

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Der Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Endometriumkarzinom durch  
die Lymphonodektomie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von  
Katharina Kaiser  
aus Neubrandenburg  
Magdeburg 2017

Bibliographische Beschreibung:

Kaiser, Katharina:

Der Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Endometriumkarzinom durch die Lymphonodektomie

– 2017 – 51 Bl., 6 Abb., 9 Tab.

Kurzreferat:

Einleitung:

Das Ziel dieser Studie war es aufzuzeigen, welchen Einfluss die Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom hat.

Methoden:

Die retrospektive multizentrische Studie umfasst 1502 Patientinnen, bei denen zwischen den Jahren 2000 und 2011 ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde und welche ohne Lymphonodektomie, mit pelviner bzw. pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie therapiert wurden. Es erfolgte eine Zuteilung in drei verschiedene Rezidivrisikogruppen.

Ergebnisse:

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 78 Monaten konnte dokumentiert werden, dass die Lymphonodektomie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der niedrigen Rezidivrisikogruppe hat. Patientinnen der mittleren Risikogruppe profitierten von einer pelvinen und einer kombinierten pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bezüglich des Gesamtüberlebens. Die Hochrisikogruppe profitierte nur von einer kombinierten Lymphonodektomie. Die Vergleichsgruppe ohne adjuvante Therapie zeigte einen Überlebensvorteil durch die kombinierte Lymphonodektomie in der mittleren und hohen Risikogruppe.

Schlussfolgerung:

Die kombinierte pelvine und paraaortale LNE sollte bei allen Patientinnen mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko vorgenommen werden.

*Gewidmet meinen Eltern*

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>II</u>
Dokumentationsblatt	I
Kurzreferat	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V

## **Inhalt**

1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms.....	1
1.2. Pathogenese und Histopathologie des Endometriumkarzinoms .....	1
1.2.1. Pathogenese .....	1
1.2.2 Histopathologie.....	2
1.3 Differenzierung und Staging des Endometriumkarzinoms.....	3
1.3.1 Differenzierung .....	3
1.3.2 Staging .....	4
1.4 Klinik, Diagnostik und Rezidivrate des Endometriumkarzinoms .....	5
1.5 Therapie des Endometriumkarzinoms.....	6
1.5.1 Operative Therapie.....	6
1.5.2 Radiatio .....	8
1.5.3 Chemo- und Hormontehrapie .....	8
1.6 Prognose .....	9
2 Fragestellung.....	10
3 Patientinnen und Methoden.....	10
3.1 Patientenkollektiv .....	10
3.2 Datenerfassung.....	11
3.3 Gruppeneinteilungen nach Rezidivrisiko .....	12

3.4 Gruppeneinteilungen nach Lymphonodektomie .....	13
3.5 Statistische Analyse .....	14
4 Ergebnisse .....	15
4.1 Charakterisierung der Patientengruppen.....	15
4.2 Lymphonodektomie und Gesamtüberleben.....	19
4.3 Multivariate Analyse .....	24
5 Diskussion .....	26
5.1 Therapeutischer Nutzen der Lymphonodektomie.....	27
5.2 Umfang der Lymphonodektomie .....	30
6 Zusammenfassung .....	34
7 Literaturverzeichnis .....	36
8 Danksagung .....	41
9 Ehrenwörtliche Erklärung .....	42
10 Lebenslauf.....	43

---

Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EIC	Endometriales intraepitheliales Karzinom
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde
G	Grading
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
M	Metastasenklassifikation
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Lymphknotenklassifikation
OP	Operation
pTNM	postoperative histopathologische Tumorklassifikation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T	Tumorklassifikation
Tis	Carcinoma in situ

---

Tabelle 1 TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	4
Tabelle 2 Rezidivrisiko .....	6
Tabelle 3 Therapieoptionen.....	9
Tabelle 4 Stratifizierung des Rezidivrisikos .....	13
Tabelle 5 Überleben verschiedener Risikogruppen bei Lymphonodektomie....	17
Tabelle 6 Klinische und pathologische Kriterien der mittleren Risikogruppe und Hochrisikogruppe .....	19
Tabelle 7 Univariate Analyse der Prognosefaktoren in der mittleren und Hochrisikogruppe .....	23
Tabelle 8 Multivariate Analyse der Gesamtüberlebensprognosefaktoren der mittleren und Hochrisikogruppe.....	25
Tabelle 9 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens für Patientinnen der mittleren und Hochrisikogruppe ohne adjuvante Therapie ....	26

---

Abbildung 1 Studiendesign.....	11
Abbildung 2 Kaplan- Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für alle Patientinnen .....	20
Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit niedrigem.....	21
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit mittlerem Rezidivrisiko .....	21
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit hohem .....	22
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für alle Patientinnen ohne Chemo- oder Strahlentherapie .....	24



# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms**

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 11.550 Frauen neu am Endometriumkarzinom, was einem Anteil von 5,1 % an allen bösartigen Neubildungen entspricht und somit die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane darstellt. Insgesamt stellt das Endometriumkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen dar [1]. Die Inzidenzrate des Endometriumkarzinoms beträgt in Deutschland ca. 18/100.000 Frauen [2]. Der Altersgipfel liegt bei 68 Jahren, sodass es sich um eine Erkrankung des höheren Alters handelt. Die altersstandardisierte Mortalität von 3,4/100.000 Frauen/Jahr ist relativ niedrig. Etwa 75% der Patientinnen erkranken postmenopausal. Nur bei etwa 5% manifestiert sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr [3].

## **1.2. Pathogenese und Histopathologie des Endometriumkarzinoms**

### **1.2.1. Pathogenese**

Prinzipiell unterscheidet man nach klinischen, histologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten zwei Typen des Endometriumkarzinoms, den endometrioiden östrogenabhängigen (Typ 1) und den nicht-endometrioiden östrogenunabhängigen (Typ 2).

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms vom Typ 1 wird der Imbalance zwischen Östrogenen und Gestagenen beigemessen. Im Falle einer abnormen Östrogenstimulierung und der daraus resultierenden Endometriumhyperplasie kann es bei fehlender kompensierender Gestagenwirkung und zusätzlichen konstitutionellen Faktoren zu atypischen Proliferationen kommen und die Entstehung eines Karzinoms begünstigen [4].

Zu jenen konstitutionellen endogenen Risikofaktoren zählen eine frühzeitige Menarche, Adipositas, Nulliparität, eine spät einsetzende Menopause, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, das polyzystische Ovarsyndrom, östrogenproduzierende Tumore und die Infertilität. Zusätzlich sind bis zu 5% der Endometriumkarzinome mit dem Lynch Syndrom Typ II assoziiert, welches auch als hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinomsyndrom bekannt ist [5]. Als zusätzliche exogene Risikofaktoren gelten die nichtzyklische, alleinige Östrogensersatztherapie, die Tamoxifentherapie und die vorhergehende Bestrahlungstherapie [6].

Über Risikofaktoren des Endometriumkarzinom Typ II ist weniger bekannt, da er seltener auftritt [7]. Inwieweit lebensstilbedingte oder genetische Faktoren bei den Typ II Karzinomen relevant sind, ist noch nicht ausreichend geklärt. Dennoch werden auch hier ein höheres Alter und eine vorangegangene Bestrahlung als prädisponierend eingestuft [1].

### **1.2.2 Histopathologie**

Vorgängerformen der Endometriumkarzinome Typ-I sind in der Regel Endometriumhyperplasien, welche durch abnormes histologisches Wachstum der Drüsen und des Stromas entstehen. Dies geschieht auf dem Boden einer Östrogenüberstimulation und führt zu teils benignen, aber auch prämaligen Läsionen [8].

Grundsätzlich unterscheidet man vier Formen der Endometriumhyperplasie:

- Einfache Hyperplasie ohne Atypien
- Komplexe oder adenomatöse Hyperplasie ohne Atypien
- Einfache atypische Hyperplasie
- Komplexe oder adenomatöse atypische Hyperplasie

Diese vier Typen treten jedoch nicht proportional verteilt auf, sondern werden in ihrer Häufigkeit unterschieden, wobei Hyperplasien ohne Atypien deutlich seltener auftreten. Die komplexe Hyperplasie macht dabei nur ca. 3% aus und die einfache Hyperplasie lediglich 1%. Häufiger tritt dabei die einfache atypische Hyperplasie mit 8% auf und den größten Anteil macht die komplexe

atypische Hyperplasie mit 29% aus. Diese ist insbesondere die Vorläuferläsion für Typ-I-Karzinome [9].

Der histologisch am weitesten verbreitete Typ ist mit 75-80% das endometrioides Adenokarzinom, gefolgt vom gemischten Adenokarzinom mit 10%. Deutlich seltener kommt das klarzellige Adenokarzinom mit ca. 4% vor. Eher selten und anteilig mit jeweils 1% kommen das seröse, muzinöse und squamöse Adenokarzinom, sowie undifferenzierte Karzinome vor [10].

Die serösen und die klarzelligen Karzinome bilden dabei die Grundlage für Typ-II-Karzinome [5]. Man geht davon aus, dass sich diese aus endometrialen intraepithelialen Karzinomen (EIC) entwickeln. Dies sind Läsionen, welche eine maligne Transformation des physiologischen Gewebes möglich machen, beispielsweise auf dem Boden eines benignen Polypen. Häufig sind sie mit einer Atrophie des Endometriums vergesellschaftet [11].

## **1.3 Differenzierung und Staging des Endometriumkarzinoms**

### **1.3.1 Differenzierung**

Typ-II-Karzinome werden aufgrund ihrer schlechten Prognose automatisch als High-grade-Tumore geführt, sodass sie nicht graduiert werden. Bei allen Typ-I-Karzinomen erfolgt eine Einteilung anhand des dreistufigen Grading-Systems [12].

Die Differenzierung des Endometriumkarzinoms basiert auf der Architektur des Gewebes und auf zytologischen Atypien. Das Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Grading-Schema nutzt dabei die prozentuale Verteilung von glandulären Gewebsanteilen und soliden Tumoranteilen zur Einteilung in die drei Differenzierungsgrade.

- G1: weniger als 5% solider Tumoranteil - gut differenziert
- G2: zwischen 5% und 50% solider Tumoranteil - mäßig differenziert
- G3: mehr als 50% solider Tumoranteil - schlecht differenziert.

Bei einer signifikanten Menge von Zellatypien kann eine Hochstufung von G1 zu G2 bzw. von G2 zu G3 erfolgen [13].

### 1.3.2 Staging

Die Einteilung des Endometriumkarzinoms in entsprechende Stadien erfolgt seit 1988 chirurgisch- pathologisch, dafür gibt es zwei große Klassifikationssysteme: die TNM (Tumor, Nodus, Metastase)- und FIGO-Klassifikation [14]. Seit 2010 wird in der FIGO-Klassifikation auf eine Unterteilung in ein Stadium IIA und IIB verzichtet. Eine Übersicht über die aktuelle Stadieneinteilung bietet Tabelle 1.

Tabelle 1 TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM- Kategorie	FIGO- Stadien	
Tx	-	Primärtumor unklar
To	-	T0 – Kein Anhalt Primärtumor
Tis	-	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Korpus
T1a	IA	Keine oder weniger als 50% Invasion des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte des Myometriums oder mehr
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich im Becken jenseits des Uterus aus, infiltriert aber weder Harnblase noch Rektumschleimhaut
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa des Beckens und/oder Adnexe
T3b	IIIB	Tumor befällt Vagina und/ oder Parametrien
N1	IIIC	Pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen
-	IIIC1	Positive pelvine Lymphknoten
-	IIIC2	Positive paraaortale Lymphknoten mit oder ohne pelvine Lymphknotenmetastasen
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- oder Darmmukosa (bullöses Ödem reicht nicht)
M1	IVB	Fernmetastasen, exkl. Vaginalmetastasen, peritonealen Metastasen oder Adnexen, inkl. Intraabdominale Lymphknotenmetastasen, außer pelvin/paraaortal und/oder inguinale Lymphknotenmetastasen

[15]

## **1.4 Klinik, Diagnostik und Rezidivrate des Endometriumkarzinoms**

Frauen in der Postmenopause mit pathologischen vaginalen bzw. uterinen Blutungen sollten sich einer weiterführenden Diagnostik unterziehen, weil 5-10% eine maligne Ursache aufweisen [16]. Das häufigste Symptom des Endometriumkarzinoms, welches in ca. 90% der Fälle auftritt, ist die abnorme uterine Blutung, gelegentlich assoziiert mit Pyometra oder in fortgeschrittenen Stadien mit abdominalen oder pelvinen Schmerzen [17].

Die Diagnose erfolgt aufgrund der gynäkologischen Untersuchung und der vaginalen Sonographie. Diagnostisches Mittel der Wahl stellt die Hysterektomie mit fraktionierter Abrasio dar. Die Zysto- und Rektoskopie sind rein fakultative Untersuchungen [18]. Präoperativ könnte man als Stagingmaßnahmen die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT) verwenden.

