größere Rolle spielt, als in Kliniken, die regelmäßig, oder zumindest häufiger, Patientinnen mit Karzinomerkrankungen betreuen.

In Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien scheint das Alter im Hinblick auf eine paraaortale Lymphknotenentfernung eine geringere Relevanz zu besitzen, als in Krankenhäusern ohne diese Therapiemöglichkeit, 15% gegenüber 26%.

Auch Kliniken mit der Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie sahen zu 90% weniger das Alter der Patientinnen, als die eventuellen Komorbiditäten als limitierende Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine paraaortale Lymphknotenresektion an. In Krankenhäusern ohne die Möglichkeit zur Bestrahlung wurde diese Ansicht zu 80% vertreten.

Eine Untersuchung von Lowery und Mitarbeitern (78), wertete die Daten des SEER- (Surveillance, Epidemiology and End Results) Programmes aus, inwiefern eine systematische Lymphonodektomie einen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben für Patientinnen mit Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Alter hat.

Es wurden insgesamt über einen Zeitraum von 1988 bis 2006 die Daten von 5759 Frauen mit Endometriumkarzinom ausgewertet, die 80 Lebensjahre und älter waren.

Die krankheitsspezifische 5- Jahresüberlebensrate zeigte zwischen der Lymphonodektomie-Gruppe und der Gruppe ohne Lymphknotenentfernung lediglich für die Patientinnen mit einem entdifferenzierten Endometriumkarzinom, Grad 3, einen Vorteil (65,9% vs. 60,9%;  $p=0,002$ ), wenn Lymphknoten entfernt worden waren.

Eine weitere Analyse der Daten des SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)-Registers, durchgeführt von Ahmed und Mitarbeitern (79) untersuchte, inwiefern ältere Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine operative Therapie erhielten, und ob, und wie stark sich das operative Vorgehen auf das Überleben dieser Patientinnen auswirkte. In die Auswertung wurden die Daten von 27517 Frauen zwischen 50 und 95 Jahren mit histologisch gesichertem Endometriumkarzinom eingeschlossen. Es zeigte sich, dass insgesamt 94% der Patientinnen eine operative Therapie erhielten, bei der zumindest eine Hysterektomie durchgeführt wurde. Für die Operation konnte unter Berücksichtigung des FIGO- Stadiums bei Diagnosestellung, des histologischen Typs und der Bestrahlungstherapie, eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität nachgewiesen werden. Trotzdem wurde eine operative Therapie bei Frauen, die bei der Erstdiagnose des Endometriumkarzinoms älter als 65 Jahre waren, insgesamt seltener durchgeführt, als bei jüngeren Frauen.

Eine Studiengruppe um Vaknin (80) untersuchte die perioperative Morbidität und Mortalität von Frauen, die in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine operative Therapie aufgrund eines endometrioiden Endometriumkarzinoms erhalten hatten. Es wurden retrospektiv die Daten von 115 Patientinnen ausgewertet. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe mit Frauen älter als 70 Jahre und die zweite Gruppe enthielt Frauen, die jünger als 70 Jahre waren. Es zeigte sich in der Gruppe der älteren Frauen eine höhere Rate an Komorbiditäten, jedoch traten in dieser Gruppe keine erhöhten perioperativen Komplikationen auf, im Vergleich mit der Gruppe der jüngeren Frauen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie von Giannice und Mitarbeitern (81).

In einer retrospektiven Fall- Kontroll- Studie wurde hierbei untersucht, ob eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei älteren Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen zu einer Verschlechterung der Morbidität oder Mortalität führte. Es wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren die Daten von 36 Frauen mit Endometrium- oder Ovarialkarzinom, die eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung erhalten hatten ausgewertet. Alle Frauen waren 70 Jahre und älter.

Die Vergleichsgruppe enthielt 72 Frauen gleichen Alters und gleicher Komorbiditäten, die keine Lymphonodektomie erhalten hatten.

In der Lymphonodektomiegruppe zeigte sich eine signifikant längere Operationszeit, als in der Kontrollgruppe (durchschnittlich 162 Minuten vs. 100 Minuten;  $p=0,003$ ), jedoch war kein Unterschied, im Hinblick auf Blutverluste und die Notwendigkeit einer Transfusion, auf Revisionsoperationen, postoperative Darmatonie, intraoperative Komplikationen oder die Länge des stationären Aufenthaltes, zwischen beiden Gruppen zu beobachten.

Eine weitere Analyse der Daten der SEER- (Surveillance, Epidemiology and End Results) Datenbank wurde von Wright et al. (82) durchgeführt. Hierbei wurden die Informationen von Patientinnen mit endometrioidem Adenokarzinom des Uterus, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, hinsichtlich der durchgeführten Therapie und der krankheitsspezifischen Mortalität untersucht. Insgesamt wurden Daten von über 37000 Frauen ausgewertet, von diesen waren 5289 Patientinnen zwischen 80 und 84 Jahren und 3446 älter als 85 Jahre.

Die operative Therapie beinhaltete primär eine Hysterektomie, wobei diese mit ansteigendem Alter der Erkrankten immer seltener durchgeführt wurde: bei Frauen zwischen 65- 69 zu knapp 94%, bei Frauen zwischen 80 – 84 zu 83% und bei über 85-Jährigen nur noch zu 66%.

Ähnlich verhielt es sich mit der Durchführung einer Lymphknotenentfernung. In der Altersgruppe von 65- 69 Jahren lag der Anteil der Frauen mit Lymphonodektomie bei 43,5%, in der Gruppe zwischen 80 – 84 Jahren bei 37,5% und bei den Frauen älter als 85 Jahre bei 24,8%.

Auch die Durchführung einer Beckenbestrahlung wurde mit zunehmendem Alter der Patientinnen seltener indiziert. Erhielten noch 75,4% der Frauen zwischen 65–69 Jahren eine Bestrahlung, waren es bei Patientinnen zwischen 80 – 84 Jahren knapp 52% und in der Altersgruppe über 85 Jahren nur noch 18,8%.

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte sich, nach Anpassung an therapeutische und prognostische Faktoren, eine Zunahme der Mortalität in den älteren Patientinnenkollektiven. Verglichen mit der Gruppe der 65- 69 Jährigen lag die krankheitsspezifische Mortalität bei den 80 – 84 Jährigen um 54% und bei den Frauen über 85 Jahre um 89% höher.



### 5.1.6 Anatomische Grenzen paraaortaler Lymphonodektomie

Verschiedene Untersuchungen zur lymphatischen Ausbreitung bei Endometriumkarzinomen zeigten bei Vorliegen eines Lymphknotenbefalls in bis zu 67% eine Beteiligung der paraaortalen Lymphknoten (69). Von diesen positiven paraaortalen Lymphknoten lagen zwischen 54% (29) bis 77% (69) oberhalb der A. mesenterica inferior.

Zur Erfassung eines vollständigen Lymphknotenstatus bei der Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie sollte als obere anatomische Begrenzung nicht die A. mesenterica inferior, sondern der Abgang der renalen Gefäße dienen. Als obere Grenze einer rein pelvinen Lymphknotenentfernung kann die Bifurcatio aortae bzw. die A. iliaca communis angesehen werden.

Die A. iliaca communis wurde von 6,0% der Krankenhäuser als obere anatomische Grenze bei Durchführung einer Lymphonodektomie gesehen, die A. mesenterica inferior galt für 7,4% der Befragten als obere Grenze, die V. renalis wurde vom Großteil der Kliniken, nämlich 85,9%, als obere Begrenzung angesehen und 0,7% führten eine Lymphonodektomie auch in der suprarenalen Region durch.

Kliniken, die angaben, lediglich pelvine Lymphonodektomien durchzuführen, wählten mit über 50% die A. iliaca communis als obere anatomische Begrenzung, wohingegen in Kliniken die eine Lymphonodektomie auch im paraaortalen Bereich durchführten, die V. renalis mit über 90% als obere Grenze angesehen wurde.

In der Aufschlüsselung der Antworten in die jeweiligen Versorgungsstufen der Kliniken konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kliniktypen festgestellt werden.

### 5.1.7 Quantitative Einschätzung der Lymphonodektomie

Hinsichtlich der Anzahl zu resezierender Lymphknoten gibt die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) eine Vorgabe (83), in welchen Umfang eine Lymphonodektomie zur Feststellung des Lymphknotenstatus als ausreichend angesehen werden kann: So sollten mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden.

Eine retrospektive Untersuchung der Daten von 509 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien I/IIA, die über einen Zeitraum von 29 Jahren mittels Hysterektomie und Lymphonodektomie (pelvin oder pelvin und paraaortal) therapiert worden waren, wurden von Cragun und Mitarbeitern durchgeführt (32). Es zeigte sich für Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren, bei denen mehr als 11 Lymphknoten entfernt worden waren, eine Verlängerung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben, verglichen mit Patientinnen, bei denen 11 Lymphknoten oder weniger entfernt worden waren. Dies ließ sich jedoch nicht für Patientinnen mit gut oder mäßig differenzierten Tumoren nachweisen.

Die Analyse der SEER- Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) des National Cancer Institute, die von Chan und Mitarbeitern (84) durchgeführt wurde, zeigte, dass die Überlebensrate bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten in den FIGO-Stadien IIIc bis IV mit zunehmender Ausdehnung der Lymphknotenentfernung anstieg. Die Anzahl entnommener Lymphknoten wurde in folgende Gruppen geteilt: 1; 2 bis 5; 6 bis 10; 11 bis 20 und über 20 Lymphknoten. Es zeigten sich für die jeweiligen Gruppen die folgenden krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten: 51%, 53%, 53%, 60% und 72%.

In einer retrospektiven Analyse von über 11000 Patientinnen konnte von Chan et al. (85) gezeigt werden, dass zwischen 21 und 25 Lymphknoten entfernt werden müssen, um den Befall eines Lymphknotens feststellen zu können. Die Entnahme von mehr als 25 Lymphknoten konnte zu keiner Verbesserung der Detektionsrate positiver Lymphknoten führen. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium III, dass eine geringere Anzahl an Lymphknoten, zwischen 11 bis 15, entnommen werden musste, um den Befall eines Knotens nachweisen zu können. Jedoch verbesserte sich die Detektionsrate positiver Lymphknoten auch bei Patientinnen dieser Untergruppe nochmals, wenn die Lymphknotenanzahl zwischen 21 und 25 Lymphknoten lag. Wurden im Gesamtkollektiv der Patientinnen die befallene Lymphknoten hatten, weniger als 5 Lymphknoten entfernt, so lag die Diagnoserate bei lediglich etwa 28%.

Insgesamt wurden in dieser Studie aber keine Angaben zum Ort der Lymphknotenresektion gemacht.

Das nicht nur die Anzahl der resezierten Lymphknoten, sondern auch der Ort der Lymphknotenentnahme eine Rolle zum Auffinden befallener Lymphknoten spielt, konnte in einer Untersuchung von Huang et al. gezeigt werden (86). Hier wurde die Anzahl entnommener Lymphknoten und die Anzahl der Lymphknotenstationen, von denen Lymphknoten entnommen wurden, hinsichtlich der Detektionsrate positiver Lymphknoten verglichen. Es zeigte sich, dass die Anzahl der operativ untersuchten Lymphknotenstationen, sofern diese größer oder gleich 9 Stationen war, einen unabhängigen Vorhersagewert für einen Lymphknotenbefall darstellte, nicht jedoch die Anzahl der entnommenen Lymphknoten.

Welche Einflussfaktoren es auf die Anzahl der im Rahmen einer Lymphonodektomie entnommenen Lymphknoten gibt, wurde in einer retrospektiven Studie von der Arbeitsgruppe von Cormier (87) untersucht. In einem Zeitraum von 2 Jahren wurden die Daten von 131 Frauen mit Endometriumkarzinom untersucht, die im Universitätsklinikum von Montreal eine operative Therapie erhalten hatten. Eine pelvine Lymphknotenentfernung wurde bei jeder Patientin durchgeführt, paraaortale Lymphknoten wurden bei 14 (10,7%) Patientinnen entnommen. Es waren Frauen in allen FIGO- Stadien eingeschlossen: 100 Patientinnen im Stadium I (76,3%), 10 Frauen im Stadium II (7,6%), im Stadium III waren 15 Patientinnen (11,5%) und im Stadium IV 6 Frauen (4,6%). Die durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten lag bei 9,5. Bei 9 Patientinnen (6,9%) wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Die Pathologen, die die Gewebeproben untersuchten, wurden in Abhängigkeit der von ihnen pro Patientin durchschnittlich gezählten Lymphknoten, in zwei Gruppen eingeteilt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der entnommenen Lymphknoten im Hinblick auf den Operateur oder Tumorcharakteristika. Höhere Lymphknotenanzahlen wurden, wie zu erwarten, in den Fällen gezählt, in denen eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie erfolgt war. Einen negativen Einfluss auf die Lymphknotenanzahl hatte ein zunehmender Body- Mass- Index (BMI) der jeweiligen Patientin: Jede Zunahme des Index um 5 Einheiten führte zu einer Verringerung der Lymphknotenanzahl um 1 Lymphknoten ( $p= 0,038$ ).

Der einflussreichste Faktor, der die Anzahl entnommener Lymphknoten beeinflusste, war der jeweilige Pathologe. Hier zeigten sich mit durchschnittlich 7,7 ( $p < 0,001$ ) und 6,4 ( $p= 0,001$ ) gezählten Lymphknoten signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Die Einflussfaktoren auf die Anzahl entnommener pelviner und paraaortaler Lymphknoten bei Patientinnen mit Endometrium- und Ovarialkarzinom wurden durch die Arbeitsgruppe um Hareyama untersucht (88).

Die Daten von 260 Patientinnen mit Endometrium- oder Ovarialkarzinom wurden retrospektiv ausgewertet. Bei allen Frauen waren die intraoperativ entnommenen Lymphknoten als 25 separate Präparateportionen zur pathologischen Untersuchung geschickt worden. Die durchschnittliche Anzahl pelviner Lymphknoten lag bei 45 und die der paraaortalen Region lag bei 25 Lymphknoten. Die höchste Rate an Lymphknoten im pelvinen Bereich war in der Region der A. iliaca communis, im paraaortalen Bereich in der Region zwischen der linken Vena renalis und der A. mesenterica inferior zu finden.

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Anzahl der entnommenen Lymphknoten bei Frauen mit Ovarialkarzinom und dem Alter der Patientin ( $p = 0,036$ ), dem histologischen Typ (Klarzellig vs. Serös;  $p = 0,015$ ) und dem Body-Mass-Index (BMI;  $p < 0,0001$ ). Bei jüngeren Frauen und bei Frauen mit höherem BMI konnte eine größere Anzahl entnommener Lymphknoten verzeichnet werden.

Eine randomisierte, doppelt blinde Studie von Santoso und Mitarbeitern (89) untersuchte die Auswirkung der Gewebeseparation im Rahmen der Lymphonodektomie bei Frauen mit Endometriumkarzinom auf die Anzahl der letztlich ausgewerteten Lymphknoten.

Es konnten 104 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingeschlossen werden, die eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie und eine pelvine Lymphonodektomie erhielten.

Die Lymphknoten wurden aus 4 Regionen entnommen: A. iliaca communis, A. iliaca interna und externa und Fossa obturatoria. Nach Randomisation wurden die Proben entweder in einem Behälter oder in 4 Gefäßen zur pathologischen Untersuchung geschickt. Hierbei diente die jeweils kontralaterale Seite der gleichen Patientin als Kontrolle.

Die durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten lag bei 17,8. Es zeigte sich, dass bei den 54 Patientinnen, bei denen die rechte Seite der pelvinen Lymphknoten in einem Gefäß zur Analyse geschickt wurde, im Durchschnitt 7,2 Lymphknoten gezählt wurden. In der Kontrolle der linken Seite dieser Patientinnen, die in 4 Behältern zur pathologischen Untersuchung versandt wurde, konnten durchschnittlich 8,6 Lymphknoten gezählt werden ( $p = 0,026$ ). Bei 50 Frauen wurden die linksseitigen Lymphknoten in nur einem Gefäß übermittelt, wohingegen die Kontrolle von der rechten Seite in 4 Behältern separiert wurde.

Auch hier zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an gezählten Lymphknoten (links 6,9 vs. rechts 8,1 Lymphknoten;  $p = 0,0042$ ), wenn statt eines en- bloc- Resektates, einzelne Lymphknotenportionen verschickt wurden.

In der aktuellen Umfrage schwankten die Angaben bezüglich der für eine Lymphonodektomie zu entnehmenden Lymphknotenanzahl zu Teil erheblich.

Im pelvinen Bereich lagen die Angaben der als ausreichend betrachteten Lymphknotenanzahl pro Seite zwischen minimal 5 und maximal 29 Lymphknoten, mit einem Durchschnitt von etwa 13 Lymphknoten. Im Bereich der paraaortalen Lymphknoten wurden minimal 3 Lymphknoten als ausreichend angesehen, das Maximum lag bei 40 entnommenen Lymphknoten. Der Mittelwert lag in dieser anatomischen Region bei 12 Lymphknoten.

Hinsichtlich der jeweiligen Versorgungstypen der Kliniken zeigen sich zu dieser Frage nur geringe prozentuale Differenzen.

#### 5.1.8 Intention der Lymphonodektomie

Eine eindeutige Antwort auf die Frage, ob eine Lymphknotenentfernung lediglich eine Rolle in der Diagnostik spielt, oder ob ihr darüber hinaus eine therapeutische Bedeutung zukommt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Ohne Zweifel kann letztlich nur durch eine Lymphonodektomie eine exakte Einschätzung der Ausdehnung der Erkrankung bei Primärdiagnose gewährleistet werden. Je mehr Informationen über die jeweilige Erkrankungssituation gewonnen werden und je genauer diese Informationen sind, desto besser kann die Auswahl einer adjuvanten Therapiestrategie getroffen werden. So lassen sich sowohl Über- wie auch Untertherapien vermeiden.

Inwiefern sich jedoch unabhängig einer eventuellen adjuvanten Therapie eine Lebensverlängerung durch die alleinige Lymphonodektomie erreichen lässt, ist ungeklärt.

In einer großen retrospektiven Analyse der Daten des SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)- Programms von über 39000 Frauen mit endometrioidem Endometriumkarzinom durch die Arbeitsgruppe von Chan und Mitarbeitern (31) wurde die Auswirkung einer Lymphonodektomie auf die 5-Jahresüberlebensrate untersucht. Als Kontrollgruppe dienten die Frauen, bei denen keine Lymphonodektomie durchgeführt worden war.

Die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate der Frauen, die lymphonodektomiert wurden betrug im FIGO- Stadium I: 95,5%, im Stadium II: 90,4%, im Stadium III: 73,8% und im Stadium IV: 53,3%.

Für die Patientinnen, die keine Lymphknotenentfernung erhalten hatten, lag die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate bei: 96,6% im Stadium I, 82,2% im Stadium II, 63,1% im Stadium III und 26,9% im Stadium IV ( $p > 0,05$  für Stadium I;  $p < 0,001$  für Stadien II-IV).

In der Gruppe der Frauen im Krankheitsstadium I, die keine Lymphonodektomie erhalten hatten, betrug der Anteil an gut differenzierten (G1) Tumoren 54,8% im Vergleich zur Gruppe, die eine Lymphonodektomie erhielten, bei denen der Anteil bei nur 34,7% lag ( $p < 0,001$ ). Ebenso war in der Nicht- Lymphonodektomie-Gruppe im Stadium I die Rate an Tumoren ohne Myometriuminfiltration deutlich höher (26,6%) als in der Lymphonodektomie-Gruppe (15,9%;  $p < 0,001$ ). In der Gruppe der Frauen im Krankheitsstadium I zeigte sich der Vorteil einer Lymphonodektomie auf die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit zum Differenzierungsgrad der Tumoren: kein Vorteil ließ sich für gut ( $p = 0,26$ ) und mittelgradig differenzierte Tumoren ( $p = 0,14$ ) nachweisen, wohingegen Frauen mit G3- Tumoren von einer Lymphonodektomie profitierten (90% gegenüber 85% ohne Lymphonodektomie;  $p = 0,0001$ ).

In einer retrospektiven Analyse von Lutman et al. (90), in der 467 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien I und II eingeschlossen wurden, zeigte sich für Patientinnen mit einer high- risk Histologie (serös- papilläre und klarzellige Karzinome oder endometrioides Karzinome mit schlechter Differenzierung) oder eines high- intermediate Risikoprofils (Alter von 70 Jahren und mehr, mit einem weiteren Risikofaktor bzw. Alter von unter 70 Jahren mit zwei der folgenden Risikofaktoren zusätzlich: Stadium Ic oder II mit Infiltration des äußeren Myometriumdrittels, oder klarzelliges bzw. serös- papilläres Karzinom oder endometrioides Karzinom mit schlechter Differenzierung) ein verlängertes Gesamtüberleben.

Es kam auch zu einem verlängertes progressionsfreien Überleben, sofern 12 Lymphknoten und mehr entfernt worden waren. Dies ließ sich jedoch nicht für Patientinnen mit einer low-risk Histologie oder einem low-risk Risikoprofil nachweisen.

Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen der Anzahl entnommener Lymphknoten und einem verlängerten Gesamt- und progressionsfreien Überleben konnten Cragun et al in einer retrospektiven Analyse von 509 Patientinnen mit Endometriumkarzinom in den Stadien I bis IIa nachweisen. Hierbei hatten Patientinnen mit schlecht differenzierten Karzinomen ab einer Anzahl von 11 entfernten pelvinen Lymphknoten ein verlängertes Überleben, wohingegen Patientinnen mit gut bis mittelgradig differenzierten Tumoren davon nicht profitierten (32).

Eine japanische Studiengruppe (91) hatte den Zusammenhang zwischen paraaortaler Lymphonodektomie und krankheits- spezifischem Überleben für 63 Patientinnen mit FIGO IIIc Endometriumkarzinom untersucht. Es zeigte sich, dass die Anzahl resezierter positiver pelviner Lymphknotenstationen ein unabhängiger Prognosefaktor für das krankheits- spezifische Überleben für Frauen im FIGO Stadium IIIc darstellte. Die Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven in der paraaortalen Region vermindern, und schien das krankheitsspezifische Überleben bei Frauen mit 2 und mehr positiven pelvinen Lymphknotenstationen verbessern zu können.

Die Arbeitsgruppe von Chan und Mitarbeitern (84) analysierte retrospektiv die Daten von über 12000 Frauen mit Endometriumkarzinomen aller Krankheitsstadien, die eine Lymphonodektomie erhalten hatten. Je ausgedehnter die Lymphknotenentfernung durchgeführt wurde, desto besser war die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate, jedoch nur bei Patientinnen mit intermediärem bis hohem Risiko (Stadium Ib, G3; Stadium Ic bis IV mit jedwedem Differenzierungsgrad).