Die Rezidivrate des Endometriumkarzinoms ist mit etwa 25% nicht unerheblich. Von ihnen treten mehr als 70% in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung auf [19]. Man kann eine Unterteilung hinsichtlich des Rezidivrisikos in gering, mittel und hoch vornehmen. Hierbei werden der histologische Typ, die FIGO-Klassifikation und das Grading berücksichtigt.

Voraussetzung für die Zuordnung zur niedrigen Risikogruppe ist der histologische Typ eines endometrioiden Tumors, Grad 1 oder 2 und eine Invasionstiefe weniger als 50% des Myometriums. In die Hochrisikogruppe werden alle endometrioiden Tumore ab Stadium II, alle G3 Tumore, alle nicht-endometrioiden Tumore mit einem Grading von 3 und mehr als 50%-iger Invasion in das Myometrium gezählt. Alle übrigen Tumore sind der mittleren Risikogruppe zuzuordnen [20]. Eine Übersicht über die verschiedenen Rezidivrisikogruppen ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Rezidivrisiko

Risikogruppe	Beschreibung
Niedriges Risiko	Endometrioides Karzinom, Grad 1 oder 2, < 50% myometrane Invasion
Mittleres Risiko	Endometrioides Karzinom, Grad 1-2, > 50% myometrane Invasion,  nicht-endometrioides Karzinom Grad 1-2, < 50% myometrane Invasion
Hohes Risiko	Endometrioides Karzinom ab Stadium II, G 3 Tumore,  Nicht-endometrioides Karzinom, Grad 3, > 50% myometrane Invasion,

[20]

## 1.5 Therapie des Endometriumkarzinoms

### 1.5.1 Operative Therapie

Der momentane Standard der operativen Versorgung umfasst die Hysterektomie und bilaterale Salpingoovarektomie. Bei entsprechender Indikation werden die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt [21].

Die LNE beim Endometriumkarzinom ist Inhalt aktueller Studien und wird kontrovers diskutiert. Prinzipiell kann man zwischen einer diagnostischen oder therapeutischen Intention zur LNE unterscheiden. Momentan werden verschiedene Methoden praktiziert, sie reichen vom Verzicht auf eine LNE über ein Sampling bis hin zur systematischen pelvinen und paraaortalen LNE. Zur genauen Einteilung in die entsprechenden FIGO-Stadien ist jedoch eine LNE notwendig. Diesbezüglich hat die FIGO bereits 1988 eine LNE im kleinen

Becken und paraaortal empfohlen, um ein adäquates Stagingverfahren zu ermöglichen [28].

Unter einem Sampling versteht man die Entfernung repräsentativer Lymphknoten aus einem bestimmten Lymphabflussgebiet. Die Gefahr bei dieser Methode besteht darin eine Aussage über eine maligne Infiltration des Abflussgebietes zu treffen ohne alle Lymphknoten entfernt und untersucht zu haben, wodurch prinzipiell Fehldiagnosen entstehen können. Entscheidet man sich für eine LNE, sollte diese das komplette Abflussgebiet umfassen. Einzige Ausnahme stellt dabei das Debulking dar, hier werden pathologisch vergrößerte Lymphknoten im Sinne einer Reduktion der Tumorlast entfernt [29].

Die LNE nimmt einen außerordentlichen Stellenwert für die weitere Therapieplanung bzw. Prognoseeinschätzung ein. Auf der Grundlage der paraaortalen bzw. pelvinen LNE hat die FIGO 2009 eine Erneuerung ihrer Klassifikation für Endometriumkarzinome vorgenommen. So zählen aktuell Patientinnen mit positivem pelvinen Lymphknotenstatus in die Gruppe IIIC1. Tritt zusätzlich ein Tumorbefall der paraaortalen Lymphknoten auf, erfolgt die Einstufung in die Gruppe IIIC2, weil sich daraus eine prognostische Verschlechterung ergibt [30].

Gemäß den aktuellen Leitlinien ist eine LNE im Stadium pT1A G1 und G2 bei intraoperativ makroskopisch unauffälligen Lymphknoten nicht erforderlich. Ab Stadium pT1B und bei höheren, sowie bei allen G3, serösen oder klarzelligen Karzinomen sollte eine pelvine und paraaortale LNE erfolgen [21].

Die Rolle der LNE in Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patientinnen ist umstritten und Gegenstand aktueller Forschungen. Wie einige prospektive Studien aufzeigten birgt die pelvine LNE keine Überlebensvorteile [22] [23]. Wieder andere Studiengruppen kamen zu dem Schluss, dass die LNE einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben habe, insbesondere für Patientinnen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko. Einschränkungen wurden hinsichtlich Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko vorgenommen [24] [25] [26].

## **1.5.2 Radiatio**

Die Strahlentherapie stellt einen wichtigen Bestandteil in der Behandlung des Endometriumkarzinoms dar. In der Regel werden die perkutane Hochvoltbestrahlung des kleinen Beckens und die vaginale Brachytherapie genutzt [27]. Zur Indikationsstellung und zur Planung einer adjuvanten Bestrahlung sind die konstitutionellen Gegebenheiten des Patienten, sowie die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung und des Operationsbericht relevant [28].

Im Stadium IA G1 und G2 ist ein Nutzen einer adjuvanten Therapie nicht gesichert und wird kontrovers diskutiert. Bei höherem Grading (G3) bzw. im Stadium IB G1 wird die vaginale Brachytherapie zur Reduktion von Lokalrezidiven angewendet [29]. Alle anderen Tumorstadien nach FIGO werden zur Hochrisikogruppe gezählt und dementsprechend mit einer Kombination aus externer Radiotherapie und vaginaler Brachytherapie behandelt [30]. Nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) entspricht eine primäre Strahlentherapie nicht mehr dem Standard, sie kann jedoch bei Patientinnen mit Inoperabilität indiziert sein.

## **1.5.3 Chemo- und Hormontehrapie**

Chemotherapien haben bisher bei der Therapie früher Stadien des Endometriumkarzinoms keinen hohen Stellenwert, da sie oft nur zu einer geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens führen. Etwas anders gestaltet sich die Situation bei palliativen Patientinnen im FIGO-Stadium III oder IV. Hier ist die adjuvante Chemotherapie als Alternative oder als Ergänzung zur Strahlentherapie anzusehen. Inwieweit eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie prognoseverbessernd wirkt bleibt abzuwarten.

Die hochdosierte Gestagengabe ist ebenfalls eine Therapiemöglichkeit bei Rezidiven oder metastasierten Endometriumkarzinomen mit positivem Hormonrezeptorstatus, welche einer Operation oder einer Bestrahlung nicht



mehr zugänglich sind [31]. Die Tabelle 3 bietet eine Übersicht über die jeweiligen Risikogruppen und ihre Therapieoptionen.

Tabelle 3 Therapieoptionen

Risikogruppe	Chirurgische Therapie	Adjuvante Therapie
Niedrigrisiko	Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie	keine
Mittleres Risiko	Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie Pelvine und paraaortale LNE	Adjuvante Brachytherapie
Hohes Risiko	Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie Pelvine und paraaortale LNE Omentektomie, peritoneale Biopsien	Platinhaltige Chemotherapie Strahlentherapie (adjuvante Brachytherapie, Teletherapie)

[32]

## 1.6 Prognose

Von prognostischer Bedeutung sind insbesondere der histologische Typ, die Myometriuminfiltrationstiefe und das FIGO-Grading. Wobei sich festhalten lässt, dass endometrioiden Karzinome eine bessere Prognose haben, als beispielsweise Karzinome vom klarzelligen Typ, welche zu den nicht endometrioiden Tumoren gezählt werden. Eine Infiltrationstiefe von mehr als 50% gilt als prognostisch ungünstig ebenfalls, wie die schlecht differenzierten Tumore vom G3- Typ im Vergleich zu G 1-2 [33].

Das FIGO-Stadium selbst gilt als entscheidendster Prognosefaktor. Höhere Stadien und die damit steigende Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung gelten als prognoseverschlechternd. Ebenfalls entscheidende Bedeutung wird der Tumorgöße beigemessen. Hier gelten Tumore mit einer Größe von mehr als 2 cm als ungünstig. Weitere bedeutende Faktoren sind die

Desoxyribonukleinsäure (DNA)- Ploidie, die Lymphgefäßinvasion, sowie das Alter und Begleiterkrankungen der Patientin [34].

Einige Studien haben gezeigt, dass der Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus, sowie das Tumorsuppressorgen p53 ebenfalls prognostische Faktoren darstellen [35]. Inwiefern die Lymphonodektomie einen gesonderten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen ausüben kann ist Inhalt dieser Arbeit und wird im weiteren Verlauf erörtert.

## **2 Fragestellung**

1. Welchen Einfluss hat die pelvine und paraaortale LNE in der Therapie des Endometriumkarzinoms auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu dem Verzicht auf eine LNE bzw. der alleinigen pelvinen LNE?
2. Ist der Einfluss der LNE auf das Gesamtüberleben abhängig vom Rezidivrisiko?

## **3 Patientinnen und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Die retrospektive Kohortenstudie umfasst 1743 Patientinnen, bei denen zwischen den Jahren 2000 und 2011 ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde. Die Daten der Patientinnen stammen von acht Krankenhäusern aus Sachsen- Anhalt: Universitätsklinikum Magdeburg, Harzklinikum Dorothea Christiane Erxleben, Johanniter Klinik Genthin- Stendal, Helios Klinik Burg, AMEOS Kliniken in Aschersleben, Halberstadt, Haldensleben und Schönebeck. Zweihunderteinundvierzig Patientinnen wurden aufgrund uteriner Sarkome (n= 99), Zweittumoren (n= 21), unklassifizierten endometrioiden Tumoren (n= 16), fehlender chirurgischer Therapie (n= 51) oder unvollständigen Angaben über eine eventuelle Lymphonodektomie (n= 54) von der Studie ausgeschlossen. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

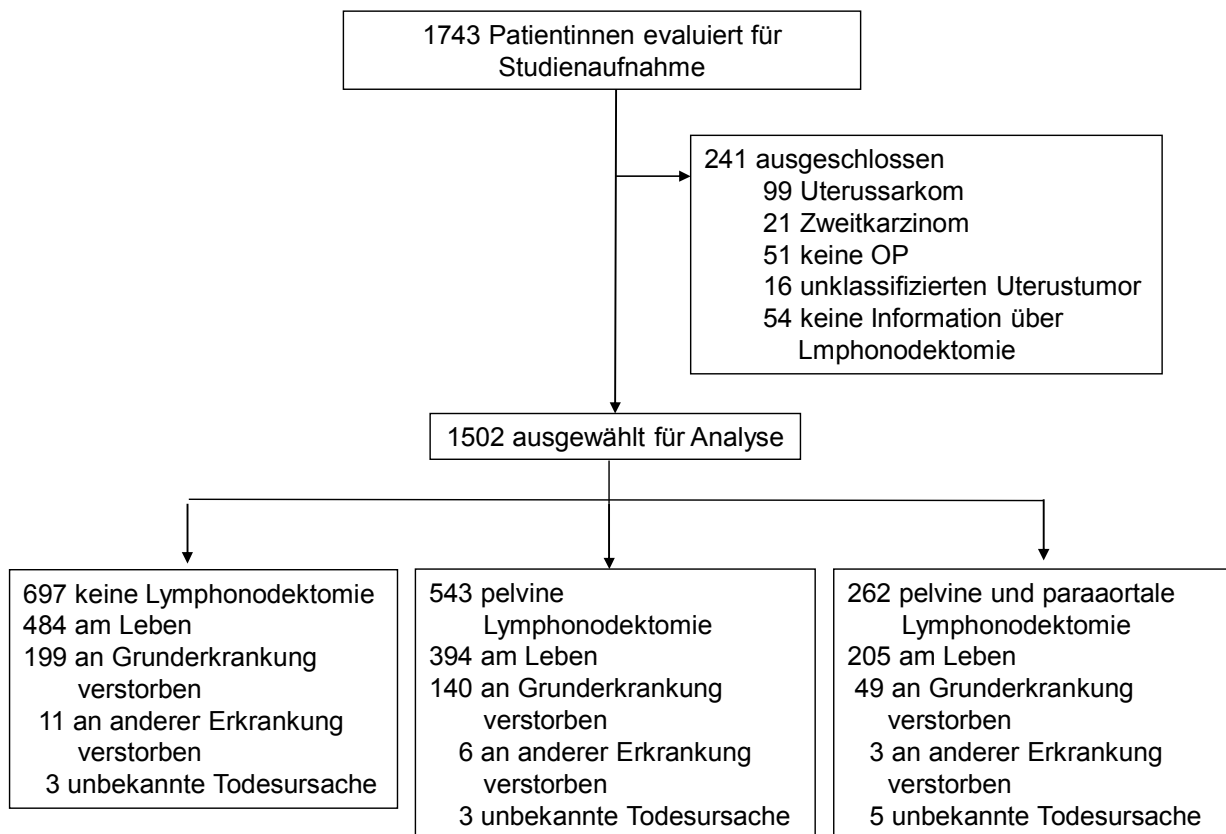


Abbildung 1 Studiendesign

### 3.2 Datenerfassung

Die Daten für diese Studie stammen aus dem klinischen Tumorregister Magdeburg, welches zu den drei klinischen Tumorregistern Sachsen-Anhalts gehört. Die Ärzte in Sachsen-Anhalt sind dazu verpflichtet, Informationen über Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen an das gemeinsame Krebsregister zu übermitteln. Das klinische Krebsregister Magdeburg umfasst 14 Krankenhäuser in Magdeburg und nördlichen Teile des Landes. Für diese Studie wurden die Patientinnen im Tumorregister Magdeburg identifiziert, die an einem Endometriumkarzinom erkrankten und zwischen Januar 2000 und Dezember 2011 in den oben genannten Kliniken therapiert wurden. Dabei wurden diagnoserelevante Informationen wie Tumorhistologie, Tumorstadium, Tumordifferenzierung, Metastasierung, Angaben über das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt, durchgeführte Therapie und des Rezidiv- bzw. des Sterbezeitpunktes erhoben und verarbeitet. Die Information über das Todesdatum und die Todesursache wurde automatisch zeitnah ergänzt. Die