In einer weiteren retrospektiven japanischen Studie (92) wurden die Daten von 671 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen ausgewertet, die eine systematische pelvine (325 Patientinnen) oder eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (346 Frauen) erhalten hatten. Patientinnen, die ein intermediäres bis hohes Risiko für ein Rezidiv aufwiesen, wurde die Möglichkeit einer adjuvanten Radio- oder Chemotherapie angeboten.

Als high risk wurden eingestuft: FIGO Stadien III und IV.

Als low risk: FIGO Stadien Ia und Ib mit einem gut bis mittelgradig differenzierten (G 1-2) endometrioiden Adenokarzinom ohne Lymphangi Invasion. Alle anderen wurden in die intermediäre Risikogruppe eingestuft.

Es zeigte sich, dass das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patientinnen mit kompletter pelviner und paraaortaler Lymphknotenresektion signifikant ( $p = 0,0005$ ) verlängert war, im Vergleich zur Gruppe die eine rein pelvine Lymphonodektomie erhalten hatte.

Dieser Überlebensvorteil war im Patientinnenkollektiv mit einem geringen Rezidivrisiko nicht nachweisbar.

Für fast 76% der Umfrageteilnehmer hat die Durchführung einer Lymphonodektomie sowohl therapeutische, wie auch diagnostische Gründe. Der primär therapeutische Nutzen einer Lymphknotenentfernung stand bei 5 % im Vordergrund, wohingegen etwa 19% einen rein diagnostischen Sinn in der Lymphonodektomie sahen.

Die Unterteilung der Antworten auf die jeweiligen Versorgungsstufen der Kliniken, auf die Durchführbarkeit einer Chemotherapie in der jeweiligen Einrichtung, oder auf die Möglichkeit zur Radiotherapie in der eigenen Klinik, zeigte kein abweichendes Bild.

In der Auswertung der Umfrageergebnisse beider Jahre zeigte sich, dass sowohl 2003, wie auch in der aktuellen Umfrage, der größte Teil der Teilnehmer einer Lymphonodektomie sowohl einen therapeutischen, wie auch diagnostischen Nutzen zuschrieb. In den Daten der aktuellen Umfrage zeigte sich eine Zunahme dieser Antwortkombination um etwa 11% im Vergleich mit den früheren Daten. Dementsprechend ließ der Antwortanteil des rein diagnostischen Nutzens in der aktuellen Umfrage um 13% zur vorangegangenen Umfrage nach. Gleichbleibend gering wurde der Lymphonodektomie ein alleiniger therapeutischer Nutzen zugeschrieben.



Hinsichtlich der Durchführung der Lymphonodektomie in Frühstadien der Erkrankung (FIGO I) kann, auch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage, für die Patientinnen, die zur Gruppe der low- und intermediate-risk Endometriumkarzinome gezählt werden, der therapeutische Wert einer Lymphonodektomie bezüglich des Gesamtüberlebens eher verneint werden.

Gleiches kann auch bezüglich des prädikativen Wertes der Lymphonodektomie für dieses Patientinnenkollektiv gesagt werden.

Für die Patientinnen, in der Gruppe der high risk Karzinome, ist ein therapeutischer Wert einer Lymphknotenentfernung fraglich, hier fehlen prospektiv randomisierte Studien.

Eine Tendenz pro oder kontra kann bei der aktuellen Studien- und Datenlage nicht formuliert werden. Einen prädikativen Wert kann man postulieren, wenn der Nodalstatus zur Festlegung der adjuvanten Therapie herangezogen wird.

#### 5.1.9 Indikation der Lymphonodektomie

Metastatisch befallene Lymphknoten fallen in den meisten Fällen nicht durch eine Größenzunahme auf. In der bereits aufgeführten Studie von Girardi und Mitarbeitern (64) zeigte sich, dass 37% der Lymphknotenmetastasen kleiner als 2 mm waren.

Untersuchungen zur Genauigkeit einer intraoperativen Lymphknotenpalpation von Eltabbakh et al. (66) und von Arango und Mitarbeitern (65) ergaben eine Rate von falsch negativen Ergebnissen im prozentualen Bereich zwischen 26% und 36%.

Radiologische Untersuchungen zur Einschätzung eines eventuellen Lymphknotenbefalls, sei sie mittels CT oder MRT, erwiesen sich insgesamt als zu ungenau, um das operative Vorgehen hinsichtlich einer Lymphonodektomie an radiologischen Ergebnissen festzumachen.

Untersuchungen zu dieser Fragestellung konnten nur eine Sensitivität von 50% (93) feststellen. Auch mittels PET (Positronen Emissions Tomographie)-CT zur Beurteilung des Lymphknotenstatus konnte bisher keine zufriedenstellende Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht werden (94).

Zur Beantwortung der Frage nach der Indikation einer Lymphknotenentfernung konnten die Antwortmöglichkeiten miteinander kombiniert werden.

Die meisten Antworten enthielten die Aussage, in allen FIGO- Stadien der Erkrankung eine Lymphonodektomie durchzuführen, unabhängig der möglichen Antwortkombinationen. Zusätzliche Faktoren, wie radiologische oder palpatorische Auffälligkeiten spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Betrachtete man die Antwortkombinationen im Hinblick auf die Unterscheidung in den jeweiligen Kliniktyp, zeigte sich, dass unabhängig von weiteren Kombinationsmöglichkeiten, in allen drei Versorgungsstufen die solitäre Antwort, in allen FIGO-Stadien, unabhängig weiterer Kriterien eine Lymphonodektomie zu indizieren, am häufigsten gewählt wurde. Lediglich in Kliniken der Regelversorgung wurde die Lymphonodektomie auf die FIGO-Stadien I und II unabhängig weiterer Faktoren mit 24% prozentual am deutlichsten limitiert.

#### 5.1.10 Risikofaktoren

Um die Notwendigkeit zur Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom besser einschätzen zu können, wurden in verschiedenen Studien, meist retrospektiv, Risikofaktoren untersucht, die das Vorliegen einer lymphatischen Ausbreitung wahrscheinlich machen.

Zu diesen Risikofaktoren zählen der Differenzierungsgrad des Tumors, die Tumorgöße (30, 95), das Vorliegen einer Lymphangi Invasion (96), die myometriale Eindringtiefe (95), das Vorliegen einer Hämangi Invasion (25) und der histologische Typ, wie serös-papilläre, klarzellige oder adenosquamöse Karzinome (27).

In der GOG-99 Studie (51) wurde das Intermediate risk Profil um die Risikofaktoren „Alter der Patientin“ und „Nachweis einer Lymphangi Invasion“ ergänzt.

Nach den Daten der GOG-33- Studie (97) war bei Vorliegen einer tiefen Myometriuminfiltration in 18% der Fälle mit einer Lymphknotenbeteiligung zu rechnen, bei intraperitonealer Tumorausbreitung in 33% der Fälle und in 61% der Fälle, wenn diese beiden Risikofaktoren vorlagen.

Gemäß der Analyse von Watari et al. (98) stellen das Vorhandensein und der Ausprägungsgrad einer Lymphangiainvasion, sowie die Anzahl positiver paraaortaler Lymphknoten unabhängige Prognosefaktoren für die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium IIIc dar.

Durch die Arbeitsgruppe von Hanson und Mitarbeitern konnte die prognostische Signifikanz einer Lymphangiainvasion auch für Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium I gezeigt werden (96).

In der aktuellen Umfrage konnten zur Beantwortung der Frage nach zusätzlichen Risikofaktoren, die die Durchführung einer Lymphonodektomie notwendig machten, bis zu 5 Faktoren miteinander kombiniert werden.

Der Risikofaktor, der am häufigsten genannt wurde, sei es in Kombination mit anderen Faktoren oder allein, ist der Differenzierungsgrad des Tumors, G3.

Der histologische Subtyp, also serös-papillär, adenosquamös oder klarzellig, wurde als weiterer wichtiger Risikofaktor, allein oder in Kombination von den Teilnehmern am zweithäufigsten angegeben. Die Lymphangiainvasion ist der Risikofaktor mit den dritthäufigsten Antworten.

Interessanterweise wurde eine Hämangiainvasion nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren angegeben, keiner der Teilnehmer wählte diesen Faktor als solitäres Risiko aus. Insgesamt am seltensten wurde der Tumordiameter als Risikofaktor angesehen.

In der Untergliederung in die drei Versorgungsstufen der Kliniken zeigten sich in den Antworten zu dieser Frage nur geringe, nicht signifikante, Unterschiede.

#### 5.1.11 Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung

Betrachtet man die bereits existierenden Untersuchungen zur Frage nach einer prognostischen Relevanz eines Lymphknotenbefalls auf das weitere Krankheitsgeschehen, etwa auf das rezidivfreie Überleben oder auch die 5-Jahresüberlebensrate, so konnte diese Relevanz unter anderem durch die folgenden Studien belegt werden:

In einer Studie von Watari und Mitarbeitern zeigte sich ein signifikanter Unterschied im geschätzten 5- Jahresüberleben bei Patientin mit (48%) und ohne (86%) paraaortale Lymphknotenmetastasen (98).

Die von Fujimoto (22) durchgeführte Untersuchung zu histologisch- pathologischen Risikofaktoren für das Auftreten von Lokal- oder Fernrezidiven bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigte, dass neben den Faktoren Lymphangioinvasion, Differenzierungsgrad des Tumors und Myometriuminfiltration, das Vorhandensein von pelvinen Lymphknotenmetastasen, und auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten, als unabhängige Prognosefaktoren eines rezidivfreien Überlebens herangezogen werden können.

In der aktuellen Umfrage floss bei 67 % der Befragten das Ergebnis einer Lymphonodektomie in die Planung der adjuvanten Therapie in allen Erkrankungsstadien ein, also auch in den FIGO- Stadien III und IV. Sicherlich wäre die Zustimmung zu dieser Antwort breiter gewesen, wenn das Stadium III nicht mit der metastasierten oder lokal ausgedehnten Situation, also dem Stadium IV, zusammen aufgeführt gewesen wäre. Eine systematische Lymphonodektomie, außer zur Entfernung von z.B. bulky nodes, würde aufgrund der ungünstigen bzw. ungewissen Risiko- Nutzen- Relation von vornherein nur eine geringe Zahl an Befürwortern finden.

Für 28 % der Kliniken war das Ergebnis einer Lymphonodektomie nur in den Stadien I und II relevant.

Fast 5% der Krankenhäuser richteten die weitere adjuvante Therapie aus, ohne den Lymphknotenstatus zu berücksichtigen.

Die Untersuchung der Antwortergebnisse hinsichtlich der Versorgungsstufen, zeigte insgesamt nur geringe Differenzen zwischen den unterschiedlichen Kliniktypen.

Im Vergleich der Daten der aktuellen Umfrage mit den Daten der Umfrage aus dem Jahre 2003 zeigte sich, dass der Lymphknotenstatus seit 2003 scheinbar an Relevanz zur Therapieplanung in allen Erkrankungsstadien gewonnen hat. Aktuell wurde im Großteil der teilnehmenden Kliniken in allen FIGO- Stadien das Ergebnis einer Lymphonodektomie zur Therapieplanung berücksichtigt. In der früheren Umfrage war für meisten Kliniken die Information über den Lymphknotenstatus lediglich in den Stadien I und II zur Therapieplanung wichtig.

## 5.2 Antworten zur adjuvanten/palliativen Therapie

Zur Behandlung von Endometriumkarzinomen in einer high-risk Situation oder in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, wobei hiermit die Stadien FIGO III-IV gemeint sind, stehen neben dem operativen Vorgehen unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: die Durchführung einer Chemotherapie, die Strahlentherapie, in Form einer externen Beckenbestrahlung, ggf. mit Einbeziehung der paraaortalen Region, oder in Form einer vaginalen Brachytherapie, und die Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie, in sequenzieller oder simultaner Abfolge.

### 5.2.1 Therapie bei N+ im Stadium I+II

Bei einem Endometriumkarzinom im FIGO- Stadium I oder II reicht die mögliche Tumorausbreitung, der alten Klassifikation folgend, von einem Stadium Ia, also mit lediglich Beteiligung des Endometriums, bis zu einem Stadium II b mit Infiltration in das Cervixstroma.

In der Fragestellung wurde zudem eine Beteiligung der Lymphknoten vorgegeben, wobei der Ort der positiven Lymphknoten, pelvin oder paraaortal, nicht angegeben wurde.

In einer Studie von Maggi und Mitarbeitern (99), in der 345 Patientinnen des intermediären bis high-risk Kollektivs eingeschlossen wurden (FIGO-Stadium IC- II G3 mit >50% Myometriuminfiltration und Stadium III), wurde die Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin mit einer externen Bestrahlung verglichen. In beiden Therapiearmen zeigten sich ähnliche Ergebnisse des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens, jedoch konnte durch die Bestrahlung eine bessere Kontrolle der Lokalrezidive erreicht werden, wohingegen durch die Chemotherapie eine Verringerung der Fernmetastasierung erreicht werden konnte.

Hinsichtlich der Frage, ob eine vaginale Brachytherapie bei Patientinnen des high- risk Kollektivs als alleinige adjuvante Therapie ausreichend ist, wurde in der Studie von McCloskey und Mitarbeitern (100) gezeigt, dass es nach vaginaler Brachytherapie zu einer Rate von 3,4 % Lokalrezidiven kam. Diese Lokalrezidivrate war vergleichbar mit der Rate aus Studien, wo entsprechende high-risk Patientinnenkollektive mittels externer Beckenbestrahlung therapiert wurden.

Auch im Rahmen der PORTEC-2 Studie (101) konnte gezeigt werden, dass für Patientinnen, die ein hohes intermediäres Risikoprofil aufwiesen (älter als 60 Jahre; FIGO Stadium 1C und G1 oder G2; FIGO 1 B mit G3, oder FIGO IIA jeden Alters) die Brachytherapie, im Vergleich zur perkutanen Bestrahlung, eine gleichwertig sichere Methode war, bezogen auf die Häufigkeit eines Scheidenrezidivs, bei insgesamt geringeren Nebenwirkungen.

In den Ergebnissen zweier randomisierter Studien (53) zur sequentiellen Radio- Chemotherapie, gegenüber einer alleinigen Radiotherapie, zeigte sich im Arm der Kombinationstherapie von Bestrahlung und Chemo eine Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens, ohne dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisbar war. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien I bis III. Als Chemotherapieregime wurden eingesetzt: Doxorubicin/ Epirubicin mit Cisplatin, Paclitaxel mit Epirubicin, Doxorubicin mit Carboplatin, oder Paclitaxel mit Carboplatin.

In einer japanischen Studie von Susumu und Mitarbeitern (102) wurde bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom der Stadien IC bis IIIC die adjuvante Therapie mit einer externen Beckenbestrahlung, mit einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Jedoch konnte für eine Untergruppe des Patientinnenkollektivs mit den FIGO- Stadien II bis IIIA für den Chemotherapiearm eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des 5-Jahres-Gesamtüberlebens gezeigt werden.

Gemäß den angeführten Studien scheint für die frühen Stadien des Endometriumkarzinoms, bei insgesamt meist günstiger Prognose, eine Therapie zur Kontrolle der Lokalrezidive eine ausreichende Behandlungsoption darzustellen. Hier wäre, aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils, einer vaginalen Brachytherapie der Vorzug gegenüber einer externen Beckenbestrahlung zu geben.

In der aktuellen Umfrage wurde zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO-Stadium I und II bei positivem Nodalstatus vom Großteil der Teilnehmer die Durchführung einer Strahlentherapie in ihren jeweiligen Variationen gewählt.

Schon in der Auswertung der Einzelantworten ließ sich eine Präferenz zugunsten einer Bestrahlung ablesen. Jedoch zeigte sich erst durch die Auswertung der Antwortkombinationen, welche Therapiestrategien am häufigsten zur Anwendung kamen.

Von den teilnehmenden Kliniken entschieden sich 55% für eine Form der Bestrahlung als Therapieoption. Mit Abstand am häufigsten wurde die Kombination einer vaginalen Brachytherapie und einer perkutanen pelvinen Bestrahlung gewählt.

Die Kombinationen aus Bestrahlung und Chemotherapie wurden annähernd gleich häufig als Therapiekonzept empfohlen. In der Therapieabfolge einer simultanen Radio- Chemotherapie etwas häufiger als in der der sequenziellen Therapiereihenfolge (23% und 20%).

Insgesamt zeigte sich nur ein geringer Unterschied in den Antworten der unterschiedlichen Klinikklassen zu dieser Frage.

Auf die Auswahl der unterschiedlichen Therapieoptionen hatte es keinen Einfluss, ob in den Kliniken die Durchführung einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie möglich waren, oder nicht.

### 5.2.2 Therapie bei N+ im Stadium III+IV

In der Gruppe der Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien III und IV konnte in der GOG 122-Studie (55) gezeigt werden, dass die Kombinationschemotherapie mit Doxorubin und Cisplatin einer alleinigen Abdomenbestrahlung bezüglich des progressionsfreien Überlebens (50% gegenüber 38% nach 5 Jahren), wie auch des Gesamtüberlebens (55% gegenüber 42% nach 5 Jahren), signifikant überlegen war.

Kein signifikanter Überlebensvorteil einer kombinierten Bestrahlung mit 3 Zyklen einer Cisplatin-, Epirubicin- und Cyclophosphamid- Chemotherapie, im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung, konnte in einer Untersuchung von Kuoppala und Mitarbeitern (103) bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit high- risk Endometriumkarzinomen (von FIGO-Stadium IA G3 bis zu Stadium IC bis IIIA G1-3) festgestellt werden.

Ein Vergleich der Überlebensraten zwischen Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien III und IV, die eine alleinige Bestrahlung, eine alleinige Chemotherapie oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhalten hatten, wurde von Secord und Mitarbeitern (104) in einer retrospektiven Analyse angestellt. Es zeigte sich, dass die Patientinnen, die eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten, die kürzeste 3-Jahresüberlebensrate (33%) hatten und auch das kürzeste progressionsfreie Intervall (19%) aufwiesen, im Vergleich mit Patientinnen mit alleiniger Bestrahlung (70% und 59%) oder mit kombinierter Radio- Chemotherapie (79% und 62%).

In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von Secord und Mitarbeitern (105) zu Outcome und Nebenwirkungsprofil einer postoperativen Bestrahlung und Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapieabfolge, wurden insgesamt 109 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der Stadien III und IV beobachtet. Eine endometrioiden Histologie lag bei 48% der Patientinnen vor, 17% hatten ein serös-papilläres Karzinom, 5% wiesen eine klarzellige und 28% eine gemischte Histologie auf. Eine maximale zytoreduktive Operation war bei 90% durchgeführt worden.

Postoperativ erhielten 41% eine Chemotherapie gefolgt von einer Bestrahlung und der Fortführung der Chemotherapie („Sandwich- Verfahren“), 17% erhielten eine Bestrahlung gefolgt von einer Chemotherapie und 42% Chemotherapie gefolgt von einer Bestrahlung.

Alle Patientinnen hatten eine platin- basierte Chemotherapie erhalten, die Bestrahlungsformen reichten von einer Bestrahlung des gesamten Abdomens (13%), einer Bestrahlung des Beckens (36%) mit oder ohne erweitertem Bestrahlungsfeld und vaginaler Brachytherapie (32%) bis zu einer alleinigen vaginalen Brachytherapie (5%).

Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen in den jeweiligen Therapiegruppen nachgewiesen werden.

Die 3- Jahresüberlebensrate (88%) und die Zeitspanne des progressionsfreien Überlebens (69%) waren in der Gruppe mit der „Sandwich“- Therapiefolge signifikant ( $p = 0,011$ ; bzw.  $p = 0,025$ ) verlängert, im Vergleich mit der Abfolge: Bestrahlung, gefolgt von Chemotherapie (54% und 47%) und der Reihenfolge Chemotherapie und Bestrahlung (57% und 52%).



Zur Therapie von Patientinnen mit nodal- positiven Endometriumkarzinom in den Stadien III und IV wurde in der Auswertung der Einzelantworten die Strahlentherapie mit ihren jeweiligen Therapieoptionen am häufigsten gewählt: Radio-Brachytherapie mit 56 %, perkutane Beckenbestrahlung mit 49% und Bestrahlung der paraaortalen Region mit 44%. Die Durchführung einer Radiochemotherapie wählten 45%. Für eine Chemotherapie entschieden sich 42,5%.

Bei der Differenzierung der Antworten hinsichtlich der einzelnen Klinikategorien zeigte sich gerade im Hinblick auf die Durchführung einer systemischen Chemotherapie mit 22% ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Kliniktypen: Stellte diese Therapie in Kliniken des universitären Bereiches die am häufigsten gewählte Option dar, wurde eine Chemotherapie in Kliniken der Regelversorgung hingegen am seltensten gewählt.

Anders als in der Auswertung der Einzelantworten zeigte sich in der Analyse der Antwortkombinationen, dass die Durchführung einer Radio- Chemotherapie, in simultaner (36%) oder sequenzieller (35%) Abfolge, die Therapiekategorie mit den meisten Befürwortern darstellte. Die alleinige Bestrahlung (19%) und die alleinige Chemotherapie (8%) wurden nur deutlichem Abstand als dritt- bzw. vierbeste Therapiemöglichkeit angesehen.

Lediglich in Kliniken der Regelversorgung wurde die simultane Radio- Chemotherapie häufiger als eine sequenzielle Chemo- und Radiotherapie gewählt, in beiden anderen Klinikategorien wurden Radio- und Chemotherapie in sequenzieller Abfolge vor der simultanen Verabreichung votiert.

In der Aufschlüsselung der Therapiekategorie der Radio- Chemotherapie zeigte sich, dass von den meisten Teilnehmern, die diese Antwortkategorie wählten, keine weitere Differenzierung der Bestrahlungsform aufgeführt wurde.

Insgesamt zeigte sich, gerade in der Auswertung der Antwortkombinationen, dass die, zumindest in retrospektiven Studien nachgewiesenen Vorteile einer Bestrahlung, in Kombination mit einer Chemotherapie, auch in deutschen Kliniken die Standardtherapie für fortgeschrittene Erkrankungsstadien darstellen.

In welcher Form, ob als „sandwich“- Therapie (Chemotherapie- Radiatio- Chemotherapie), oder in einer sequenziellen Abfolge (erst Chemotherapie, dann Radiatio oder erst Radiatio und anschließend Chemotherapie), kann in Ermangelung prospektiver Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

In der Unterteilung der am zweit häufigsten gewählten Kategorie, der sequenziellen Radio- Chemotherapie, wurde die kombinierte Bestrahlung aus allen drei Bestrahlungsmodi in Verbindung mit einer Chemotherapie am häufigsten gewählt.