Datensätze des Tumorregisters wurden zunächst in einer Excel-Datenbank übertragen. Fehlende Daten, insbesondere Daten über die Durchführung und die Art einer Lymphonodektomie, wurden durch Einsicht in die Epikrisen ergänzt und vervollständigt. Bei weiter bestehender Unvollständigkeit, wurden die behandelnden Kliniken kontaktiert und die fehlenden Daten vervollständigt. Die umfangreichen multiplen Spalten der Therapie und Rezidiven wurden in Einzelspalten umgewandelt. Zur Erleichterung der statistischen Analyse wurden Umkodierungen der Daten in ein numerisches System vorgenommen.

Der primär klinische Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, der als Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung und dem Tod jeglicher Ursache definiert wurde. Das Gesamtüberleben wurde als primärer Endpunkt gewählt, weil eine automatische Aktualisierung über den Todeszeitpunkt und die Todesursache erfolgte, indem die Daten direkt durch das Standesamt übermittelt wurden. Dadurch konnte ein Datenverlust auf ein Minimum reduziert und eine Verzerrung weitestgehend ausgeschlossen werden. Patientinnen, die aufgrund anderer Ursachen verstarben oder deren Todesursache unbekannt ist, wurden zensiert. Die Nachbeobachtung endete automatisch mit dem Tod der Patientin, jedoch spätestens am 15.09.2014. Nach Rücksprache mit dem Forschungs- und Ethikkomitee der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg war eine schriftliche Genehmigung für die Durchführung dieser Analyse mit anonymisierten Daten nicht notwendig. Die Zustimmung zur Verwendung der Daten wurde von den Patientinnen im Vorfeld eingeholt. Die Arbeit wurde in Übereinstimmung mit den Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statementkriterien verfasst [36].

### **3.3 Gruppeneinteilungen nach Rezidivrisiko**

Die Einschätzung des Rezidivrisikos und die Gruppierung der Patientinnen erfolgten anhand des Tumorstadiums, des Tumorgradings, des histologischen Tumortyps und der Lymph- und Gefäßinvasion. Patientinnen mit einem nicht-endometrioidem Tumor und FIGO III-IV wurden der High-Risk-Gruppe zugeordnet. Bei einem endometrioiden Karzinom, FIGO IA Grade 1-2 und FIGO IB Grade 1 erfolgte die Zuordnung in die niedrige Risikogruppe. Die

verbleibenden Patientinnen gehörten der mittleren Riskogruppe an. Eine Übersicht bietet Tabelle 4. Um eine Stichprobenverzerrung ausschließen zu können erhielten die Patientinnen, die vor 2009 operiert wurden, ein erneutes Staging nach den aktuellen FIGO-Kriterien [37].

Tabelle 4 Stratifizierung des Rezidivrisikos

Risikogruppe	Tumor typ	FIGO Stadium	Tumorgrad	Lyph-, Gefäßbeteiligung
Niedrig	Endometrioid	IA	1-2	Negativ
Mittel	Endometrioid	IA	1-2	Positiv
	Endometrioid	IA	3	Beliebig
	Endometrioid	IB	Beliebig	Beliebig
	Endometrioid	II	Beliebig	Beliebig
Hoch	Andere			
	Andere	III	Beliebig	Beliebig
	Nicht-endometrioide	IV	Beliebig	Beliebig
	Nicht-endometrioide	Any	Beliebig	Beliebig

### 3.4 Gruppeneinteilungen nach Lymphonodektomie

Die Patientinnen wurden anhand der LNE in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Patientinnen, die keine LNE bekommen haben

Gruppe II: Patientinnen bei denen nur eine pelvine LNE durchgeführt wurde

Gruppe III: Patientinnen, die eine kombinierte pelvine und paraaortale LNE bekommen haben (Abb. 1)

Die Entfernung der Lymphknoten wurde systematisch als pelvine bzw. pelvine und paraaortale LNE, gemäß den deutschen Richtlinien, durchgeführt [38].

Bei der pelvinen LNE wurden die externen, internen und die gemeinsamen iliacaen, sowie die obturatorischen Lymphknoten entfernt [39]. Die paraaortale

LNE beinhaltet zusätzlich alle Lymphknoten entlang der Aorta zwischen der inferioren Mesenterialarterie und der Arterie iliaca communis. Dies umfasst die retroaortalen, retrokavalen, parakavalen und interaortokavalen Lymphknotenstationen [40]. Eine Fehlverteilung ist auszuschließen, da die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe nach der Operation (OP) anhand des OP-Berichtes erfolgte.

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten (LK) dient als Qualitätssicherungsmerkmal. In unserem Kollektiv betrug die mittlere Zahl der entfernten LK bei ausschließlich pelviner Entfernung 18 (1-67). Bei pleviner und paraaortaler LNE waren es durchschnittlich 33 (2-83), was in einem guten Verhältnis zu der empfohlenen Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten (n=25-30) steht. Des Weiteren wurde die Anzahl der entfernten Lymphknoten in den verschiedenen Krankenhäusern verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigte. Auch im zeitlichen Verlauf konnte eine konstante Anzahl der entfernten Lymphknoten protokolliert und somit ein chronologisches Bias widerlegt werden.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die Studie wurde erstellt, um die Entwicklung des Gesamtüberlebens bei Endometriumkarzinom von 80% in der Gruppe ohne LNE auf 90% in der Gruppe mit LNE (pelvin oder pelvin und paraaortal), mit einer Teststärke von 90% und einem Signifikanzniveau von 5%, aufzuzeigen. Zu diesem Zweck mussten wir vorerst 256 Patientinnen pro Behandlungsgruppe untersuchen.

Um den Einfluss unbekannter Störfaktoren gering zu halten entschieden wir uns für einen möglichst großen Stichprobenumfang. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Wechselbeziehungen der Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten-Test nach Fischer bewertet. Quantitative Variablen wie Patientenalter, Nachbeobachtungszeit und Anzahl der entfernten Lymphknoten wurden als Mittelwerte mit Interquartilbereichen dargestellt und zwischen den drei Gruppen mittels ANOVA-Test verglichen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe der

Kaplan-Meier-Methode untersucht. Die Kurven der Überlebenszeiten verglichen wir durch den Logrank-Test. Die univariate Analyse nutzten wir um signifikante Prognosefaktoren zu identifizieren. Die multivariate Cox-Regression verwendeten wir, um weitere Störfaktoren zu kontrollieren. Die statistischen Analysen waren zweiseitig und mit einem P-Wert  $<0,05$  statistisch signifikant.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Charakterisierung der Patientengruppen**

In den bereits erwähnten Krankenhäusern wurden zwischen Januar 2000 und Dezember 2011 1743 Patientinnen mit uterinen Karzinomen behandelt, welche prinzipiell die Einschlusskriterien der Studie erfüllten.

In Abbildung 1 ist das Studiendesign und die genaue Anzahl der Patientinnen zu den verschiedenen Studienzeitpunkten dargestellt. Von der Gesamtanzahl der Patientinnen wurden 241 ausgeschlossen. Von ihnen waren 99 Patientinnen an einem uterinen Sarkom erkrankt, 21 hatten einen Zweittumor, 51 erhielten keine chirurgische Therapie, 16 hatten einen unklassifizierten Tumor und bei 54 Patientinnen lagen keine Informationen zu einer eventuellen LNE vor.

Die übrigen 1502 zu analysierenden Studienteilnehmerinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Sechshundertsiebenundneunzig erhielten keine LNE, von ihnen waren 199 (28,6%) an den Folgen des Endometriumkarzinoms verstorben, 11 Patientinnen verstarben aufgrund einer Nebenerkrankung und bei 3 Patientinnen ist die Todesursache unbekannt.

Die zweite Gruppe bildeten 543 Patientinnen, die eine pelvine LNE erhielten. Einhundertvierzig (25,8%) von ihnen verstarben auch hier infolge des Endometriumkarzinoms, 6 aufgrund anderer Erkrankung und lediglich bei 3 Teilnehmerinnen war der Todesgrund ebenfalls unbekannt.

Die dritte Gruppe bildeten 262 Frauen, die sich einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie unterzogen. Neunundvierzig (18,7%) von ihnen starben

infolge der Grunderkrankung, 3 verstarben aufgrund von Nebenerkrankungen und bei 5 Patientinnen existieren keine Angaben über die Todesursache.

Eine weitere Einteilung erfolgte in Bezug auf das Rezidivrisiko. Der Tabelle 4 kann entnommen werden, dass Patientinnen mit einem endometrioidem Tumor im FIGO Stadium IA und einem Tumorgrad von 1-2 ohne lymphatische oder vaskuläre Invasion der Low- Risk Gruppe zugeordnet wurden. Insgesamt waren dies 573 Patientinnen. Dreihunderteinundachtzig von ihnen hatten keine LNE, 142 hatten eine pelvine LNE und 50 eine pelvine und paraaortale LNE.

Tumore im FIGO Stadium IA, Tumorgrad 1-2 mit positiver Lymph-oder Gefäßinvasion, FIGO-Stadium IA mit Tumorgrad 3 und FIGO IB/ II unabhängig von Tumorgrad und Lymph- und Gefäßinvasion wurden zur Intermediate- Risk Gruppe zugeordnet. Diese Gruppe umfasste insgesamt 690 Studienteilnehmerinnen, von denen sich 241 keiner LNE, 301 einer pelviner LNE und 148 einer pelvinen und paraaortalen LNE unterzogen.

Ein nicht-endometrioider Tumortyp, sowie ein FIGO Stadium III oder IV hatten eine Zuweisung zur High-Risk Gruppe zur Folge, welche insgesamt 239 Patientinnen umfasst. 75 von ihnen erhielten keine LNE, 100 eine pelvine LNE und 64 eine pelvine und paraaortale LNE.

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des 3-Jahres-, 5-Jahres-, 10-Jahres- und Gesamtüberlebens für Patientinnen der Intermediate und High- Risk Gruppe, die sich einer LNE unterzogen haben. So lebten nach drei Jahren in der Intermediate-Risk Gruppe noch 95,3% der Patientinnen die sich einer pelvinen und paraaortalen LNE unterzogen hatten und 93,4% nach pelviner LNE, während nur 82,6% der Patientinnen ohne LNE überlebten ( $p < 0,0001$ ).

In der High-Risk Gruppe fanden sich vergleichbare Zahlen. Ohne LNE lebten 54,7%, nach pelviner LNE 67,0% und nach pelviner und paraaortaler LNE 79,7% ( $p = 0,004$ ). Nach 5 Jahren ergab sich ein prozentualer Überlebensanteil in der Intermediate-Risk Gruppe von 75,1% ohne LNE, 89,0% nach pelviner LNE und 94,0% nach pelviner und paraaortaler LNE ( $p < 0,0001$ ). Bei den High-Risk Patientinnen ergaben sich Werte von 48,0% ohne LNE, 60,0% nach pelviner LNE, 73,6 % nach pelviner und paraaortaler LNE ( $p = 0,007$ ).