Die weitere Unterteilung der Kategorie Radiotherapie ergab eine Präferenz für die Kombination aller angebotenen Bestrahlungsarten.

In der Unterteilung der Antworten hinsichtlich der logistischen Klinikvoraussetzungen, also der Möglichkeit zur Durchführung von Chemotherapien oder einer Strahlentherapie, zeigte die deutlichsten Unterschiede in den Kategorien der Radio- Chemotherapie und der sequenziellen Chemo- Radiotherapie. Die prozentualen Differenzen betragen je etwa 10 %.

Im Vergleich der Umfrageergebnisse von 2003 und der aktuellen Umfrage zeigte sich hinsichtlich der in beiden Umfragen favorisierten Strahlentherapie kein wesentlicher Unterschied, jedoch konnte man eine Entwicklung zugunsten der Durchführung von Chemotherapien in den Stadien I und II bei positivem Nodalstatus seit 2003 erkennen. Dementsprechend wurde in der aktuellen Umfrage die Indikation einer Radio- Chemotherapie seltener gestellt.

In der Auswahl der Therapiemöglichkeiten in den FIGO- Stadien III und IV mit positiven Lymphknoten, zeigte sich in der aktuellen Umfrage eine stärkere Gewichtung der Bestrahlung, zulasten der 2003 favorisierten Radio- Chemotherapie, und auch für diese Erkrankungsstadien zeigte sich die auch in den Stadien I und II beobachtete Zunahme der Chemotherapie seit 2003.

Hier müssen jedoch die unterschiedlichen Aussagen der Auswertungen- Einzelantworten vs. Kombinationsantworten- berücksichtigt werden, wobei der letzteren sicherlich mehr Gewicht zugemessen werden sollte, da diese, gerade im Bereich der Kombination verschiedener Therapiestrategien, die genauere Auskunft über die empfohlene Behandlungsstrategie liefern können.

### 5.2.3 Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I

Serös-papilläre und klarzellige Endometriumkarzinome haben die Tendenz, sich sowohl lymphatisch, wie auch intraperitoneal auszubreiten. Sie sind durch ihr aggressives Wachstums- und Ausbreitungsmuster gekennzeichnet. In der Literatur sind für serös-papilläre Karzinome, ohne eine Infiltration des Myometriums, bis zu 19% Lymphknotenmetastasen beschrieben (106) und für eine Ausbreitung über den Uterus hinaus Raten von bis zu 63%, ohne dass eine Myometriuminfiltration vorlag (107).

Neben einer operativen Therapie, die die Hysterektomie mit beidseitiger Salpingoophorektomie, die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, die Entnahme einer intraabdominalen Zytologie bzw Histologie und die Omentektomie umfassen sollte, scheint eine weiterführende adjuvante Therapie für diese histologischen Karzinomtypen eine logische Antwort auf das aggressive Ausbreitungsmuster dieser Karzinome zu sein.

Die Frage nach der Art der möglichen adjuvanten Therapie ist aus aktuellen Studien und der Literatur nicht eindeutig zu beantworten. Größere prospektiv randomisierte Studien fehlen, oft aufgrund zu geringer Fallzahlen bei insgesamt seltenem histologischem Karzinomtyp.

Bei nur geringer Inzidenz der Erkrankung, sind die vorliegenden Erkenntnisse zu Therapiestrategien oftmals als Subgruppenanalysen aus größeren Studien mit vorwiegend endometrioidem Krankheitsbild entnommen, was ihre Aussagekraft mindert.

In der Studie von Hogberg und Mitarbeitern (53), in der bei high-risk-Endometriumkarzinompatientinnen die Therapie mit Bestrahlung und mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie untersucht wurde, lag der Anteil an Patientinnen mit serös-papillären Karzinomen bei 39% der insgesamt eingeschlossenen 382 Patientinnen. In der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit serös-papillärer Histologie konnte kein Vorteil einer Chemotherapie bemerkt werden.

In einer retrospektiven multizentrischen Analyse durch Dietrich und Mitarbeiter (108) wurde die Wirksamkeit einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit serös-papillären Endometriumkarzinomen des FIGO- Stadiums I untersucht.

Alle Patientinnen erhielten ein operatives Staging mit Hysterektomie, beidseitiger Adnektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, Peritonealzytologie und Omentektomie und postoperativ zwischen 3-6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Bei zwei Patientinnen kam es zu einem Rezidiv im Bereich der Scheide, welches mittels Radio-Chemotherapie behandelt wurde, bei einer Patientin kam es zum Auftreten von Lungen-, Leber-, und Hirnmetastasen, sie verstarb infolge der Erkrankung nach 24 Monaten.

Insgesamt konnte in einem Beobachtungszeitraum von 10 bis 138 Monaten bei keiner Patientin ein Rezidivgeschehen festgestellt werden.

Eine von Alektiar und Mitarbeitern (109) durchgeführte retrospektive Analyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer kombinierten Behandlung mit einer Carboplatin-, Paclitaxel-Chemotherapie und einer vaginalen Brachytherapie bei 25 Patientinnen mit serös-papillären Endometriumkarzinomen der FIGO-Stadien I und II konnte zeigen, dass durch diese Therapie, bei insgesamt guter Verträglichkeit, nach einer medianen Beobachtungszeit von 30 Monaten eine Rate von 88% bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren und hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte.

Bei 16% der Patientinnen trat ein Rezidiv auf, wobei sich alle Rezidive auch außerhalb des kleinen Beckens manifestierten.

Kelly und Mitarbeiter (110) untersuchten in einer weiteren retrospektiven Analyse die Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer vaginalen Brachytherapie bei Patientinnen mit serös- papillärem Endometriumkarzinom im Stadium I. Es wurden die Daten von insgesamt 74 Patientinnen erfasst. Alle hatten eine operative Therapie erhalten.

Insgesamt führte die Chemotherapie mit Platin zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und auch des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit serös- papillären Karzinomen im Stadium I. Bei keiner der 43 Patientinnen, die eine vaginale Brachytherapie erhalten hatten, kam es zu einem Scheidenstumpfrezidiv, jedoch bei 19% der Frauen ohne eine Scheidenstumpfbestrahlung.

In der retrospektiven multizentrischen Untersuchung von Fader und Mitarbeitern (111) konnten 142 Patientinnen mit serös- papillärem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium I nach erfolgtem operativen Staging eingeschlossen werden. Postoperativ wurden 33 Patientinnen nur beobachtet, 20 Patientinnen erhielten eine alleinige Strahlentherapie (vaginale Brachytherapie, oder externe Beckenbestrahlung, oder beide zusammen) und 89 Frauen wurden mit einer Chemotherapie, mit oder ohne ergänzende Strahlentherapie, behandelt (97% erhielten Carboplatin und Paclitaxel, 3% erhielten Cisplatin und Paclitaxel, bei einer durchschnittlichen Zyklusanzahl von 5 Zyklen Chemotherapie). Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 37 Monaten. Insgesamt traten bei 23 Patientinnen Rezidive auf, 60% außerhalb des kleinen Beckens. Die Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, erfuhren signifikant weniger Rezidive (11,2%), als Patientinnen, die eine alleinige Strahlentherapie (25%) erhalten hatten, oder die lediglich beobachtet wurden (30,3%). In der Gruppe der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeit eines Rezidivs kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf eine zusätzliche Strahlentherapie.

Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren lag für die Gruppe der Patientinnen mit einer Chemotherapie bei 81,5%, für die Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie bei 64,1% und für die Frauen im Beobachtungsarm bei 64,7%.

Für Patientinnen mit serös-papillärem Endometriumkarzinom der FIGO- Stadien II wurde durch die Arbeitsgruppe um Fader (112) in einer retrospektiven Studie untersucht, welche postoperative Therapiestrategie die besten Ergebnisse hinsichtlich Rezidivgeschehen und Überleben liefert. Es wurden die Daten von 55 Patientinnen ausgewertet, die alle ein operatives Staging erhalten hatten. Eine alleinige Beobachtung wurde bei 10 Patientinnen durchgeführt, 26 Frauen erhielten eine Strahlentherapie (vaginale Brachytherapie, externe Beckenbestrahlung und/oder externe Bestrahlung des gesamten Abdomens) und bei 19 Patientinnen erfolgte eine Chemotherapie mit mindestens 3 Zyklen Carboplatin und Taxol als Monotherapie oder in Kombination mit einer Bestrahlung.

In einem medianen Beobachtungszeitraum von 33 Monaten traten 20 Rezidive (36%) auf.

Die Patientinnen, die eine Chemotherapie, mit oder ohne zusätzliche Bestrahlung erhalten hatten, wiesen ein geringeres Rezidivrisiko (11%) auf, im Vergleich mit Frauen, bei denen eine alleinige Bestrahlung (50%) erfolgt war, oder im Vergleich mit Patientinnen, die lediglich beobachtet wurden (50%).

Keine der 12 Patientinnen, die zusätzlich zur Chemotherapie auch bestrahlt wurden, erlitten ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Die meisten Rezidive lagen außerhalb des kleinen Beckens (70%), traten innerhalb von 2 Jahren auf und waren nicht kurabel (84%).

Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren war bei Patientinnen nach erfolgter Chemotherapie mit 86% am längsten, verglichen mit Frauen ohne Chemotherapie (41%). Auch ließ sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit erfolgter Chemotherapie nachweisen (88%), im Vergleich zu den Patientinnen ohne eine Chemotherapie (64%).

Zur adjuvanten Therapie von Endometriumkarzinomen mit einer serös- papillären oder klarzelligen Histologie sollte, wie die oben aufgeführten Studien zeigen – wenn auch lediglich retrospektive Untersuchungen vorliegen – einer Chemotherapie, ggf in Kombination mit einer Bestrahlung, auch schon in frühen Stadien der Erkrankung der Vorzug vor einer alleinigen Bestrahlungstherapie gegeben werden.

Hier weichen die Ergebnisse der aktuellen Umfrage von dem Vorgehen, welches man nach aktueller Studienlage zu diesem Krankheitsbild empfehlen würde ab:

Die Analyse der Daten der aktuellen Umfrage zeigte, dass zur Therapie eines serös- papillären Endometriumkarzinoms im Stadium I eine alleinige Strahlentherapie, hier in Form einer Brachytherapie, am häufigsten eingesetzt wurde.

Aus der Häufigkeit der Antwortkombinationen ließ sich erkennen, dass bei Hinzunahme einer Chemotherapie zur Strahlentherapie, eine sequenzielle Abfolge von Bestrahlung und Chemotherapie die meisten Befürworter fand. Hierbei wurde dieses Therapiekonzept in Universitätskliniken häufiger benutzt, als in Kliniken der Regelversorgung.

Insgesamt waren die Unterschiede in den Therapiemaßnahmen zwischen den Kliniken der unterschiedlichen Versorgungsstruktur nur sehr gering ausgeprägt. Auch hinsichtlich des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ und des Merkmals „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Klinikategorien.

Eine mögliche Erklärung für die von den Studienerkenntnissen abweichenden Therapiempfehlungen der deutschen Kliniken mag sein, dass dem histologischen Befund, also dem Vorliegen einer serös- papillären bzw. klarzelligen Histologie, keine so große Beachtung geschenkt wurde, wie dem klinischen Stadium, FIGO I.

Da sich diese histologischen Typen deutlich von den klassischen endometrioiden Adenokarzinomen des Uterus unterscheiden, sowohl hinsichtlich ihrer höheren Aggressivität, wie auch durch ihr abweichendes Ausbreitungsmuster, sollten diese nicht als Endometriumkarzinome, sondern als eigene Karzinomentitäten angesehen werden, auch wenn sie ihren Ursprung in der Gebärmutter haben.

#### 5.2.4 Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III

In der Untersuchung von Hoskins und Mitarbeitern (57) zeigte sich für Patientinnen mit serös-papillären Endometriumkarzinomen in den Stadien III und IV eine Ansprechrate von 60% bei Einsatz der Chemotherapiekombination von Carboplatin und Paclitaxel.

In einer prospektiven Phase II- Studie zur Therapie von Patientinnen mit serös- papillären Endometriumkarzinomen der FIGO- Stadien IB- IV, wurde die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil einer Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von einer externen Beckenbestrahlung, untersucht (113).

Von den insgesamt 31 Patientinnen erhielten 29 Patientinnen alle der geplanten Chemotherapiezyklen. Bei 29% der Patientinnen musste eine Dosisreduktion durchgeführt werden, in 23% der Fälle kam es zu einer Verzögerung der Therapie und bei 6,5% musste die Therapie abgebrochen werden. Hauptsächlich hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 führten bei 19% zu den Abweichungen des Therapieplanes. Bei 45% der Patientinnen kam es zu nicht- hämatologischen Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4, wie zum Beispiel Schwäche, Reduktion des Allgemeinzustandes oder Schmerzen.

Bei 44,8% der Patientinnen der FIGO- Stadien I-III trat ein Rezidiv nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 28 Monaten auf.

Insgesamt ist die Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von einer externen Beckenbestrahlung eine gute Option zur Behandlung von Patientinnen mit serös-papillärem Endometriumkarzinom. Jedoch gibt es zu diesem Therapieschema noch keine Daten einer randomisierten Phase III Studie.

Bei den Antworten zur Therapie von Patientinnen mit serös- papillärem Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium III zeigte sich, dass die Notwendigkeit einer systemischen Chemotherapie zur Behandlung dieser aggressiven Krebserkrankung von den meisten Kliniken gesehen wurde. Hinsichtlich der Therapieabfolge und den möglichen Kombinationspartnern der Chemotherapie zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede hinsichtlich der Versorgungsstufen der Kliniken, aber auch im Hinblick auf die Merkmale „Möglichkeit zur Durchführung systemischer Chemotherapien“ und „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“.

Präferierten Kliniken höherer Versorgungsstufen, wie Universitätskliniken oder Kliniken der Maximalversorgung, die sequenzielle Abfolge von Chemotherapie und Bestrahlung, wurde in Kliniken der Grundversorgung eine simultane Radiochemotherapie favorisiert.

Auch das Ausmaß der Bestrahlung wurde unterschiedlich gewichtet. Kombinierten Kliniken des universitären Bereichs die Chemotherapie mit einer Brachytherapie, wurde in Kliniken der Maximalversorgung die Chemotherapie sowohl mit einer externen Beckenbestrahlung, wie auch mit einer Brachytherapie verbunden.

Dieses zum Teil uneinheitliche Bild kann durch die Tatsache erklärt werden, dass einerseits die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Typs des Endometriumkarzinoms vergleichsweise selten ist, somit Erfahrungen in der Therapie dieser Erkrankung gerade in Krankenhäuser mit niedriger Versorgungsstufe nur gering sind, andererseits mangelt es an eindeutigen Empfehlungen oder an Ergebnissen größerer Studien, um die Effektivität der jeweiligen Therapiestrategien beurteilen zu können.

#### 5.2.5 Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

Zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO- Stadien III und IV gibt es bislang keinen eindeutigen Standard.

Untersuchungen zur Wirksamkeit von unterschiedlichen Chemotherapien konnten zeigen, dass sich durch Einsatz einer Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate erzielen ließ, im Vergleich zur Doxorubicin- Monotherapie. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (114).



In einer von Homesley und Mitarbeitern (115) durchgeführten Phase- III- Studie bei 552 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen der FIGO- Stadien III und IV, wurde nach erfolgter Operation und Bestrahlung des Beckens oder der paraaortalen Region, die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin alleine, oder in Ergänzung um Paclitaxel, hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und hinsichtlich der Toxizität untersucht.

Zunächst erhielten nur die Patientinnen im Paclitaxel- Chemotherapiearm eine Supportivtherapie mit Granulozyten- Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF), später auch die übrigen Patientinnen. Bei etwa 80% der Frauen konnten alle geplanten 6 Chemotherapiezyklen verabreicht werden. Es zeigte sich im Vergleich der Zeiten des rezidivfreien Überlebens zwischen beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied nach einer Beobachtungszeit von 36 Monaten: 62% im Therapiearm ohne Paclitaxel und 64% im Therapiearm mit Paclitaxel. Hingegen zeigten sich in der Gruppe der Frauen mit einer um Paclitaxel erweiterten Chemotherapie deutlich mehr und schwerere Nebenwirkungen. Hier vor allem hämatologische Nebenwirkungen, periphere Neuropathie und Myalgien.

Lediglich in der Untergruppe der Frauen mit größeren (> 2 cm) Tumorresten zeigte sich für den Paclitaxel- Arm eine 50%ige Reduktion des Risikos für ein Rezidivgeschehen.

Fleming und Mitarbeiter (56) konnten im Gegensatz zur Studie von Homesley im Rahmen einer Phase III- Studie mit Paclitaxel zusätzlich zur Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin eine verstärkte Response- Rate (57% gegenüber 34%), eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,3 gegenüber 5,4 Monaten) und auch des Gesamtüberlebens (15,3 gegenüber 12,3 Monaten) im Therapiearm mit Paclitaxel verzeichnen.

In dieser Studie wurden 273 Frauen mit Endometriumkarzinomen der Stadien III und IV, oder in der Rezidivsituation aufgenommen. Im experimentellen Arm war die Neuro- Toxizität stärker ausgeprägt als im Standardtherapiearm. Es traten auch behandlungsassoziierte Todesfälle auf.

In einer koreanischen Untersuchung durch Kim und Mitarbeiter (116) wurden retrospektiv die Daten von Frauen mit intermediärem (FIGO- Stadien Ic bis I Ib) und mit high- risk (FIGO- Stadien IIIa bis Iva) Endometriumkarzinomen, die eine Chemotherapie, entweder mit der Kombination von Paclitaxel und Carboplatin, oder mit der Kombination von Doxorubicin und Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten hatten.

Zwischen beiden Therapiekombinationen zeigte sich kein Unterschied des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens (medianes progressionsfreies Überleben 35 Monate bzw. 24 Monate und Gesamtüberleben 76 bzw. 39 Monate).

Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens konnte durch Gabe von 6 oder mehr Zyklen Chemotherapie erreicht werden, verglichen mit der Gabe von 3 bis 5 Zyklen Chemotherapie.

Die hämatologische Toxizität mit Schweregrad 3 -4, aber auch nicht- hämatologische Toxizitäten, hier vor allem Gastrointestinale, traten in der Kombination von Paclitaxel und Carboplatin seltener auf, als in der Kombination von Doxorubicin und Cisplatin.

In einer durch die Arbeitsgruppe von Sorbe (117) durchgeführten Phase II- Studie wurde die Wirksamkeit von Carboplatin und Taxol in der Behandlung bei Frauen mit Endometriumkarzinomen der Stadien III und IV und auch in der Rezidivsituation untersucht.

Insgesamt wurden 66 Patientinnen im Rahmen dieser Studie erfasst, davon 18 in einer fortgeschrittenen Erkrankungssituation, und 48 Frauen mit Rezidiven. Die Gesamt- Ansprechrate auf die Therapie lag bei 67%.

Ein komplettes Ansprechen konnte bei 29%, ein partielles Tumoransprechen bei 38% beobachtet werden. Die 1- bzw. 3-Jahresüberlebensraten lagen bei 82% und 33%.

In der aktuellen Umfrage wurde auf die Frage nach dem Therapieregime, welches in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation eingesetzt werden sollte, von den Teilnehmern mit Abstand am häufigsten, mit 67%, die Chemotherapiekombination von Paclitaxel und Carboplatin gewählt.

Die Kombination von Doxorubicin und Cisplatin wurde von 36% der Befragten als die Therapie der Wahl genannt. Mit etwa gleicher prozentualer Häufigkeit wurde eine Monotherapie mit Platin und die Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel, unter Substitution mit G-CSF (Granulozyten- Kolonie stimulierenden Faktor) zu je etwa 6% gewählt.

Hierbei zeigten sich bei Analyse der Antworten bezüglich der verschiedenen Klinikategorien nur relativ kleine Unterschiede.

Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Unterscheidungsmerkmale „Möglichkeit zur Durchführung einer Strahlentherapie“ und „Möglichkeit zur Durchführung einer Chemotherapie“ in den Antworten der jeweiligen Kategorien.

Wie kann man eine Verbesserung der Patientinnenbetreuung bei Frauen mit Endometriumkarzinom erreichen?

Neueste Studien – und Forschungsergebnisse sollten und müssen möglichst schnell kommuniziert werden, um eine Umsetzung im klinischen Alltag zu erreichen. Dies kann einerseits über entsprechende Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen auf regionaler oder auch internationaler Ebene erfolgen, andererseits sollte auch über das Internet eine entsprechende Kommunikation zunehmend Gewicht finden.

Bei seltenen Krankheitsentitäten, wie zum Beispiel serös- papillären oder klarzelligem Endometriumkarzinomen sollte die Behandlung in spezifischen regionalen oder überregionalen Zentren erfolgen, oder zumindest im Hinblick auf die Planung und die Durchführung postoperativer adjuvanter Therapien in enger Kooperation und Absprache mit entsprechenden Kliniken erfolgen. Auch hier sind die Möglichkeiten der digitalen Vernetzung und des Austausches von Informationen noch lange nicht ausgeschöpft. Gerade bei Krankheitsbildern mit geringer Inzidenz, kann über eine globale Vernetzung von Behandlungszentren und die Durchführung entsprechender Studien ein weiterer Fortschritt in der Therapie dieser Erkrankungen erreicht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- ( 1) Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) Berlin, 2012
- ( 2) Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 (suppl 5): 61–118.
- ( 3) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105-S143.
- ( 4) Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366(9484):491-505.
- ( 5) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-17.
- ( 6) Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, et al. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia: a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res.* 1998;58(15):3254-3258.
- ( 7) Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(4): 227-242.
- ( 8) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-591.
- ( 9) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531-1543.
- ( 10) Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003; 362(93890):1082
- ( 11) Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003;104(6):799.
- ( 12) Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:93–108
- ( 13) Lachance J, Everett E, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:470-475.

- ( 14) Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(11):924-930.
- ( 15) Niederacher D, An HX, Cho YJ, et al. Mutations and amplification of oncogenes in endometrial cancer. *Oncology.* 1999;56(1):59-65.
- ( 16) Saffari B, Jones LA, Elnaggar A, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res.* 1995;55(23):5693-5698.
- ( 17) Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer.* 2007;120(4):821-824.
- ( 18) Diebold J, Mayr D, *Histopathologie, in Malignome des Corpus uteri*, T.München, Editor.2007, W.Zuchschwerdt Verlag München
- ( 19) Announcement. FIGO stages- 1988 Revision. *Gynecol Oncol.* 1989; 35(1):125-127.
- ( 20) Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105-109.
- ( 21) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):55–65.
- ( 22) Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):342-347.
- ( 23) Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, et al. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1535–1544.
- ( 24) Pitson G, Colgan T, Levin W, et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:862–867.
- ( 25) Inoue Y, Obata K, Abe K, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer.* 1996;78(7):1447-1451.
- ( 26) Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991;67(11):2791-2794.
- ( 27) Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):418-423.