Die 10-Jahresüberlebensrate beträgt in der Intermediate-Risk Gruppe ohne LNE 66,8%, nach pelviner LNE 82,1%, nach pelviner und paraaortaler LNE 88,5% ( $p < 0,0001$ ). In der High-Risk Gruppe liegt sie bei 42,7% ohne LNE, 50,0% nach pelviner LNE, 67,2% nach pelviner und paraaortaler LNE. Für das Gesamtüberleben in der Intermediate-Risk Gruppe lassen sich ohne LNE 64,7%, nach pelviner LNE 78,4%, nach pelviner und paraaortaler LNE 86,5% ( $p < 0,0001$ ) vermerken. In der High-Risk Gruppe sind es ohne LNE 38,7%, nach pelviner LNE 49,0%, nach pelviner und paraaortaler LNE 67,2% ( $p = 0,017$ ).

Tabelle 5 Überleben verschiedener Risikogruppen bei Lymphonodektomie

Überleben	Keine Lymphonodektomie	Pelvine Lymphonodektomie	Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie	p-Wert
<b>3 Jahre</b>				
niedriges Risiko	95.0%	95.1%	96.0%	0.945
mittleres Risiko	82.6%	93.4%	95.3%	<0.0001
hohes Risiko	54.7%	67.0%	79.7%	0.004
<b>5 Jahre</b>				
niedriges Risiko	91.1%	90.1%	94.0%	0.753
mittleres Risiko	75.1%	89.0%	91.0%	<0.0001
hohes Risiko	48.0%	60.0%	73.6%	0.007
<b>10 Jahre</b>				
niedriges Risiko	83.7%	83.8%	88.0%	0.758
mittleres Risiko	66.8%	82.1%	88.5%	<0.0001
hohes Risiko	42.7%	50.0%	67.2%	0.032
<b>Gesamtüberleben</b>				
niedriges Risiko	82.2%	83.1%	84.0%	0.797
mittleres Risiko	64.7%	78.4%	86.5%	<0.0001
hohes Risiko	38.7%	49.0%	67.2%	0.017

Wir führten eine Analyse der klinischen und pathologischen Charakteristika der Intermediate- und High- Risk Gruppe durch, um jegliche Selektionsfehler auszuschließen. Dabei wurden die wichtigsten Parameter zwischen der Gruppe ohne LNE, mit pelviner LNE und mit pelviner und paraaortaler LNE verglichen. Genaue Angaben können der Tabelle 6 entnommen werden.

Die Patientinnen, die keine LNE erhielten waren signifikant älter ( $p < 0,0001$ ). Das mittlere Alter lag bei 72 Jahren (42- 93), während das der Patientinnen mit pelviner LNE bei 68 Jahren (32- 89) und das der Patientinnen mit pelviner und paraaortaler LNE bei 66 Jahren (31-86) lag.

Der Anteil der adjuvanten Therapie, sowohl Chemotherapie, als auch Radiotherapie, war bei Patientinnen mit LNE signifikant höher ( $p < 0,0001$ ). Vierhundertfünfundzwanzig Patientinnen nach einer LNE unterzogen sich einer Brachy- bzw. Teletherapie, während es lediglich 159 bei der Gruppe ohne LNE waren. Einer Chemotherapie unterzogen sich insgesamt 65 Patientinnen, 13 ohne LNE und 52 nach einer LNE, was aber insgesamt einen nur sehr geringen Anteil ausmacht (4,3%).

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bei der Anzahl der entfernten Lymphknoten. Bei der pelvinen LNE waren es durchschnittlich 18 (1-67), davon waren 10,4% (43 von 415) positiv. Bei der pelvinen und paraaortalen LNE waren es 33 (2-83), von denen 15,3% (33 von 215) positiv waren.

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich in der Nachbeobachtungszeit, welche bei der Gruppe mit der pelvinen LNE länger war. Sie betrug im Mittel 85 Monate (1-179). Bei den Patientinnen ohne LNE betrug sie lediglich 69 Monate (1-179). In der Gruppe mit pelviner und paraaortaler LNE waren es 74 Monate (1-177).

Tabelle 6 Klinische und pathologische Kriterien der mittleren Risikogruppe und Hochrisikogruppe

	Keine Lymphonodektomie	Pelvine Lymphonodektomie	Pelvine + paraaortale Lymphonodektomie	p-Wert
Total	316	401	212	
Alter, Jahre (Spanne)	72 (42-93)	68 (32-89)	66 (31-86)	<0.0001
FIGO-Stadium				
I	207 (65.5%)	274 (68.3%)	137 (64.6%)	0.463
II	52 (16.5%)	50 (12.5%)	31 (14.6%)	
III	45 (14.2%)	63 (15.7%)	40 (18.9%)	
IV	12 (3.8%)	14 (3.5%)	4 (1.9%)	
Tumortyp				
Endometrioid	282 (89.2%)	363 (90.5%)	182 (85.8%)	0.210
Serös oder klarzellig	34 (10.8%)	38 (9.5%)	30 (14.2%)	
Histologischer Grad				
1	64 (20.7%)	61 (15.5%)	31 (14.8%)	0.255
2	139 (45.0%)	193 (49.1%)	96 (45.7%)	
3	106 (34.3%)	139 (35.4%)	83 (39.5%)	
Lymphknotenmetastase				
Negativ	..	358 (89.3%)	179 (84.4%)	0.094
Positiv	..	43 (10.7%)	33 (15.6%)	
entfernte Lymphknoten	..			
Mittelwert (Spanne)	..	18 (1-67)	33 (2-83)	<0.0001
Radiotherapie				
Nein	157 (49.75%)	103 (25.7%)	85 (40.1%)	<0.0001
Brachytherapie	85 (26.9%)	170 (42.4%)	85 (40.1%)	
Teletherapie	74 (23.4%)	128 (31.9%)	42 (19.8%)	
Chemotherapie				
Nein	303 (95.9%)	372 (92.8%)	189 (89.2%)	0.012
Ja	13 (4.1%)	29 (7.2%)	23 (10.8%)	
Nachsorgezeitraum, Monate (Spanne)	69 (1-179)	85 (1-179)	74 (1-177)	<0.0001

\* Fischer's exact test; \*\*Chi-square test

## 4.2 Lymphonodektomie und Gesamtüberleben

Im nächsten Schritt haben wir untersucht, ob die LNE einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Endometriumkarzinom hat. In Figur 2 ist dies anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Dabei zeigen die pelvine sowie die pelvine und paraaortale LNE in der Beobachtungszeit einen positiven Einfluss auf das Überleben ( $p=0,015$ ). Es ergaben sich für das Gesamtüberleben ohne LNE, mit pelviner LNE, mit pelviner und paraaortaler LNE Werte von 71,4%, 74,2% und 81,3%. Anschließend erfolgte die Datenanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens anhand der Einteilung in die

jeweiligen Risikogruppen. In Figur 3 ist die Low- Risk Gruppe dargestellt, für die sich kein signifikanter Vorteil ( $p=0,797$ ) einer LNE in Bezug auf das Gesamtüberleben ergibt. Figur 4 und 5 zeigen die signifikanten Ergebnisse bezüglich der LNE auf das Gesamtüberleben für die Intermediate ( $p < 0,0001$ ) und High-Risk Gruppe ( $p=0,017$ ).

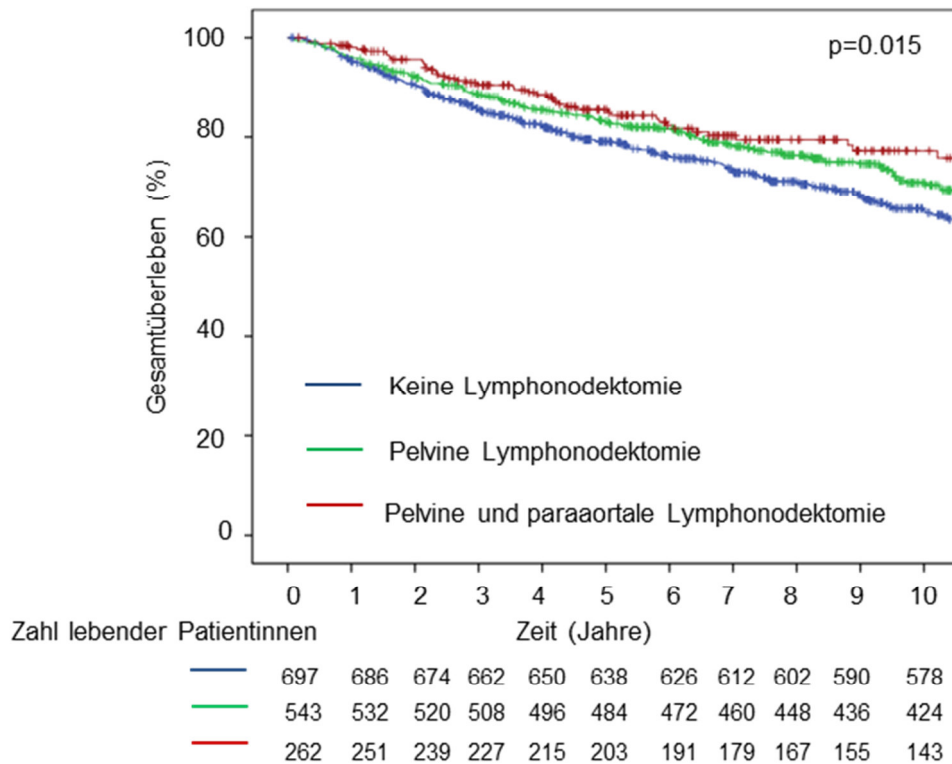


Abbildung 2 Kaplan- Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für alle Patientinnen

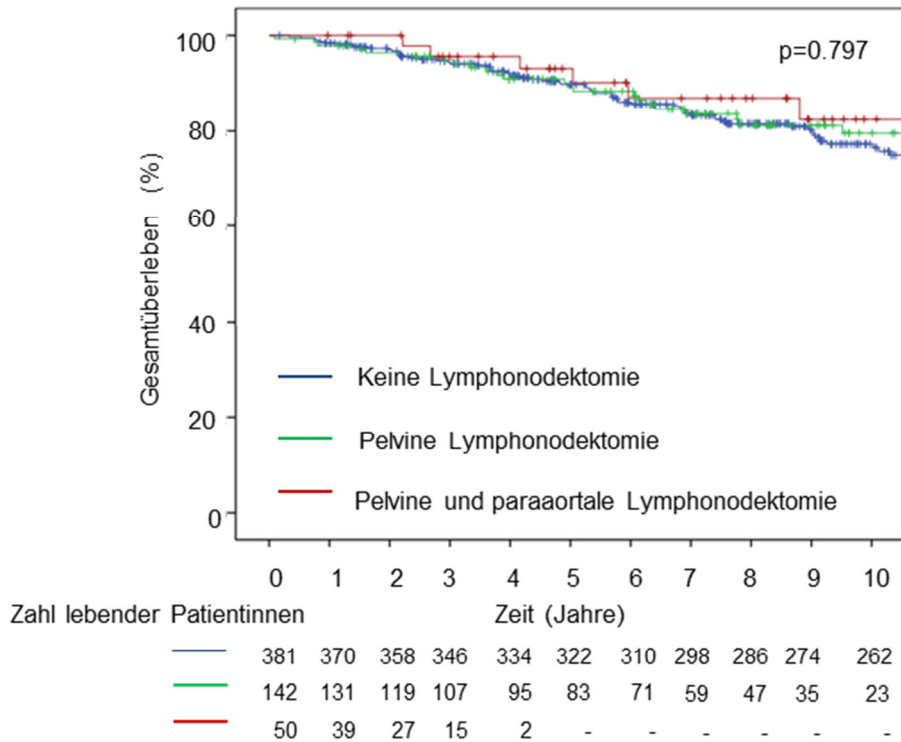


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit niedrigem

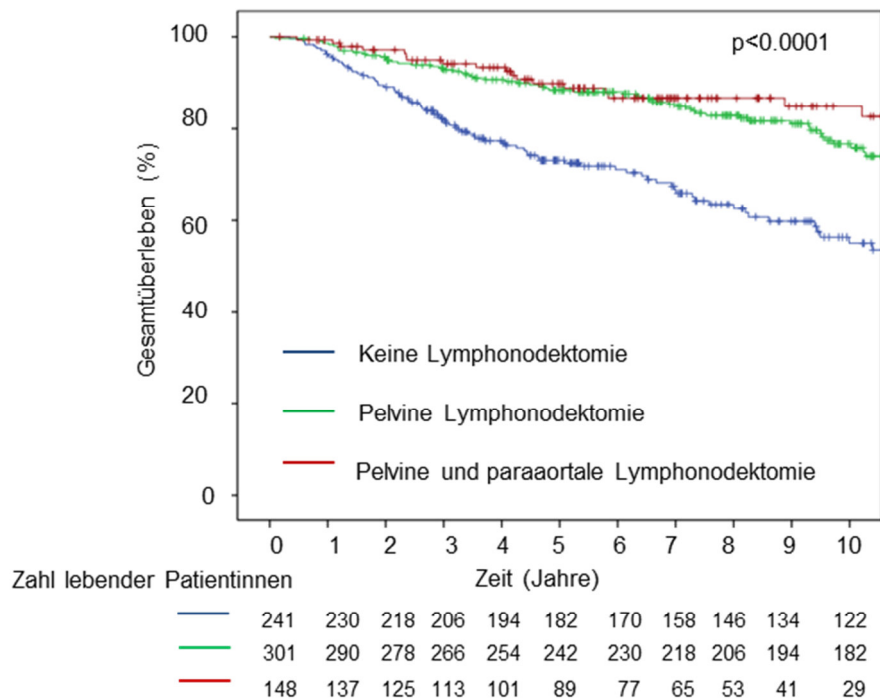


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit mittlerem Rezidivrisiko

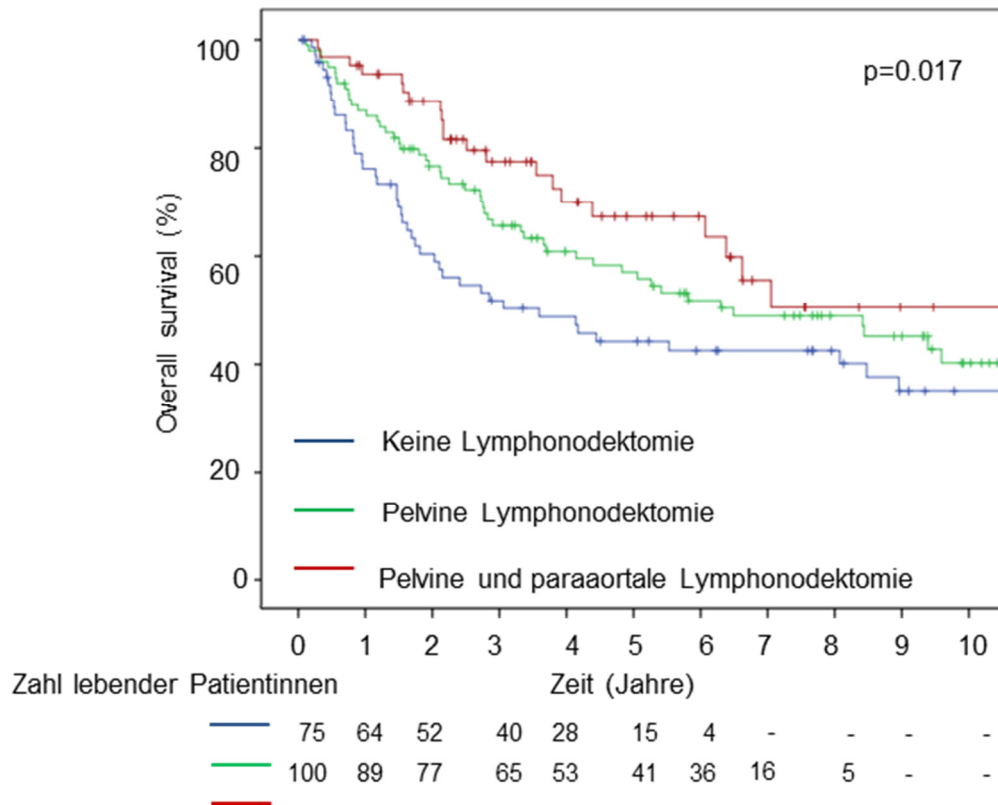


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für Patientinnen mit hohem

In der univariaten Analyse ergab sich, dass die relevanten Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens in der Intermediate-Risk Gruppe die pelvine LNE, die pelvine und paraaortale LNE, das Alter, das FIGO Stadium und das Tumorstadium sind. Während es in der High-Risk Gruppe nur die pelvine und paraaortale LNE, das Alter, das FIGO Stadium und das Tumorstadium sind, wie Tabelle 7 zu entnehmen ist.

Tabelle 7 Univariate Analyse der Prognosefaktoren in der mittleren und Hochrisikogruppe

Parameter	Mittler Risikogruppe		Hochrisikogruppe	
	Hazard ratio (95%KI)	p-Wert	Hazard ratio (95%KI)	p-Wert
Lymphonodektomie				
Nein	1		1	
Pelvin	0.49 (0.35-0.67)	<0.0001	0.71 (0.48-1.07)	0.103
Lymphonodektomie				
Nein	1		1	
Pelvin und paraaortal	0.59 (0.46-0.75)	<0.0001	0.69 (0.53-0.89)	0.006
Alter				
≤69	1		1	
>69	2.16 (1.56-3.00)	<0.0001	1.61 (1.11-2.32)	0.012
FIGO-Stadium				
I	1		1	
II-IV	1.52 (1.07-2.17)	0.021	2.13 (1.30-3.48)	0.003
Tumorgrad				
1-2	1		1	
3	1.50 (1.10-2.06)	0.011	2.47 (1.67-3.67)	<0.000
Chemotherapie				
Nein	1		1	
Ja	1.90 (0.97-3.73)	0.062	1.49 (0.93-2.38)	0.092
Radiotherapie				
Nein			1	
ja	1.09 (0.89-1.33)	0.424	1.01 (0.82-1.23)	0.961

Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch die adjuvante Therapie weitestgehend ausschließen zu können, haben wir die Patientinnen der Intermediate und High-Risk Gruppen gemischt und daraus Subgruppen gebildet. In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve mit dem Effekt der LNE auf das Gesamtüberleben für die Subgruppe der 322 Patientinnen ohne jegliche adjuvante Therapie dargestellt. Die pelvine und paraaortale LNE hatte einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p < 0,0001$ ). Das Gesamtüberleben beträgt ohne LNE, mit pelviner LNE und mit pelviner und paraaortaler LNE 53,6%, 65,6% und 86,3%.

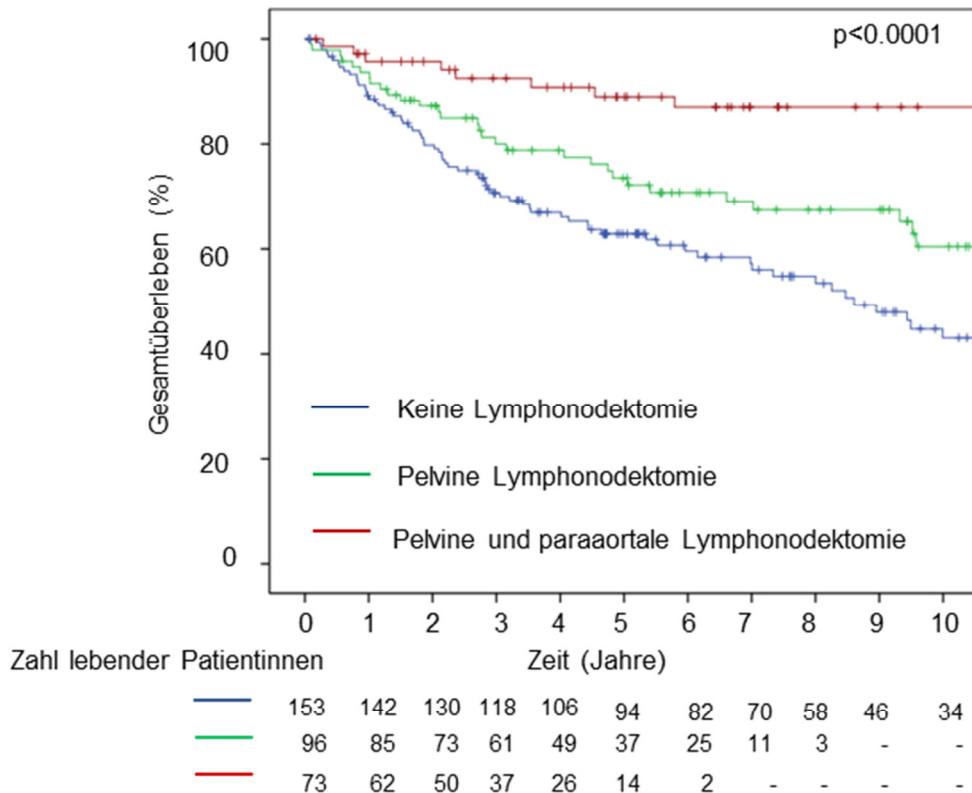


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lymphonodektomie oder den Verzicht für alle Patientinnen ohne Chemo- oder Strahlentherapie

### 4.3 Multivariate Analyse

Die Datenerhebung ergab, dass die pelvine und paraaortale LNE der entscheidende Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben in der Intermediate- (Hazard Ratio (HR) 0,64; Konfidenzintervall (KI) 0,50-0,82) und High-Risk Gruppe (HR 0,68; KI 0,52-0,89) im Vergleich zum Verzicht auf die LNE darstellt. Die pelvine LNE ist im Vergleich zur Therapie ohne LNE jedoch nur in der Intermediate-Risk Gruppe ein zuverlässiger Prognosefaktor (HR 0,57; KI 0,40-0,80), nicht jedoch in der High-Risk Gruppe (HR 0,70; KI 0,46-1,05). In Tabelle 8 sind die entsprechenden Daten erfasst.



Tabelle 8 Multivariate Analyse der Gesamtüberlebensprognosefaktoren der mittleren und Hochrisikogruppe

Kovariaten	Mittlere Risikogruppe		Hochrisikogruppe	
	Hazard ratio (95%KI)	p-Wert	Hazard ratio (95%KI)	p-Wert
Lymphonodektomie				
Nein	1		1	
Pelvin	0.57 (0.40-0.80)	0.001	0.70 (0.46-1.05)	0.088
Lymphonodektomie				
Nein	1		1	
Pelvin und paraaortal	0.64 (0.50-0.82)	<0.0001	0.68 (0.52-0.89)	0.005
Alter				
≤69	1		1	
>69	2.47 (1.50-4.05)	<0.0001	1.75 (1.03-2.95)	0.038
FIGO-Stadium				
I	1		1	
II-IV	1.32 (0.81-2.13)	0.257	2.14 (1.10-4.19)	0.025
Tumorgrad				
1-2	1		1	
3	2.09 (1.41-3.11)	<0.0001	2.33 (1.36-3.99)	0.002

Ähnliche Daten lassen sich für unsere Subgruppe, ohne jegliche adjuvante Therapie erheben. Auch hier zeigte sich ein positiver Überlebenseffekt der pelvinen und paraaortalen LNE (HR 0,52; KI 0,37-0,73) im Vergleich zum Verzicht auf eine LNE. Aus Tabelle 9 lässt sich entnehmen, dass die alleinige pelvine LNE keine signifikanten Vorteile bringt (HR 0,71; KI 0,46-1,07). Der Vergleich beider Operationsformen zeigt die eindeutige Prioritätsstellung der kombinierten Therapie (HR 0,31; KI 0,15-0,65). Im Vergleich zu einer Therapie ohne LNE lässt sich in der Intermediate und High-Risk Gruppe eine absolute Risikoreduktion von 13,3% und 50,4% für die pelvine bzw. die pelvine und paraaortale LNE ermitteln.

Tabelle 9 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens für Patientinnen der mittleren und Hochrisikogruppe ohne adjuvante Therapie

Kovariaten	Mittleres und hohes Risiko	
	Hazard ratio (95%KI)	p-Wert
Lymphonodektomie		
Nein	1	
Pelvin	0.71 (0.46-1.07)	0.103
Lymphonodektomie		
Nein	1	
Pelvin and paraaortal	0.52 (0.37-0.73)	<0.0001
Lymphonodektomie		
Pelvin	1	
Pelvin and paraaortal	0.31 (0.15-0.65)	0.002
Alter		
≤69	1	
>69	2.33 (1.30-4.20)	0.005
FIGO-Stadium		
I	1	
II-IV	2.05 (1.31-3.22)	0.002
Tumorgrad		
1-2	1	
3	2.05 (1.31-3.22)	0.002

## 5 Diskussion

Über den Nutzen der standardmäßigen LNE wird nach wie vor kontrovers diskutiert, obwohl sie seit Jahren von der FIGO angeraten wird und ein gut etabliertes Verfahren, sowie Mittel der Wahl im chirurgischen Staging des Endometriumkarzinoms darstellt [24]. Die Gründe für den Verzicht auf eine LNE sind verschieden. Mögliche Ursachen sind die Verkürzung der Operationsdauer, geringere Kosten und eine Minimierung der Invasivität des Eingriffs, um die Komplikationsrate so gering, wie möglich zu halten [41]. Dies ist nicht außer Acht zu lassen, insbesondere wenn man bedenkt, dass ein Großteil der Patientinnen im fortgeschrittenen Alter und multimorbide ist. Das sich ein einheitliches Vorgehen bisher nicht etabliert hat, wird deutlich, wenn man sich anhand der aktuellen Studienlage ansieht, in welchem unterschiedlichen Ausmaß die LNE vorgenommen wird. So finden sich Angaben von 28 bis 82 Prozent, wobei in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der LNE zu verzeichnen war [42][43].

In unserer Studie erhielten 53,6 Prozent der Patientinnen eine pelvine bzw. eine kombinierte LNE, was einem guten Mittelwert entspricht. Des Weiteren war der Stichprobenumfang unserer Studie mit 1502 Patientinnen deutlich höher als in vergleichbaren Studien, was objektivere Aussagen zulässt [26] [44].

## **5.1 Therapeutischer Nutzen der Lymphonodektomie**

Die aktuelle Studienlage weist auf, dass die pelvine und paraaotale LNE höchstwahrscheinlich einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit Endometriumkarzinom der mittleren und hohen Rezidivrisikogruppe birgt. Der Überlebensvorteil der alleinigen pelvinen LNE ist lediglich in der mittleren Risikogruppe von Bedeutung und geringer im Vergleich zur kombinierten pelvinen und paraaortalen LNE. Allerdings sind die Studiendaten verschiedener prospektiven und retrospektiven Studien unterschiedlich und kontrovers.

Aktuell gibt es nur zwei prospektive randomisierte Studien, welche den therapeutischen Effekt der LNE beim Endometriumkarzinom untersucht haben [23] ;[22]. Nahezu zweitausend Patientinnen umfassten die beiden Studien, in denen die pelvine LNE mit dem Verzicht auf eine LNE verglichen wurden, wobei die Studie von Panici et al mit 514 Patientinnen einen eher geringen Umfang aufweist. Die Studienergebnisse erbrachten den Nachweis, dass die alleinige pelvine LNE keinen signifikant positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Intervall oder das Gesamtüberleben hatte. Der fehlende therapeutische Effekt mag daraus resultieren, dass beide Studien lediglich den Überlebensvorteil der pelvinen LNE untersuchten und die kombinierte pelvine und paraaotale LNE außer Acht ließen. Außerdem konzentrierte sich die Auswertung der Daten vorwiegend auf Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko, während Populationen mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko nur begrenzt vertreten waren.

Berücksichtigt man die geringe Anzahl von Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen und die gute Prognose, müsste nach jeder längeren Beobachtungsphase ein Überlebensvorteil zu verzeichnen sein [24]. Die Nachbeobachtungsphase beider Studien war jedoch vergleichsweise kurz. So betrug sie bei Panici et al durchschnittlich 49 Monate und in der ASTEC-Studie

lediglich 37 Monate, während in unserer Studie die Patientinnen, welche sich einer pelvinen LNE unterzogen, 85 Monate nachbeobachtet wurden.

Zudem waren Patientinnen mit histologischem nicht endometrioidem Tumor oder einem fortgeschrittenem Tumorstadium nur in geringen Fallzahlen in beiden Vergleichsstudien vertreten. In beiden Vergleichsgruppen der ASTEC-Studie wiesen 80 Prozent der Patientinnen ein endometrioides Endometriumkarzinom auf, was der Realität entspricht. In Panici's Studie wiederum lag dieser Anteil mit durchschnittlich 92 Prozent sogar noch höher.

Des Weiteren wurde in beiden Studienpopulationen bei den Patientinnen eine paraaortale LNE vorgenommen. Beim ASTEC-Versuch geschah dies nur sporadisch, während es bei Panici et al bis zu 26 Prozent waren, was den Vergleich beider Behandlungsarme sehr schwierig gestaltet [23]; [22].

In unserer Studie waren die Prognosefaktoren gut ausgeglichen und die Behandlungsprotokolle waren gemäß den deutschen Leitlinien in allen teilnehmenden Kliniken standardisiert [45]. In Übereinstimmung mit den oben erwähnten Studien fanden wir keinen Nutzen einer systematischen LNE bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko. Nichtsdestotrotz profitieren Patientinnen mit einem mittlerem und hohem Rezidivrisiko von einer kombinierten pelvinen und paraaortalen LNE und der Gesamtüberlebensvorteil ist höher als bei einer alleinigen pelvinen LNE.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse der Studie von Todo et al, in der die kombinierte LNE mit der alleinigen pelvinen LNE bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom der mittleren und Hochrisikorezidivgruppe verglichen wurde [46]. Während sich in der Patientengruppe mit der alleinigen pelvinen LNE ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen adjuvanter Radiotherapie und Chemotherapie zeigt, weist die Patientengruppe, welche mit der pelvinen und paraaortalen LNE behandelt wurde, signifikant mehr chemotherapeutisch behandelte Patientinnen als adjuvante radiotherapierte Patientinnen auf. Zudem nutzen die Autoren die multivariate Analyse. Es ist somit schwer zwischen dem alleinigen Überlebensvorteil durch die pelvine und paraaortale LNE und dem additiven Effekt der Chemotherapie auf okkulte Metastasen zu unterscheiden. In diesem Kontext ist es nicht sicher, ob die LNE ein Überlebensvorteil per se

hat, oder ob es nur ein Stagingeffekt der LNE ist, was wiederum eine adäquate adjuvante Therapie erlaubt.

Um den Überlebensvorteil der paraaortalen LNE zu bestätigen und um den Einfluss jeglicher adjuvanter Therapie zu vermeiden, nutzten wir eine alternative Analyse. In unserer Studie wurden 322 Patientinnen identifiziert, welche keine adjuvante Therapie erhielten und ausschließlich chirurgisch behandelt wurden. In dieser Subgruppenanalyse gelang es uns deutliche Beweise für den Einfluss der paraaortalen LNE auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Einige retrospektive Studien konnten ebenfalls den therapeutischen Effekt der LNE aufzeigen ( [25]; [24]; [26]). Der positive Einfluss der LNE konnte überwiegend in der mittleren und Hochrisikogruppe verzeichnet werden, was sich mit unseren Ergebnissen deckt.

Jeder direkte Vergleich mit unseren Studienergebnissen sollte jedoch mit Vorsicht vorgenommen werden. Nach unserem Wissen ist unsere Studie der erste Versuch einen potentiellen Überlebensvorteil in den drei Behandlungsgruppen zu untersuchen: keine LNE, pelvine LNE und pelvine und paraaortale LNE. Die bisher veröffentlichten Studien vergleichen beispielsweise die Gruppe ohne LNE mit der Gruppe der pelvinalen LNE [23]; [26]; [22] bzw. die pelvine mit der paraaortalen LNE, wobei jedoch die Gruppe ohne LNE außer Acht gelassen wurde [46]; [47]; [48]; [49].

Interessanterweise war der Effekt der kombinierten pelvinalen und paraaortalen LNE der alleinigen pelvinalen LNE nur in der Hochrisikorezidivgruppe überlegen, nicht jedoch in der mittleren Risikogruppe. Dies könnte aufgrund der verminderten Rate an Lymphknotenmetastasen in der mittleren Risikogruppe sein, welche wahrscheinlich mit der besseren Überlebensrate korreliert.

Weitere Studien vergleichen die LNE an sich, ohne genauer zu definieren, ob es sich um eine pelvine bzw. paraaortale LNE handelt, mit der Gruppe ohne LNE [50]; [25]; [24]; [43].

Es gibt jedoch auch Studien, die keinen signifikanten Überlebensvorteil zu verzeichnen hatten [51]; [48]; [49].

Hierbei ist sicher nicht zu verkennen, dass Topta's Studie mit 186 eingeschlossenen Probandinnen eine eher geringe Fallzahl aufweist und die Nachbeobachtungsphase von 38 Monaten vergleichsweise kurz ausfällt. Des Weiteren war die Studiengruppe, welche eine kombinierte LNE erhielt mit durchschnittlich 59 Jahren signifikant älter als die Vergleichsgruppe. Da Komorbiditäten, welche vermehrt im höheren Alter auftreten, unerwähnt bleiben, ist nicht sicher zu sagen, ob eventuelle Begleiterkrankungen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübten. Was jedoch mit Sicherheit gesagt werden kann ist, dass die Gruppe der pelvinen LNE zu 96 Prozent aus Patientinnen bestand bei denen ein FIGO-Stadium I bzw. II nachgewiesen wurde, währenddessen die Patientinnen der kombinierten LNE-Gruppe nur zu 57 Prozent den FIGO-Stadien I und II zuzuordnen waren. Was dazu führt, dass der direkte Vergleich durchaus kritisch betrachtet werden sollte, da höhere FIGO-Stadien eine tendenziell schlechtere Prognose aufweisen und mit einer kürzeren Gesamtüberlebensdauer einhergehen. In unserer Studie zeigte sich innerhalb der einzelnen Vergleichsgruppen eine ähnliche prozentuale Verteilung auf die jeweiligen FIGO-Stadien, was eine objektivere Auswertung zulässt.

Eine weitere Studie, welche keinen Nutzen einer kombinierten LNE aufweisen konnte zeigte lediglich bei 3,9 Prozent der Fälle, bei denen eine paraaortale LNE vorgenommen wurde, einen positiven Lymphknotenstatus. Aufgrund des nur geringen Stichprobenumfangs von 207 Patientinnen ist die Aussage der Studie jedoch mit Vorsicht zu betrachten [49].

## **5.2 Umfang der Lymphonodektomie**

Eine mögliche Erklärung für den verbesserten Überlebenseffekt nach einer kombinierten pelvinen/paraaortalen LNE könnte die lymphatische Ausbreitung des Endometriumkarzinoms sein. Aufgrund der Lymphabflusswege des Endometriums gibt es zwei mögliche Metastasierungswege. Zum einen die kontinuierliche Ausbreitung über die pelvinen Lymphknoten, gefolgt von Metastasen der paraaortalen Lymphknoten bis zur unteren Mesenterialarterie und dann gefolgt von der weiteren Ausbreitung innerhalb der Lymphknoten

oberhalb der Mesenterialarterie. Zum anderen der direkte Weg in pelvine und paraaortale Lymphknoten [52].

Eine Veröffentlichung zeigte, dass unter Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus 51 Prozent eine pelvine und paraaortale Streuung aufwiesen, während nur 33 Prozent eine alleinige pelvine und nur 16 Prozent eine alleinige paraaortale Metastasierung aufzeigten. Insgesamt waren die paraaortalen Lymphknoten also zu 67 Prozent betroffen. Weitere Untersuchungen der Studie zeigten, dass 77 Prozent der Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen einen Befall oberhalb der inferioren Mesenterialarterie aufwiesen, obwohl die Lymphknoten der ipsilateralen Seite unterhalb der inferioren Mesenterialarterie frei von metastatischen Veränderungen waren [44]. Dieser hohe prozentuale Anteil bestätigt uns in der Annahme, dass es angezeigt ist eine systematische LNE vorzunehmen. Eine ähnliche Metastasenverteilung wurde durch Fotopoulo und ihre Mitarbeiter nachgewiesen [53].

Eine weitere Studie bestätigte die Aussage von Mariani und Fotopoulou und beschrieb eine hohe Anzahl von Wächterlymphknoten oberhalb der unteren Mesenterialarterie, dem Drainageweg der gonadalen Gefäße folgend [54]. In diesem Zusammenhang vermag man durch eine umfassende pelvine und paraaortale LNE Mikrometastasen zu entfernen und somit eine Ausbreitung der lymphatischen Metastasen einzudämmen. Möglicherweise könnte die Entfernung von mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten helfen Resistenzen gegenüber adjuvanten Therapien zu vermeiden [24].

Aktuelle Studien zeigen, dass es empfehlenswert ist mindestens 11 Lymphknoten für einen signifikanten Überlebensvorteil zu entfernen [55]. In der ASTEC-Studie wurden jedoch bei 35 Prozent der Patientinnen neun oder weniger Lymphknoten entfernt.

In unserer Studie wurden alle Patientinnen mit einer systematischen LNE behandelt, wobei die Anzahl der durchschnittlich entfernten Lymphknoten (18 pelvine und 33 pelvine/paraaortale) mit den internationalen Richtlinien übereinstimmt. Es wurde in diversen Studien gezeigt, dass mehr als zehn

entfernte pelvine bzw. zwischen 21 und 25 entfernte Lymphknoten für eine suffiziente Staginguntersuchung erforderlich sind [24]; [25]; [26]; [47]; [56]; [43].

Eine Einschränkung unserer Studie ist die fehlende Information über die exakte Anzahl der entfernten und metastasierten paraaortalen Lymphknoten. Weitere Einschränkungen unserer Studie waren ihr retrospektiver Charakter und die zum Teil fehlenden Informationen über die genaue Anzahl der entfernten und metastasierten Lymphknoten verschiedener Regionen, sowohl pelvin als auch paraaortal. Außerdem wurden das krankheitsfreie Überlebensintervall, die Rezidivrate, die exakten FIGO-Untergruppen und die Komorbiditäten der Patientinnen nicht untersucht.

Positiv zu erwähnen sind bei der Studie der große Stichprobenumfang und die lange Nachbeobachtung der Teilnehmerinnen, sowie der direkte Vergleich zwischen der fehlenden LNE, der pelvinen LNE und der pelvinen und paraaortalen LNE. Es herrschte ein hohes Maß an externer Validität mit der die Lymphonodektomie unter realen klinischen Bedingungen untersucht wurde, zum Beispiel der multizentrische Charakter, die Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der allgemeinen Population und das Minimum der Ausschlusskriterien. Außerdem ist ein minimaler Verlust bezüglich der Gesamtüberlebensbeobachtung zu erwähnen. Die LNE erfolgte systematisch nach standardisiertem Verfahren und mit einer adäquaten Anzahl an insgesamt entfernten und metastasierten Lymphknoten, um einen Verfahrensfehler ausschließen zu können. Des Weiteren wurde der Einfluss einer adjuvanten Therapie ausgeschlossen, indem der Einfluss der LNE in einer Subgruppe von Patientinnen untersucht wurde, welche weder mittels Chemotherapie noch Bestrahlung behandelt wurden.

Die Beobachtungen, dass nur eine geringe prozentuale Anzahl der Patientinnen der pelvinen und paraaortalen LNE-Gruppe am Krebs verstarben, lässt sich wie folgt erklären. Zum einen wird durch die pelvine und paraaortale LNE die lokale Rezidivrate reduziert, was zu einer verbesserten Überlebensrate führt. Zum anderen wird durch die LNE ein korrektes Staging ermöglicht, was die Voraussetzung für eine adäquate postoperative Therapie darstellt. Des Weiteren haben die Patientinnen, die sich einer LNE unterziehen möglicherweise weniger Komorbiditäten.



In unserer Studie wurde der Aspekt der Morbidität der Patientinnen nicht berücksichtigt. Für die wenigen Patientinnen, von denen uns Daten bezüglich der Morbidität und des Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zur Verfügung standen, mussten wir feststellen, dass die LNE keinen signifikanten Überlebensvorteil brachte. Es deutet darauf hin, dass ältere und morbidere Patientinnen keine LNE erhalten.

Beispielhaft für die Untertherapie älterer Patientinnen ist die SEPAL-Studie. Das Durchschnittsalter der pelvinen LNE-Gruppe lag gerade einmal bei 56 Jahren. Nur geringfügig älter, mit durchschnittlich 57 Jahren, ist die Patientengruppe der kombinierten LNE. In beiden Gruppen war die älteste Patientin 62 Jahre alt [46].

In der Studie von Bassarek wird deutlich, dass Patientinnen mit Komorbiditäten signifikant weniger einer LNE unterzogen werden, als Patientinnen ohne die jeweilige Begleiterkrankung.

Patientinnen ohne eine Diabeteserkrankung erhielten hier zu über 78 % eine LNE, während es bei nachweislichen Diabetikern gerade einmal 48 % waren. Ähnliche Zahlen lassen sich für die arterielle Hypertonie erheben. Den Hypertonikern wurde nur zu 56 % eine LNE zuteil, während es bei Patientinnen ohne arterielle Hypertonie über 80% waren. Wie in anderen Studien war auch hier das Alter der Patientinnen ein signifikanter Unterschied, so waren über 84 % der Patientinnen, die eine LNE erhielten jünger als 65 Jahre, während es in der Vergleichsgruppe ohne LNE gerade einmal 15 % waren [50].

Dies lässt, wie bereits vermutet, den Schluss zu, dass bei älteren, morbiden Patientinnen vorzugsweise auf eine LNE verzichtet wird.

Die ideale Studie um einen Überlebensvorteil der LNE zu untersuchen sollte multizentrisch sein und Patientinnen der mittleren und Hochrisikorezidivgruppe einschließen, welche unterteilt werden in eine Gruppe, die keine LNE erhielt und eine Gruppe mit pelviner und paraaortaler LNE ohne adjuvante Therapie. Zurzeit ist durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie eine prospektive Studie geplant. Sie sollte mehr Klarheit geben, ob die LNE bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil hat oder ist nur für das Staging der Erkrankung wichtig. So lange die Daten dieser Studie fehlen

sollte das Wissen über den therapeutischen Effekt der LNE aus ähnlichen großen retrospektiven Studien mit guter externer Validität gewonnen werden.

Letztendlich lässt sich sagen, dass unsere Studie aufzeigt, dass die kombinierte LNE das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Endometriumkarzinom der mittleren und Hochrisikorezidivgruppe verlängert und dass der Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen pelvinen LNE überlegen ist. Unsere Daten sollten in Hinsicht auf die Einschränkungen der Studie mit Vorsicht betrachtet werden. Insgesamt stellen unsere Daten eine Beweisgrundlage dafür dar, dass sich die kombinierte pelvine und paraaortale LNE als ein Standardverfahren bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom vom mittleren und hohen Rezidivrisikotyp etablieren sollte.

## **6 Zusammenfassung**

Das Endometriumkarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane dar. Insgesamt handelt es sich um die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Therapie der Wahl ist die operative Versorgung. Inwieweit die LNE beim Endometriumkarzinom erfolgen sollte ist Inhalt aktueller Studien und wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war es darzulegen, ob die LNE einen entschiedenen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen aufweist und ob dieser abhängig vom Rezidivrisiko ist.

Die Studie umfasst 1743 Patientinnen, bei denen zwischen den Jahren 2000 und 2011 ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde, von ihnen konnten 1502 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen werden. Die Daten der Patientinnen stammen von acht Krankenhäusern aus Sachsen- Anhalt. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen unterteilt, wobei nach einem niedrigen, mittleren und hohen Rezidivrisiko unterschieden wurde. Jede der Gruppen wurde weiter unterteilt in Patientinnen, die keine LNE erhielten, die mit einer pelvinen LNE behandelt wurden bzw. den einen kombinierte pelvine und paraaortale LNE zuteilwurde. Nach einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 78 Monaten kamen wir zu dem Ergebnis, dass die LNE keinen Vorteil für Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko birgt. Patientinnen der mittleren Risikogruppe profitieren sowohl von einer kombinierten LNE, als auch

von der alleinigen pelvinen LNE. Die Hochrisikogruppe gewinnt nur aus der kombinierten LNE einen Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens. Zur Verstärkung der Aussagekraft unserer Daten erfolgte die Analyse der Daten von Patientinnen, die keine adjuvante Therapie erhielten. Hier bestätigte sich der Nutzen der kombinierten LNE in der Hochrisikogruppe. Zu erwähnen bleibt sicherlich, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, was einige Einschränkungen birgt. Die ideale Studie, um einen Überlebensvorteil der LNE zu untersuchen, sollte multizentrisch sein und Patientinnen der mittleren und Hochrisikorezidivgruppe einschließen, welche unterteilt werden in eine Gruppe, die keine LNE erhielt und eine Gruppe mit pelviner und paraaortaler LNE ohne adjuvante Therapie. Solch eine Studie wäre jedoch aus ethischen Gründen nur bedingt vertretbar, weshalb in Zukunft das Wissen aus ähnlichen retrospektiven Studien gewonnen werden sollte.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] ROBERT-KOCH-INSTITUT: *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Aufl. pp 80-84, Berlin, 2013
- [2] AGO E.V. IN DER DGGG E.V. PD DR, ERIC STEINER, ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE: *Epidemiologie und Prävention des Endometriumkarzinoms* (2013)
- [3] FINK, Daniel (Hrsg.): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 1. Aufl. pp 49-57, Berlin : Springer, 2005
- [4] UHARČEK, Peter: *Prognostic factors in endometrial carcinoma*. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 34 (2008), Nr. 5, S. 776–783
- [5] COLOMBO, N. ; PRETI, E. ; LANDONI, F. ; CARINELLI, S. ; COLOMBO, A. ; MARINI, C. ; SESSA, C.: *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 22 Suppl 6 (2011), S. vi35-9
- [6] FRIEDRICH, M. (Hrsg.); KOLBERG, H.-C (Hrsg.): *Manual gynäkologische Onkologie*. pp 55-69, Berlin : Springer, 2005
- [7] MATHIAS K. FEHR: *Das Endometriumkarzinom*. In: *Onkologie* (2005), S. 8–16
- [8] HORN, Lars-Christian ; MEINEL, Alexandra ; HANDZEL, Romy ; EINENKEL, Jens: *Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update*. In: *Annals of diagnostic pathology* 11 (2007), Nr. 4, S. 297–311
- [9] BALTZER, Jörg (Hrsg.): *Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane : Mit 60 Tabellen*. pp 161-219, Heidelberg : Springer, 2005
- [10] DIEDRICH (Hrsg.); Diedrich (Mitarb.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. : pp 236-245, Springer-Verlag, 2007
- [11] BENDIFALLAH, Sofiane ; DARAI, Emile ; BALLESTER, Marcos: *Predictive Modeling: A New Paradigm for Managing Endometrial Cancer*. In: *Annals of surgical oncology* (2015), 23 (3), S. 975–988
- [12] STEINER, E. ; EINENKEL, J. ; SCHMIDT, D. ; HORN, L.-C.: *Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom*. In: *Der Onkologe* 18 (2012), Nr. 10, S. 853–865
- [13] RICHARD J. ZAINO ROBERT J. KURMAN, KAREN L. DIANA AND C. PAUL MORROW: *The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study*. In: *cancer* (1995), Nr. 75, S. 81–86
- [14] *Revised FIGO staging for gynaecological cancer*. In: *Consultant Gynaecological Surgeon and Oncologist* (1989), S. 889–892
- [15] GLÖGGLER AGO E.V. ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE: *Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms* (2011)
- [16] THOMAS GREDMARK, SONJA KVINT, GUILLAUME HAVEL, LARS-AKE MATISSON: *Gredmark\_et\_al-1995-BJOG\_\_An\_International\_Journal\_of\_Obstetrics\_&\_Gynaecology* (1995), Nr. 102, S. 133–136
- [17] MORICE, Philippe ; LEARY, Alexandra ; CREUTZBERG, Carien ; ABU-RUSTUM, Nadeem ; DARAI, Emile: *Endometrial cancer*. In: *The Lancet* (2016), 387, No. 10083, S. 1094–1108
- [18] SAKSENA, Mansi A. ; LEE, Susanna I.: *Imaging in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer*. In: OLIVA, Esther; MUGGIA, Franco (Hrsg.): *Uterine Cancer*. Totowa, NJ : Humana Press, 2009, S. 25–50

- [19] JOHANN S, SANTI S, GPNTHERT A, LÖSSL K, AEBEL S, MUELLER MD: *Das Endometriumkarzinom : Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. In: *Schweizerisches Medizinforum SMF* (2010), 10 (7), S. 129–133 Basel: EMH Editores Medicorum Helveticorum
- [20] COLOMBO, N. ; CREUTZBERG, C. ; AMANT, F. ; BOSSE, T. ; GONZÁLEZ-MARTÍN, A. ; LEDERMANN, J. ; MARTH, C. ; NOUT, R. ; QUERLEU, D. ; MIRZA, M. R. ; SESSA, C.: *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (2016), Nr. 1, S. 16–41
- [21] BYUN, Jung Mi ; JEONG, Dae Hoon ; KIM, Young Nam ; CHO, En Bee ; CHA, Ju Eun ; SUNG, Moon Su ; LEE, Kyung Bok ; KIM, Ki Tae: *Endometrial cancer arising from atypical complex hyperplasia: The significance in an endometrial biopsy and a diagnostic challenge*. In: *Obstetrics & gynecology science* 58 (2015), Nr. 6, S. 468–474
- [22] KITCHENER H, SWART AM, QIAN Q, AMOS C, PARMER MK: *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. In: *Lancet* (2009), Nr. 373, S. 125–136
- [23] BENEDETTI PANICI, Pierluigi ; BASILE, Stefano ; MANESCHI, Francesco ; ALBERTO LISSONI, Andrea ; SIGNORELLI, Mauro ; SCAMBIA, Giovanni ; ANGIOLI, Roberto ; TATEO, Saverio ; MANGILI, Giorgia ; KATSAROS, Dionyssios ; GAROZZO, Gaetano ; CAMPAGNUTTA, Elio ; DONADELLO, Nicoletta ; GREGGI, Stefano ; MELPIGNANO, Mauro ; RASPAGLIESI, Francesco ; RAGNI, Nicola ; CORMIO, Gennaro ; GRASSI, Roberto ; FRANCHI, Massimo ; GIANNARELLI, Diana ; FOSSATI, Roldano ; TORRI, Valter ; AMOROSO, Mariangela ; CROCÈ, Clara ; MANGIONI, Costantino: *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial : randomized clinical trial*. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (2008), Nr. 23, S. 1707–1716
- [24] CHAN, John K. ; KAPP, Daniel S.: *Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer*. In: *The Lancet Oncology* 8 (2007), Nr. 9, S. 831–841
- [25] CHAN, John K. ; CHEUNG, Michael K. ; HUH, Warner K. ; OSANN, Kathryn ; HUSAIN, Amreen ; TENG, Nelson N. ; KAPP, Daniel S.: *Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients*. In: *cancer* 107 (2006), Nr. 8, S. 1823–1830
- [26] CRAGUN, Janiel M. ; HAVRILESKY, Laura J. ; CALINGAERT, Brian ; SYNAN, Ingrid ; SECORD, Angeles Alvarez ; SOPER, John T. ; CLARKE-PEARSON, Daniel L. ; BERCHUCK, Andrew: *Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (2005), Nr. 16, S. 3668–3675
- [27] WALLWIENER, D. ; BAMBERG, M.: *Endometriumkarzinome?gute Heilungschancen bei steigender Inzidenz*. In: *Der Onkologe* 9 (2003), Nr. 11, S. 1191–1192
- [28] WILLIAM T. CREASMAN: *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : A gynecologic oncology group study*. In: *cancer* (1987), Nr. 60, S. 2035–2041
- [29] KELLAS-ŚLĘCZKA, Sylwia ; WOJCIESZEK, Piotr ; BIAŁAS, Brygida: *Adjuvant vaginal brachytherapy as a part of management in early endometrial cancer*. In: *Journal of contemporary brachytherapy* 4 (2012), Nr. 4, S. 247–252
- [30] WEISS, E., ET AL.: *Adjuvant Vaginal High-Dose-Rate Afterloading Alone in Endometrial Carcinoma: Patterns of Relapse and Side Effects Following Low-Dose Therapy*. In: *J Contemp Brachytherapy* 2012, Nr. 4, S. 247–252
- [31] EMONS, G. ; HAWIGHORST, T. ; HELLRIEGEL, M.: *Systemtherapie beim Endometriumkarzinom*. In: *Der Onkologe* 15 (2009), Nr. 9, S. 893–903

- [32] KOMMISSION UETRUS DER ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHER ONKOLOGIE E.V.: *Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms : Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 01.06.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade* (2013), S. 73–126
- [33] BAMERT, M. ; RAGETH, C. ; STEINER, R.: *Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom*. In: *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 32 (1992), Nr. 2, S. 78–83
- [34] SORBE, Bengt: *Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma*. In: *ISRN obstetrics and gynecology 2012* (2012), S. Article ID 325790, pp 1-8
- [35] TROVIK, Jone ; WIK, Elisabeth ; WERNER, HENRICA M J ; KRAKSTAD, Camilla ; HELLAND, Harald ; VANDENPUT, Ingrid ; NJOLSTAD, Tormund S. ; STEFANSSON, Ingunn M. ; MARCICKIEWICZ, Janusz ; TINGULSTAD, Solveig ; STAFF, Anne C. ; AMANT, Frederic ; AKSLEN, Lars A. ; SALVESEN, Helga B.: *Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 49 (2013), Nr. 16, S. 3431–3441
- [36] VANDENBROUCKE, Jan P. ; ELM, Erik von ; ALTMAN, Douglas G. ; GØTZSCHE, Peter C. ; MULROW, Cynthia D. ; POCKOCK, Stuart J. ; POOLE, Charles ; SCHLESSELMAN, James J. ; EGGER, Matthias: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration*. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 18 (2007), Nr. 6, S. 805–835
- [37] PECORELLI, Sergio: *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 105 (2009), Nr. 2, S. 103–104
- [38] BATTISTA, Marco Johannes ; STEINER, Eric ; RIEKS, Nicole ; STEETSKAMP, Joscha ; SEEGER, Alexander ; SICKING, Isabel ; BÖHM, Daniel ; SCHMIDT, Marcus ; KOELBL, Heinz: *Nationwide analysis on surgical staging procedures and systemic treatment for patients with endometrial cancer in Germany*. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 23 (2013), Nr. 1, S. 105–112
- [39] BENEDETTI PANICI, Pierluigi ; BASILE, Stefano ; MANESCHI, Francesco ; ALBERTO LISSONI, Andrea ; SIGNORELLI, Mauro ; SCAMBIA, Giovanni ; ANGIOLI, Roberto ; TATEO, Saverio ; MANGILI, Giorgia ; KATSAROS, Dionyssios ; GAROZZO, Gaetano ; CAMPAGNUTTA, Elio ; DONADELLO, Nicoletta ; GREGGI, Stefano ; MELPIGNANO, Mauro ; RASPAGLIESI, Francesco ; RAGNI, Nicola ; CORMIO, Gennaro ; GRASSI, Roberto ; FRANCHI, Massimo ; GIANNARELLI, Diana ; FOSSATI, Roldano ; TORRI, Valter ; AMOROSO, Mariangela ; CROCÈ, Clara ; MANGIONI, Costantino: *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (2008), Nr. 23, S. 1707–1716
- [40] *Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers*. URL [http://www.uptodate.com.uptodate.han.med.uni-magdeburg.de/contents/pelvic-and-paraaortic-lymphadenectomy-in-gynecologic-cancers?source=search\\_result&search=pelvine+Lymphonodektomie&selectedTitle=1%7E36#H279277529](http://www.uptodate.com.uptodate.han.med.uni-magdeburg.de/contents/pelvic-and-paraaortic-lymphadenectomy-in-gynecologic-cancers?source=search_result&search=pelvine+Lymphonodektomie&selectedTitle=1%7E36#H279277529) – Überprüfungsdatum 2015-12-03
- [41] BOGANI, Giorgio ; DOWDY, Sean C. ; CLIBY, William A. ; GHEZZI, Fabio ; ROSSETTI, Diego ; MARIANI, Andrea: *Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence*. In: *The journal of obstetrics and gynaecology research* 40 (2014), Nr. 2, S. 301–311
- [42] BARAKAT, Richard R. ; LEV, Gali ; HUMMER, Amanda J. ; SONODA, Yukio ; CHI, Dennis S. ; ALEKTIAR, Kaled M. ; ABU-RUSTUM, Nadeem R.: *Twelve-year experience in the management*

*of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches.* In: *Gynecologic oncology* 105 (2007), Nr. 1, S. 150–156

- [43] SMITH, D. C. ; MACDONALD, O. K. ; LEE, C. M. ; GAFFNEY, D. K.: *Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis.* In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 18 (2008), Nr. 2, S. 255–261
- [44] MARIANI, Andrea ; DOWDY, Sean C. ; CLIBY, William A. ; GOSTOUT, Bobbie S. ; JONES, Monica B. ; WILSON, Timothy O. ; PODRATZ, Karl C.: *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging.* In: *Gynecologic oncology* 109 (2008), Nr. 1, S. 11–18
- [45] BATTISTA, Marco Johannes ; STEINER, Eric ; RIEKS, Nicole ; STEETSKAMP, Joscha ; SEEGER, Alexander ; SICKING, Isabel ; BÖHM, Daniel ; SCHMIDT, Marcus ; KOELBL, Heinz: *Nationwide analysis on surgical staging procedures and systemic treatment for patients with endometrial cancer in Germany.* In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 23 (2013), Nr. 1, S. 105–112
- [46] YUKIHARU TODO ; HIDENORI KATO ; MASANORI KANEUCHI ; HIDEMICHI WATARI ; MAHITO TAKEDA ; NORIAKI SAKURAGI: *Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis.* In: *Lancet* (2010), Nr. 375, S. 1165–1172
- [47] HUANG, C-Y ; HO, C-M ; CHEN, Y-L ; YOU, S-L ; CHEN, C-A ; CHENG, W-F: *Impact of lymphadenectomy in uterine endometrioid carcinoma.* In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 39 (2013), Nr. 4, S. 350–357
- [48] TOPTAS, Tayfun ; SIMSEK, Tayup: *Survival analysis of pelvic lymphadenectomy alone versus combined pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients exhibiting endometrioid type endometrial cancer.* In: *Oncology letters* 9 (2015), Nr. 1, S. 355–364
- [49] WANG, Z-Q ; WANG, J-L ; SHEN, D-H ; LI, X-P ; WEI, L-H: *Should all endometrioid uterine cancer patients undergo systemic lymphadenectomy?* In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 39 (2013), Nr. 4, S. 344–349
- [50] BASSARAK, Nina ; BLANKENSTEIN, Thomas ; BRÜNING, Ansgar ; DIAN, Darius ; BERGAUER, Florian ; FRIESE, Klaus ; MYLONAS, Ioannis: *Is lymphadenectomy a prognostic marker in endometrioid adenocarcinoma of the human endometrium?* In: *BMC cancer* 10 (2010), S. 224
- [51] MARIANI, Andrea ; DOWDY, Sean C. ; CLIBY, William A. ; HADDOCK, Michael G. ; KEENEY, Gary L. ; LESNICK, Timothy G. ; PODRATZ, Karl C.: *Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients.* In: *Gynecologic oncology* 101 (2006), Nr. 2, S. 200–208
- [52] SCHUMACHER, Gert-Horst ; AUMÜLLER, Gerhard: *Topographische Anatomie des Menschen.* 7. Aufl. pp 275-314. München, Jena : Elsevier, Urban und Fischer, 2004
- [53] FOTOPOULOU, Christina ; SAVVATIS, Konstantinos ; KRAETSCHHELL, Robert ; SCHEFOLD, Joerg C. ; LICHTENEGGER, Werner ; SEHOULI, Jalid: *Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status.* In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 149 (2010), Nr. 2, S. 199–203
- [54] BURKE, T. W., ET AL.: *Intraabdominal Lymphatic Mapping to Direct Selective Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Women with High- Risk Endometrial Cancer: Results of a Pilot Study.* In: *Gynecologic oncology* (1996), Nr. 62, S. 169–173

- [55] LI, Mei-Yi ; HU, Xiao-Xia ; ZHONG, Jian-Hong ; CHEN, Lu-Lu ; LIN, Yong-Xiu: *Therapeutic role of systematic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: A systematic review*. In: *Oncology letters* 11 (2016), Nr. 6, S. 3849–3857
- [56] MAY, Taymaa ; SHONI, Melina ; VITONIS, Allison F. ; QUICK, Charles M. ; GROWDON, Whitfield B. ; MUTO, Michael G.: *The role of para-aortic lymphadenectomy in the surgical staging of women with intermediate and high-risk endometrial adenocarcinomas*. In: *International journal of surgical oncology* 2013 (2013), S. 858916



## **8 Danksagung**

In Besonderem Maße möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Atanas Ignatov danken, der es mir ermöglicht hat diese Arbeit zu schreiben, indem er mir dieses Thema überließ. Zu jeder Zeit konnte ich mit seiner ausnahmslosen Unterstützung rechnen, sei es bei der Auswertung der Daten oder der zeitnahen Korrekturen. Zudem hat er immer das richtige Maß an konstruktiver Kritik und aufmunternden Worten gefunden.

Mein herzlicher Dank gebührt meiner Familie, weil ihr es geschafft habt, mich zu motivieren, aber auch mich tröstend aufzufangen, wenn ich das Gefühl hatte nicht weiter zu kommen. Insbesondere meinen Eltern möchte ich herzlichst für die bedingungslose Unterstützung der letzten Jahre danken.

Ebenfalls möchte ich mich bei den fleißigen und hilfreichen Korrekturlesern, vor allem bei den medizinischen Laien, bedanken, für die es sicherlich eine besondere Mühe dargestellt hat diese Arbeit zu lesen.

## **9 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Gueriche-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Der Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Endometriumkarzinom durch die Lymphonodektomie.“

in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Unterstützung durch Prof. Dr. med. A. Ignatov und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den \_\_\_\_\_(Unterschrift)

## **10 Lebenslauf**

### **Zur Person**

Name: Katharina Kaiser

Geburtstag: 23.03.1989

Geburtsort: Neubrandenburg/Mecklenburg-Vorpommern

### **Schulbildung**

Grundschule: 1995 – 1996 13. Grundschule Neubrandenburg  
1996 – 1999 7. Grundschule Neubrandenburg

Gymnasium: 1999 – 2008 Sportgymnasium Neubrandenburg

Schulabschluss: Abitur 2008

### **Berufsausbildung:**

10/ 2008- 06/2015 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-  
Universität Magdeburg

09/ 2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/ 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06/ 2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Berufstätigkeit:**

Seit 07/2015 Assistenzärztin der Klinik für Innere Medizin , Aneos  
Klinikum Schönebeck

### **Publikation (Originalarbeit):**

Eggemann H., Ignatov T., Kaiser K., Burger E., Costa S.D., Ignatov A. (2016):  
*Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer.*

J Cancer Res Clin Oncol (2016) 142: 1051-1060