- ( 28) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Routes of Lymphatic Spread: A Study of 112 Consecutive Patients with Endometrial Cancer *Gynecologic Oncology* 2001;81, 100–104.
- ( 29) Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Apr;149(2):199-203.
- ( 30) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1506-1519.
- ( 31) Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometriod cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282–288.
- ( 32) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun1; 23(16):3668-3675.
- ( 33) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995;56(1):29-33.
- ( 34) Mariani A, Webb MJ, Galli L, et al. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 76(3):348-356.
- ( 35) Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, et al. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007.
- ( 36) Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373(9658):125-36.
- ( 37) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707-1716.
- ( 38) Konno Y, Todo Y, Minobe S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Feb;21(2):385-390.
- ( 39) Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: Morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 998–1001

- ( 40) Kodama J, Seki N, Ojima Y, et al. Risk factors for early and late postoperative complications of patients with endometrial cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124 (2006) 222–226
- ( 41) Graham J. The value of preoperative or postoperative treatment by radium for carcinoma of the uterine body. *Surg, Gynecol Obstet* 1971;5:855 – 860.
- ( 42) Piver MS, Yazizi R, Blumenson L, et al. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1979;54:85– 89.
- ( 43) Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1379-1384.
- ( 44) Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, et al. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):111-117.
- ( 45) Anderson JM, Stea B, Hallum AV, et al. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):417-425.
- ( 46) Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):371-374.
- ( 47) Horowitz NS, Peters WA III, Smith MR, et al. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):235-240.
- ( 48) Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998;91(3):355-359.
- ( 49) Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, et al. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;79(3):490-494.
- ( 50) Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2002;84(2):194-200.
- ( 51) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;94(1):241-242.
- ( 52) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al, PORTEC Study Group. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9213):1404-1411.

- ( 53) Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT)±chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, vol. 25, No. 18S. J Clin Oncol 2007;5503.
- ( 54) Angiolo G, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. Crit Rev Oncol/Hematol 2006;58:242–256.
- ( 55) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006;24:36–44.
- ( 56) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004;22:2159–2166.
- ( 57) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study, J Clin Oncol 19 (20) (2001), 4048–4053.
- ( 58) Sorbe B, Andersson H, Boman K, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel longterm follow-up, Int J Gynecol Cancer 2008, 18, 803–808.
- ( 59) Sehouli J, Camara O, Stengel D, et al. Multizentrische Umfrage zum Stellenwert der Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom in Deutschland, Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch 2003;43:104–110.
- ( 60) Verzeichnis der Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen in Deutschland (Stand 31.12.2006). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2008, Statistische Ämter des Bundes und der Länder
- ( 61) Bayerisches Krankenhausgesetz (BayKrG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. März 2007, Art. 4, Abs.2
- ( 62) Dowdy S, Borah B, Bakkum-Gamez J, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer, Gynecologic Oncology 127 (2012) 5–10
- ( 63) Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, et al. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2007; 105: 325–328.
- ( 64) Girardi F, Petru E, Heydarfadai M, et al. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1993;49(2):177-180.



- ( 65) Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, et al. Accuracy of lymph node palpation to determine the need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):553-556.
- ( 66) Eltabbakh GH. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1177-1181.
- ( 67) Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol.* 1997;65(2):82-87.
- ( 68) Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S et al. Indispensability of Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancers. *Gynecol. Oncol.* 1997;64, 411–417.
- ( 69) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
- ( 70) Rose PG, Cha SD, Tak WK, et al. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(2):229-233.
- ( 71) Battista M, Steiner E, Rieks N et al. Nationwide Analysis on Surgical Staging Procedures and Systemic Treatment for Patients With Endometrial Cancer in Germany *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 105-112.
- ( 72) Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269–273.
- ( 73) Tanaka H, Sato H, Miura H, et al. Can We Omit Para-Aorta Lymph Node Dissection in Endometrial Cancer? *Jpn. J Clin Oncol* 2006;36(9)578–581.
- ( 74) Case AS, Roconni RP, Straughn JM Jr, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1375-1379.
- ( 75) Orr JW Jr, Naumann WR, Escobar P. “Attitude is a little thing that makes a big difference” Winston Churchill. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):147-151; author reply 151-153.
- ( 76) Sanjuan A, Cobo T, Pahisa J, et al.: Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: Role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:385–390.
- (77) Statistisches Bundesamt, Statistisches Jahrbuch 2012, Kapitel 2.27 und 2.29

- (78) Lowery W, Gehrig P, Ko E. Surgical staging for endometrial cancer in the elderly - Is there a role for lymphadenectomy? *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 12–15
- (79) Ahmed A, Zamba G, DeGeest K. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992–2002 *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 35–40.
- (80) Vaknin Z, Ben-Ami I, Schneider D. A comparison of perioperative morbidity, perioperative mortality, and disease-specific survival in elderly women ( $\geq 70$  Years) versus younger women ( $< 70$  Years) with endometrioid endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer & Volume 19, Number 5, July 2009, 879- 883*
- (81) Giannice R, Susini T, Ferrandina G et al. Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy in Elderly Gynecologic Oncologic Patients. *Cancer* 2001 / Volume 92 / Number 10, 2562- 2568.
- (82) Wright JD, Lewin S, Barrena Medel N, et al. Endometrial cancer in the oldest old: Tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 69–74
- (83) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0341\\_S2k\\_Endometriumkarzinom\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0341_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf)
- (84) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrial corpus cancer. *Cancer* 2006;107:1823–1830.
- (85) Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11, 443 patients. *Cancer* 2007;109(12):2454–2460.
- (86) Huang M, Chadha M, Musa F et al. Lymph nodes: Is total number or station number a better predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer? *Gynecologic Oncology* 119 (2010) 295–298.
- (87) Cormier B, Sauthier P, Lussie C, et al. Determinants of Lymph Node Count in Endometrial Cancer Surgical Staging. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 1361-1366
- (88) Hareyama H, Ito K, Watanabe S, et al. Factors Influencing the Number of Pelvic and Para-Aortic Lymph Nodes Removed in Surgical Treatment of Endometrial and Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 1577- 1584
- (89) Santoso JT, Azadi A, Wan J, et al. Lymph node counts in uterine cancer: A randomized double blind trial. *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 159–162
- (90) Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic Oncology* 2006 ;102:92 – 97

- ( 91) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2007;107:253–259.
- ( 92) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165–1172.
- ( 93) Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: Role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–378.
- ( 94) Suzuki R, Miyagi E, Takahashi N, et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:890–896.
- ( 95) Kamura T, Yahata H, Shigematsu T et al. Predicting Pelvic Lymph Node Metastasis in Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1999;72:387–391.
- ( 96) Hanson MB, Van Nagell JR Jr, Powell DE, et al. The prognostic significance of lymph vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55:1753–1757.
- ( 97) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*.1987;60:2035-2041.
- ( 98) Watari H, Todo Y, Takeda M et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2005;96:651–657.
- ( 99) Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer* 2006;95:266–271.
- ( 100) McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK et al. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation, *Gynecologic Oncology* 2010;116:404–407.
- ( 101) Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
- ( 102) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–233.

- ( 103) Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008;110:190–195.
- ( 104) Secord AA, Havrilesky LJ, Bae-Jump V et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:285–291.
- ( 105) Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2009;114:442–447.
- ( 106) Slomovitz B, Burke T, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol*. 2003;91:463-469.
- ( 107) Fader A, Boruta D, Olawaiye A, et al. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:21-29.
- ( 108) Dietrich CS, Modesitt SC, DePriest PD et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecologic Oncology* 2005;99:557–563.
- ( 109) Alektiar KM, Makker V, Abu-Rustum NR et al. Concurrent carboplatin/paclitaxel and intravaginal radiation in surgical stage I–II serous endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2009;112:142–145.
- ( 110) Kelly MG, O'Malley DM, Hui P et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2005;98:353–359.
- ( 111) Fader AN, Drake RD, O'Malley DM et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009;115:2119–2127.
- ( 112) Fader AN, Nagel C, Axtell AE et al. Stage II uterine papillary serous carcinoma: carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecologic Oncology* 2009;112:558–562.
- ( 113) Obermair A, Mileshkin L, Bolz K et al. Prospective, non-randomized phase 2 clinical trial of carboplatin plus paclitaxel with sequential radical pelvic radiotherapy for uterine papillary serous carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2011;120:179–184.
- ( 114) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902–3908.

- ( 115) Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* 2009;112:543–552.
  
- ( 116) Kim HS, Kim JW, Wu HG et al. Comparison of the efficacy between paclitaxel/carboplatin and doxorubicin/cisplatin for concurrent chemoradiation in intermediate- or high-risk endometrioid endometrial cancer: a single institution experience. *J. Obstet. Gynaecol.* 2010;36:598–604.
  
- ( 117) Sorbe B, Andersson H, Boman K et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel—long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:803–808.

## **7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen**

### **7.1 Verzeichnis der Tabellen**

Tabelle 1: WHO- Klassifikation (2003) der epithelialen Tumoren des Corpus uteri und verwandter Läsionen (nach (18)) .....	14
Tabelle 2: Endometriumklassifikation nach FIGO (2003) und UICC (2003) .....	15
Tabelle 3: Aktuelle Endometriumklassifikation nach FIGO (2009) und UICC .....	16
Tabelle 4: Einteilung der Endometriumkarzinome in Risikogruppen .....	17
Tabelle 5: Übersicht über die Behandlungskategorien der adjuvanten/palliativen Therapieoptionen beim Endometriumkarzinom .....	63

### **7.2 Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Verteilung der teilnehmenden Kliniken in drei Versorgungsstufen .....	27
Abbildung 2: Anzahl der im Jahr 2008 behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom .....	28
Abbildung 3: Anzahl der im Jahre 2008 behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom in Kategorien .....	29
Abbildung 4: Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom klassifiziert nach dem Typ der Klinik. ....	30
Abbildung 5: Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	31
Abbildung 6: Durchführung einer Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	32
Abbildung 7: Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie.....	33
Abbildung 8: Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Chemotherapie.....	34
Abbildung 9: Methodik und Lokalisation der Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Bestrahlung.....	35

Abbildung 10:	Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie .....	36
Abbildung 11:	Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	37
Abbildung 12:	Indikation und Limitation der paraaortalen Lymphonodektomie in Abhängigkeit von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	38
Abbildung 13:	Obere anatomische Begrenzung der paraaortalen Lymphonodektomie .....	39
Abbildung 14:	Obere anatomische Begrenzung der paraaortalen Lymphonodektomie in Abh. der Lymphonodektomie-Region.....	40
Abbildung 15:	Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten pro Seite pelvin .....	42
Abbildung 16:	Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten paraaortal .....	42
Abbildung 17:	Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten pro Seite pelvin in Gruppen.....	44
Abbildung 18:	Adäquate Anzahl entnommener Lymphknoten paraaortal in Gruppen.....	45
Abbildung 19:	Intention der Lymphonodektomie.....	46
Abbildung 20:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Einzelantworten).....	49
Abbildung 21:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie (Einzelantworten) .....	50
Abbildung 22:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Einzelantworten) .....	51
Abbildung 23:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Antwortkombinationen) I .....	52
Abbildung 24:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie (Antwortkombinationen) II.....	53
Abbildung 25:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Antwortkombinationen) I .....	54

Abbildung 26:	Indikation zur Durchführung einer Lymphonodektomie in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Antwortkombinationen) II.....	55
Abbildung 27:	Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Einzelantworten).....	57
Abbildung 28:	Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) I .....	58
Abbildung 29:	Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) II.....	59
Abbildung 30:	Risikofaktoren für lymphogene Tumorausbreitung (Antwortkombinationen) III.....	60
Abbildung 31:	Einfluss des Nodalstatus auf die weitere Therapie .....	62
Abbildung 32:	Therapie bei N+ Stadium I+II (Einzelantworten).....	65
Abbildung 33:	Therapie bei N+ Stadium I+II in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie (Einzelantworten).....	66
Abbildung 34:	Therapie bei N+ Stadium I+II in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung (Einzelantworten).....	67
Abbildung 35:	Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen).....	69
Abbildung 36:	Radiotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen).....	70
Abbildung 37:	Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen).....	71
Abbildung 38:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen).....	72
Abbildung 39:	Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	73
Abbildung 40:	Therapie bei N+ Stadium I+II (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	73
Abbildung 41:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten).....	76



Abbildung 42:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	77
Abbildung 43:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	78
Abbildung 44:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) .....	79
Abbildung 45:	Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen).....	80
Abbildung 46:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen).....	81
Abbildung 47:	Radiotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) .....	82
Abbildung 48:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	83
Abbildung 49:	Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	84
Abbildung 50:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	85
Abbildung 51:	Therapie bei N+ Stadium III+IV (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	86
Abbildung 52:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Einzelantworten).....	88
Abbildung 53:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen).....	89
Abbildung 54:	Radiotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen).....	90
Abbildung 55:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen).....	91

Abbildung 56:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	92
Abbildung 57:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium I (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	92
Abbildung 58:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten).....	94
Abbildung 59:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	95
Abbildung 60:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Einzelantworten) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	96
Abbildung 61:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen).....	97
Abbildung 62:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) .....	98
Abbildung 63:	Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) .....	99
Abbildung 64:	Radiotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) .....	100
Abbildung 65:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	101
Abbildung 66:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	102

Abbildung 67:	Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Chemotherapie .....	103
Abbildung 68:	Therapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	104
Abbildung 69:	Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	105
Abbildung 70:	Sequenzielle Radio- Chemotherapie beim serös-papillären Endometriumkarzinom Stadium III (Antwortkombinationen) in Abh. von der Möglichkeit interner Bestrahlung .....	106
Abbildung 71:	Chemotherapieprotokolle beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom.....	108
Abbildung 72:	Unterstützung von Studien zum Thema Endometriumkarzinom.....	110
Abbildung 73:	Studienvergleich 2003/2009- Versorgungsstufen der Kliniken.....	111
Abbildung 74:	Studienvergleich 2003/2009- Durchführung von Lymphonodektomien .....	112
Abbildung 75:	Studienvergleich 2003/2009- Methode und Region der Lymphonodektomie .....	113
Abbildung 76:	Studienvergleich 2003/2009- Intention der Lymphonodektomie .....	114
Abbildung 77:	Studienvergleich 2003/2009- Einfluss des Nodalstatus auf die Therapieplanung.....	114
Abbildung 78:	Studienvergleich 2003/2009- Adjuvante/palliative Therapiestrategien .....	116

## **8 Anhang**

## FRAGEBOGEN

### Beschreibung Ihrer Klinik:

Universitätsklinik

Maximalversorgung

Regelversorgung

Wie viele Patientinnen mit primären Endometriumkarzinom haben Sie 2008 behandelt?

\_\_\_\_\_

Haben Sie eine Strahlentherapieeinheit in Ihrem Krankenhaus?

ja

nein

Führen Sie in Ihrer Abteilung systemische Chemotherapien durch?

ja

nein

1) Führen Sie eine Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom durch?

a) regelmäßig

in ausgewählten Fällen

nie

b) Wenn ja:

Sampling

systematisch

c) nur pelvin

pelvin und paraaortal

2) Wann führen Sie eine paraaortale Lymphonodektomie durch?

a) immer wenn ich eine Lymphonodektomie indiziere als systematische pelvine und paraaortale LND

nur wenn die pelvinen Lymphknoten befallen sind (Schnellschnitt)

4) b) nur bei Patientinnen bis zu einem Alter von etwa 70 Jahren

bei älteren Patientinnen in Abhängigkeit von dem Ausmass der Komorbiditäten

3) Was gilt für Sie als obere anatomische Grenze der Lymphonodektomie?

A. iliaca communis

A. mesenterica inferior

V. renalis

- 
- die suprarenale Region
- 4) Welche Anzahl von entnommenen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten betrachten Sie als adäquat?**
- pelvine LK \_\_\_\_\_ paraaortale LK \_\_\_\_\_
- a) Welche Intention verfolgen Sie mit der Lymphonodektomie?**
- aus diagnostischen Gründen (Staging)
- aus therapeutischen Gründen (Überleben)
- sowohl als auch
- b) Wann indizieren Sie eine Lymphonodektomie? (Mehrfachantwort möglich)**
- in allen Stadien
- nur in den Stadien I+II
- bei palpatorisch vergrößerten Lymphknoten
- bei in der Bildgebung auffälligen Lymphknoten
- 5) Bei welchen zusätzlichen Risikofaktoren indizieren Sie eine Lymphonodektomie?**
- schlecht differenzierte Tumoren (G3)
- Tumorgröße > 2cm
- Lymphangiainvasion (L<sub>1</sub>)
- Hämangiainvasion (V<sub>1</sub>)
- bei serös-papillären, klarzelligen oder adenosquamösen Karzinomen
- 6) Hat der Lymphknotenbefall einen Einfluß auf Ihre Wahl der adjuvanten Behandlung?**
- a)** ja
- nein
- wenn ja:
- b)** in allen Stadien
- nur in den Stadien I + II

7) **Bei N+ im Stadium I+II indizieren Sie folgende Anschluss therapie:  
(Mehrfachantwort möglich)**

Strahlentherapie Brachytherapie

Strahlentherapie perkutan pelvin

Chemotherapie

Radio-Chemotherapie

keine

8) **Bei N+ im Stadium III+IV indizieren Sie folgende Anschluß therapie:  
(Mehrfachantwort möglich)**

Strahlentherapie Brachytherapie

Strahlentherapie perkutan pelvin

5) Strahlentherapie perkutan paraaortal

Chemotherapie

Radio-Chemotherapie

keine

9) **Beim serös-papillären Endometriumkarzinom im Stadium I indizieren Sie welche Therapie? (Mehrfachantwort möglich)**

perkutane Strahlentherapie pelvin

Chemotherapie

Brachytherapie

Radio-Chemotherapie

keine

10) **Beim serös-papillären Endometriumkarzinom im Stadium III indizieren Sie welche Therapie? (Mehrfachantwort möglich)**

perkutane Strahlentherapie

- |            |  |                          |
|------------|--|--------------------------|
|            | Chemotherapie  | <input type="checkbox"/> |
|            | Brachytherapie   | <input type="checkbox"/> |
|            | Radio-Chemotherapie  | <input type="checkbox"/> |
|            | keine  | <input type="checkbox"/> |
| <b>11)</b> | <b><i>Wenn Sie eine alleinige Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom indizieren, welche Therapieprotokolle setzen Sie am häufigsten ein?</i></b> |                          |
|            | Paclitaxel + Carboplatin   | <input type="checkbox"/> |
|            | Doxorubicin + Cisplatin  | <input type="checkbox"/> |
|            | Doxorubicin + Cisplatin + Paclitaxel + G-CSF   | <input type="checkbox"/> |
|            | Platin-Monotherapie  | <input type="checkbox"/> |
|            | Sonstige (bitte benennen) _____  | <input type="checkbox"/> |

***Abschließend möchten wie Sie fragen, ob Sie Studien zum Endometriumkarzinom unterstützen würden? (Mehrfachantwort!)***

- |           |                              |                          |
|-----------|------------------------------|--------------------------|
| <b>a)</b> | ja                           | <input type="checkbox"/> |
|           | nein                         | <input type="checkbox"/> |
|           | <b>wenn ja:</b>              |                          |
| <b>b)</b> | zu Anschlusstherapien        | <input type="checkbox"/> |
|           | zu Fragen der Lebensqualität | <input type="checkbox"/> |

**Nochmals herzlichen Dank für Ihre Unterstützung !**



## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all meinen Mentoren und Lehrmeistern danken.

Ich danke an erster Stelle Herrn Professor Jalid Sehouli für die Inspiration, Unterstützung und Motivation, die letztlich zur Entstehung dieser Arbeit geführt haben.

Frau Privatdozentin Christina Fotopoulou danke ich sehr herzlich für ihre Hilfe und ihren freundschaftlichen Rat mit dem sie mir, nicht nur bei der Entstehung dieser Arbeit, stets zur Seite gestanden hat.

Mein Dank gilt ferner Herrn Doktor Fakher Ismaeél sowie Herrn Privatdozent Gerd Räber für die Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Schließlich danke ich meiner Familie, meiner Mutter Heike Krätschell, meinem Vater Doktor Wolfgang Krätschell, meinem Bruder Albrecht Krätschell und meiner Schwester Anna Krätschell von ganzem Herzen für all die Jahre Verständnis, Hilfe und Unterstützung.

Meiner Frau Anja Krätschell und meinen Kindern, Mathilda, Karl und Sophie, danke ich für die Liebe und Kraft, die sie mir Tag für Tag schenken.

## **10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 Publikationsliste

External iliac artery ligation due to late postoperative rupture after radical lymphadenectomy for advanced ovarian cancer--two case reports. Fotopoulou C, Neumann U, **Kraetschell R**, Lichtenegger W, Sehouli J, Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(2):198-200.

Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. Fotopoulou C, Neumann U, **Kraetschell R**, Schefold JC, Weidemann H, Lichtenegger W, Sehouli J, J Surg Oncol. 2010 May 1;101(6):507-12.

Regional abdominal hyperthermia combined with systemic chemotherapy for the treatment of patients with ovarian cancer relapse: Results of a pilot study.

Fotopoulou C, Cho CH, **Kraetschell R**, Gellermann J, Wust P, Lichtenegger W, Sehouli J. Int J Hyperthermia. 2010;26(2):118-26.

Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status.

Fotopoulou C, Savvatis K, **Kraetschell R**, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Apr;149(2):199-203. Epub 2010 Jan 22.

Current status of clinical management in endometrial cancer: A national survey of the northeastern german society of gynecologic oncology (NOGGO). Sehouli J, **Kraetschell R**, Mahner S, Camara O, Fotopoulou C, International Gynecologic Cancer Society Biennial Meeting Proceedings 2010, 1957

Therapie des Endometriumkarzinoms, P.Mallmann, **R. Kraetschell**. Update 2011/12.

Neue Therapien in der Gynäkologischen Onkologie: Mit den wichtigsten Ergebnissen des 47. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ J. Sehouli, W. Lichtenegger (Hrsg.). Hamburg: Akademos, 2011

Therapie des Endometriumkarzinoms, G. Emons, **R. Kraetschell**. Update 2010/11.  
Neue Therapien in der Gynäkologischen Onkologie: Mit den wichtigsten  
Ergebnissen des 46. Kongresses der American Society of Clinical Oncology  
(ASCO)/ J. Sehouli, W. Lichtenegger (Hrsg.). Hamburg: Akademos, 2010

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Krätschell, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Multizentrische Umfrage zur Therapie und zum Management des Endometriumkarzinoms an deutschen Kliniken“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift