

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Forschungsinstitut für Frauengesundheit

**Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms -  
Minimal invasives Staging *versus* Staging per Laparotomie  
im Hinblick auf perioperative Morbidität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Brunner, Lena Teresa

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Brucker

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Thiel

Tag der Disputation: 02.12.2019



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Epidemiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2. Ätiologie und Risikofaktoren</b> .....	<b>7</b>
1.2.1. Typ-1-Karzinom.....	8
1.2.2. Typ-2-Karzinom.....	9
<b>1.3. Symptomatik</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4 Diagnostik</b> .....	<b>10</b>
1.4.1. Ultraschall und Hysteroskopie.....	10
1.4.2. Tumorstaging .....	11
1.4.3. Histologie .....	14
<b>1.5. Prognosefaktoren</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6. Therapie</b> .....	<b>17</b>
1.6.1. Operatives Management.....	17
1.6.2. Strahlentherapie.....	20
1.6.3. Systemische Therapie.....	21
<b>1.7 Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>22</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1. Patientinnen und Studiendesign</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2. Parameter</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3. Statistische Auswertung</b> .....	<b>26</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1. Präoperative Daten und Basisdaten</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Operationsdaten</b> .....	<b>30</b>
3.2.1. OP-Datum .....	30
3.2.2. OP-Dauer .....	30
3.2.3. Konversionsrate .....	32
3.2.4. Hb-Abfall und Bluttransfusionen.....	32
<b>3.3. Komplikationen</b> .....	<b>33</b>
3.3.1. Schwerwiegende Komplikationen .....	33
3.3.2. Geringgradige Komplikationen.....	35
3.3.3. Wiederaufnahme.....	36
<b>3.4. Postoperativer Verlauf</b> .....	<b>37</b>
3.4.1. Dauer des stationären Aufenthaltes.....	37
3.4.2. Dauer des Aufenthaltes auf der Intermediate Care Station .....	37
3.4.3. Postoperative Schmerztherapie über einen Periduralkatheter.....	38
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>39</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>51</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>62</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis:

<b>Abb. 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen in allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischem Hautkrebs) .....</b>	<b>5</b>
<b>Abb. 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C54-C55, Deutschland 1999-2014.....</b>	<b>6</b>
<b>Abb. 3: Übersicht über Aufteilung, Ausschlusskriterien und Anzahl der Patientinnen .....</b>	<b>24</b>
<b>Abb. 4: Anzahl LAP und LSK von 1996 bis 2011 im Universitätsklinikum Tübingen .....</b>	<b>30</b>
<b>Abb. 5: OP-Dauer im zeitlichen Verlauf.....</b>	<b>32</b>

## Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (alte TNM-Klassifikation) .....	13
Tab. 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (neue TNM-Klassifikation) .....	14
Tab. 3: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESMO, ESTRO und ESGO.....	16
Tab. 4: Alter bei Diagnosestellung.....	27
Tab. 5: BMI .....	27
Tab. 6: Parität.....	28
Tab. 7: Menopausenstatus .....	28
Tab. 8: Diabetes mellitus .....	29
Tab. 9: Arterieller Hypertonus .....	29
Tab. 10: Hormontherapie .....	29
Tab. 11: OP-Dauer in Minuten .....	31
Tab. 12: Hb-Abfall .....	33
Tab. 13: Bluttransfusion .....	33
Tab. 14: Schwerwiegende OP-Komplikationen .....	35
Tab. 15: Geringgradige OP-Komplikationen .....	36
Tab. 16: Wiederaufnahme in der UFK.....	37
Tab. 17: Dauer des stationären Aufenthaltes .....	37
Tab. 18: Dauer des Aufenthaltes auf der IMC .....	38

## Abkürzungsverzeichnis:

AAGL	American Academy of Gynecologic Laparoscopists
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Comprehensive Cancer Center
CT	Computertomographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
EC	Endometriumkarzinom
EIN	endometriale intraepitheliale Neoplasie
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hysterektomie
HNPCC-Syndrom	Hereditary-Non-Polyposis-Colon-Cancer-Syndrom
IMC	Intermediate Care Station
LAP	Laparotomie
LAVH	Laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie
LNE	Lymphonodektomie
LSK	Laparoskopie
MRT	Magnetresonanztherapie
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
PDK	Periduralkatheter
TLH	Totale Laparoskopische Hysterektomie
UICC	Union internationale contre le cancer
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Karzinom des weiblichen Genitaltraktes. Nach dem Mammakarzinom mit 30,5 %, dem Darmkarzinom mit 12,3 % und dem Lungenkarzinom mit 8,5 % liegt es mit 4,7 % an 4. Stelle der Krebserkrankungen der Frau in Deutschland (Kaatsch et al., 2015, Robert-Koch-Institut, 2017)

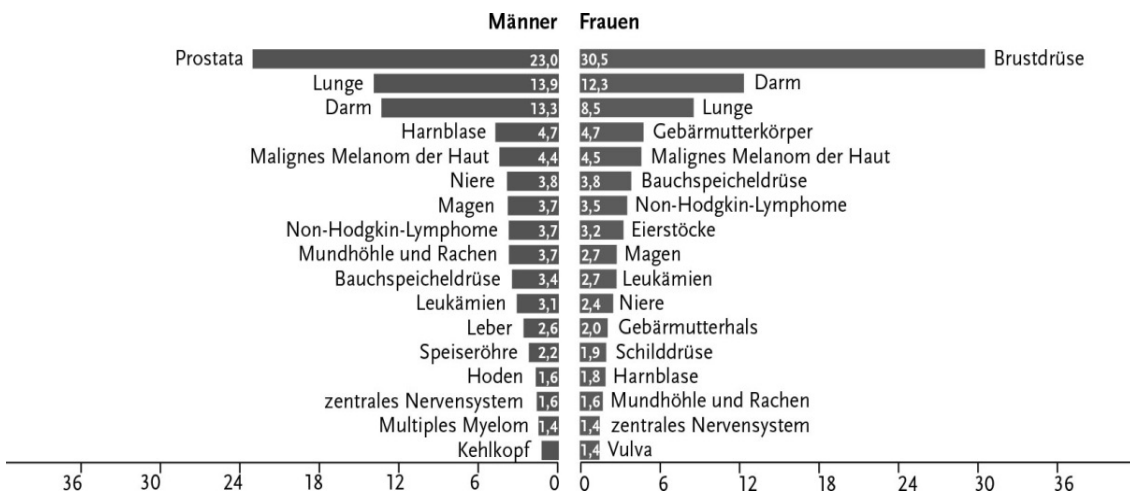


Abb.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen in allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischem Hautkrebs) (Robert-Koch-Institut, 2017)

Im Jahr 2014 verzeichnete Deutschland ca. 10.680 Neuerkrankungen. Die Prognose für das Jahr 2018 liegt bei 10600 Neuerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2017). Die Sterberate beträgt 2,4 %. Damit liegt sie an 10. Stelle aller Krebssterbefälle der Frauen in Deutschland. Diese vergleichbar geringe Sterberate ist der guten Prognose zu verdanken (Robert-Koch-Institut, 2017). Mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 80 % zählt das Endometriumkarzinom zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen (Nicolaije et al., 2013, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Die Überlebensrate ist jedoch stadienabhängig. Im Stadium I liegt sie bei 85 %, im Stadium II bei 75 %, im Stadium III bei 45 % und im Stadium IV beträgt sie 25 %



(Amant et al., 2005). Das Lebenszeitrisiko, an Gebärmutterkörperkrebs zu erkranken, liegt bei 2,2 % und das Sterberisiko liegt bei 0,5 % (Kaatsch et al., 2013). Die meisten Erkrankungen treten postmenopausal bei einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren auf (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Die absolute Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren 1999 bis 2014 ist relativ konstant geblieben (Robert-Koch-Institut, 2017). Altersstandardisiert ist allerdings für diesen Zeitraum ein stetiger Rückgang zu erkennen.

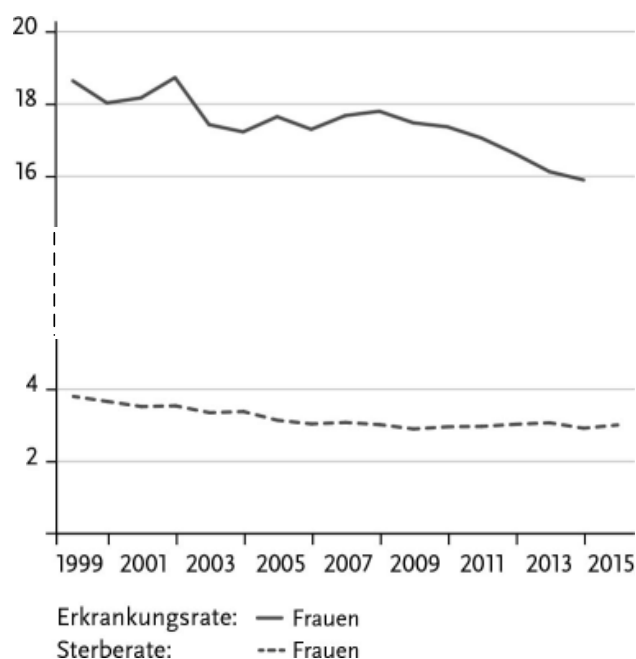


Abb. 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C54-C55, Deutschland 1999-2014 (Robert-Koch-Institut, 2017)

Weltweit liegt das Endometriumkarzinom an 5. Stelle der Krebserkrankungen der Frau (Morice et al., 2016). Die standardisierte Inzidenzrate beträgt 8,2/100.000 Einwohner, entsprechend ca. 288.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Weiderpass and Labreche, 2012). Geographisch lassen sich deutliche Unterschiede erkennen: Westeuropa und Nordamerika mit einer Inzidenzrate von mehr als 10/100.000 zeigen eine weitaus höhere Inzidenz als Asien und Afrika mit weniger als 4/100.000 (Weiderpass and Labreche, 2012, Jemal et al.,

2011). Anscheinend spielt die höhere Lebenserwartung und der veränderte Lebensstil, gekennzeichnet durch Risikofaktoren, wie z.B. eine geringere Schwangerschaftsrate, Adipositas und Bewegungsmangel in den westlichen Industrieländern eine Rolle für die geographischen Unterschiede (Kurzeder et al., 2007, Amant et al., 2005). Aus diesem Grund lässt sich das Endometriumkarzinom als Wohlstandserkrankung bezeichnen (Fleisch and Bender, 2003). In weniger entwickelten Ländern liegen weniger der genannten Risikofaktoren vor, was die geringere Inzidenz von Endometriumkarzinomen erklärt, obgleich die spezifische Mortalität höher ist (Hill et al., 1996, Madison et al., 2004). Eine Studie hat ergeben, dass die 5-Jahres-Überlebensrate der weißen Bevölkerung in den USA deutlich höher ist als bei den Bürgern afrikanischen Erbes (84 % vs. 62 % bei Diagnosestellung 1999-2005) (Jemal et al., 2010).

## **1.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

Aus histologischer und molekular-pathologischer Sicht lässt sich das Endometriumkarzinom in zwei Subtypen einteilen (Bokhman, 1983). Man unterscheidet das hormonabhängige Typ-1-Karzinom und das hormonunabhängige Karzinom vom Typ 2 (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). In 70 bis 80 % der Fälle liegen Karzinome vom Typ 1 vor, die in der Regel in einem niedrigen Tumorstadium diagnostiziert werden und eine gute Prognose zeigen. In ca. 15 % der Fälle handelt es sich um Karzinome vom Typ 2 (Amant et al., 2005). Der klinische Verlauf ist deutlich aggressiver und sie neigen schon in frühen Stadien zu lokoregionären Rezidiven (Amant et al., 2005, Hecht and Mutter, 2006). Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55 % haben sie eine deutlich ungünstigere Prognose (Morice et al., 2016).

Ein neues Verfahren zur Klassifizierung der Endometriumkarzinome wurde 2018 veröffentlicht. Kommos et al. haben in einer Studie der Universitätsfrauenklinik Tübingen ein pragmatisches System (ProMisE – Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) entwickelt, das eine einheitliche Tumorkategorisierung anhand vier prognostisch eindeutiger molekularer Untergruppen ermöglicht. Das System kann bei diagnostischen Biopsien eingesetzt werden und liefert Informationen zum Ausmaß der operativen und ggf. adjuvanten

Therapie (Kommoss et al., 2018). Es ist zu erwarten, dass zukünftig die Begriffe Typ 1 und Typ 2 abgeschafft werden.

Neben dem klinischen Verlauf unterscheiden sich die zwei Karzinomtypen auch in der Ätiologie und Pathogenese.

### **1.2.1. Typ-1-Karzinom**

Die Typ-1-Karzinome zeigen histologisch ein endometrioides Bild. Ihnen liegt meist eine Endometriumhyperplasie zu Grunde (Leslie et al., 2012). Eine einfache Hyperplasie ist mit einem Risiko von < 1 % assoziiert. Bei einer komplexen Hyperplasie wird ein Risiko von 5-10 % angegeben (Kurzeder et al., 2007). Liegen zusätzlich Kernatypien vor, erhöht sich das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, auf ca. 30 % (Kurzeder et al., 2007). In der neuen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2014 gilt die Endometriumhyperplasie mit Atypien als Vorläuferläsion eines Endometriumkarzinoms und entspricht einer endometrial intraepithelialen Neoplasie (EIN) (Lax, 2016). Die einfache und komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien wird zusammengefasst und gilt nur als Risikoerkrankung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms (Lax, 2016). Ursache für eine Hyperplasie des Endometriums ist eine kontinuierliche oder erhöhte Stimulation der Schleimhaut durch Östrogene (Kurman et al., 1985). Risikofaktoren dafür sind einerseits frühe Menarche und späte Menopause sowie Nulliparität, andererseits die Einnahme von Östrogenpräparaten ohne Gestagenschutz sowie hohe Hormonspiegel durch estradiol- oder androgensezernierende Tumoren (Ali, 2014). Dem am Endometrium östrogenähnlich wirkenden Antiöstrogen Tamoxifen wird bei einer Einnahme über 5 Jahre hinweg ebenfalls ein erhöhtes Risiko zugeschrieben (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Des Weiteren spielt die Bildung von Östrogen im Fettgewebe eine wichtige Rolle, weshalb Adipositas und geringe körperliche Aktivität als bedeutende Risikofaktoren gelten (Schouten et al., 2004). Eine Studie aus den USA belegt, dass ein hoher BMI im Alter von 18 Jahren (RR 1.29, 95 % CI 1.12-1.49 pro 5 BMI Einheiten) sowie eine Gewichtszunahme im Erwachsenenalter (RR 1.81, 95 % CI 1.66-1.98 pro 5 BMI Einheitsveränderungen) mit der Entstehung eines Endometriumkarzinoms assoziiert werden (Stevens et al., 2014). Eine weitere Studie hat gezeigt, dass Patientinnen mit einem BMI > 50 bei Diagno-

sestellung eines endometrioiden Endometriumkarzinoms signifikant jünger als normalgewichtige Patientinnen sind (Nevadunsky et al., 2014). Genveränderungen, die zum HNPCC-Syndrom führen, bewirken bei 2-3 % aller Patientinnen ein erhöhtes erbliches Risiko (Barry et al., 2014). Es konnte zudem festgestellt werden, dass Patientinnen, deren Verwandte ersten Grades an einem Endometrium- oder Kolorektalkarzinom erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko haben, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (Win et al., 2015). Weitere Risikofaktoren sind zunehmendes Alter, Strahlenbehandlung der Becken- und Bauchregion, sowie Erkrankungen wie PCOS (Barry et al., 2014), Diabetes mellitus und Mammakarzinom (Madison et al., 2004).

Im Gegensatz hierzu gelten Multiparität und die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva als risikosenkend (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, Cook et al., 2014). Zudem gilt die Anwendung eines Intrauterinpessares als potenziell risikosenkend (Felix et al., 2015). Auch für Rauchen konnte ein inverses Risiko festgestellt werden (Felix et al., 2014). Des Weiteren wird sojareicher Ernährung und Bewegung, vor allem bei übergewichtigen Frauen, ein protektiver Effekt zugeschrieben (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, Patel et al., 2008).

### **1.2.2. Typ-2-Karzinom**

Im Gegensatz zu den Typ-1-Karzinomen liegt den Karzinomen vom Typ 2 eine maligne Transformation des zumeist atrophischen Endometriums zu Grunde (Leslie et al., 2012). Erhöhte Hormonexposition spielt bei der Tumorentstehung keine Rolle (Sorosky, 2012). In ca. 90 % der Fälle konnte eine Mutation des Tumorsuppressorgens p 53 festgestellt werden (Hecht and Mutter, 2006). Besonders charakteristisch für die vorwiegend klarzelligen und serösen Karzinome sind die ausgeprägten Kernatypien (Schmidt, 2003). Als Risikofaktoren gelten bisher ein höheres Lebensalter und eine vorangegangene Bestrahlung der Beckenregion (Emons, 2009).

### **1.3. Symptomatik**

Uterine Blutungen bei postmenopausalen Frauen sowie azyklische Blutungen bei prä- und menopausalen Frauen sind erste Hinweise auf das Vorhandensein

eines Endometriumkarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Die Mehrzahl der Fälle wird nach der Menopause diagnostiziert, wobei die höchste Inzidenz in der 7. Lebensdekade verzeichnet wird (Gredmark et al., 1995). Bei 15 % der Frauen mit Postmenopausenblutung wird eine adenomatöse Hyperplasie oder ein Karzinom diagnostiziert (Gredmark et al., 1995). Bei prämenopausalen Frauen mit Blutungsunregelmäßigkeiten liegt das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine Endometriumhyperplasie unter 1,5 % (Pennant et al., 2017). Bei Diagnosestellung liegt meist ein Frühstadium des Endometriumkarzinoms vor, was durch das frühzeitige Auftreten der Symptome zu erklären ist (Amant et al., 2005). Da die Inzidenz von Postmenopausenblutungen mit steigendem Alter sinkt, die Inzidenz des Endometriumkarzinoms jedoch im Altersintervall von 65 bis 69 Jahren ansteigt, steigt auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Frauen mit Postmenopausenblutungen in höherem Alter (Gredmark et al., 1995). Bei 15 % wird eine Hyperplasie oder ein Karzinom diagnostiziert (Gredmark et al., 1995).

#### **1.4 Diagnostik**

Im klinischen Prozess ist die sorgfältige Diagnostik der erste und gleichzeitig entscheidende Schritt für eine optimale Behandlungsstrategie (Clark et al., 2002).

##### **1.4.1. Ultraschall und Hysteroskopie**

Ein Endometriumkarzinom oder eine -hyperplasie kann durch alleinige ultrasonografische Messung der Endometriumdicke nicht sicher diagnostiziert werden. Bei asymptomatischen Frauen wird zur Früherkennung unabhängig vom Risikoprofil auch keine transvaginale Ultraschalluntersuchung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Dennoch wird der transvaginale Ultraschall als Ausschlussuntersuchung genutzt. Bei einem cut-off-Wert der Dicke von  $\leq 5$  mm wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Pathologie auf 2,5 % reduziert (Gupta et al., 2002). Bei prämenopausalen symptomatischen Patientinnen oder Patientinnen mit Hormonersatztherapie ist die Aussagekraft des transvaginalen Ultraschalls gerin-

ger, da die normale Endometriumdicke mit den zirkulierenden Konzentrationen der weiblichen Steroidhormone korreliert (Nicolaije et al., 2013, Lax, 2016).

Im Gegensatz zur Ultraschalluntersuchung ist die alleinige Hysteroskopie eine gute Untersuchung, um ein Endometriumkarzinom zu erfassen, jedoch nicht sicher genug, um eine ernsthafte Erkrankung auszuschließen (Clark, 2004). Als Früherkennungsuntersuchung wird sie ebenfalls nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Beispielsweise konnte bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom kein mortalitätssenkender Effekt festgestellt werden (Manchanda et al., 2012, Helder-Woolderink et al., 2013).

Die neue S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018) empfiehlt bei Auftreten einer postmenopausalen Blutung primär eine klinische Untersuchung, die Durchführung einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung und eine Zytologie durch Tao Brush oder Pipelle. Liegen keine Auffälligkeiten vor, wird zu einer Kontrolle nach 3 Monaten geraten. Falls sich in der Zytologie bereits maligne Zellen zeigen, ist die leitliniengerechte Therapie einzuleiten. Falls sich in der Dicke oder Beschaffenheit des Endometriums Unregelmäßigkeiten zeigen und die Zytologie nicht auswertbar ist, sollten eine Hysteroskopie und eine fraktionierte Abrasio durchgeführt werden (Wong et al., 2016, Timmermans et al., 2010, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Dies gilt als Goldstandard für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms (Morice et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

#### **1.4.2. Tumorstaging**

Die Klassifizierung des Endometriumkarzinoms erfolgt durch das Operative Staging und wird anhand der FIGO-Stadien vorgenommen (Creasman, 2009). Für die Feststellung der lokalen Ausbreitung gilt dies als Referenzmethode (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Für die Detektion von Fernmetastasen ist eine bildgebende Diagnostik notwendig (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Liegt ein begründeter Verdacht auf Fernmetastasierung vor, wird eine Schnittbildgebung (CT/MRT) und ggf. eine Skelettszintigraphie empfohlen (Leitlinienprogramm

Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Die PET-CT ist mit einer Sensitivität und Spezifität von über 95% (Kakhki et al., 2013) zur Feststellung von Fernmetastasen besonders gut geeignet.

Die FIGO-Klassifikation beruht auf dem TNM-System (Denschlag et al., 2011). Sie wurde 1988 erstmals veröffentlicht (Odicino et al., 2008) und 2009 vollständig revidiert (Creasman, 2009). Die Klassifikation ist unabhängig vom histopathologischen Differenzierungsgrad (Creasman, 1989).

<b>TNM-Kategorien</b>	<b>FIGO Stadien</b>	<b>Definition</b>
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	Ia	Tumor begrenzt auf Endometrium
T1b	Ib	Tumor infiltriert die innere Hälfte des Myometriums
T1c	Ic	Tumor infiltriert das Myometrium über die Hälfte hinaus
T2	II	Tumor infiltriert die Zervix
T2a	IIa	Befall endozervikaler Drüsen
T2b	IIb	Infiltration des Zervixstromas
T3	III	Lokale und/oder regionale Ausbreitung des Tumors über den Uterus hinaus
T3a	IIIa	Tumor infiltriert Serosa, Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasierung) und/oder Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit/ Aszites
T3b	IIIb	Infiltration der Vagina (durch direkte Ausbreitung oder Metastasierung)
T3c	IIIc	Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten
T4	IV	Tumor über das kleine Becken ausgedehnt oder Tumoreinbruch in angrenzendes Organ
	IVa	Tumor infiltriert die Blasen- und/oder Darmschleimhaut

M1	IVb	Fernmetastasen
----	-----	----------------

Tab. 1: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (alte TNM-Klassifikation)  
(Hornemann et al., 2007)

Im Jahr 2009 wurde die Klassifizierung revidiert (Creasman, 2009).

<b>TNM-Kategorien</b>	<b>FIGO Stadien</b>	<b>Definition</b>
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Cervix uteri, breitet sich aber nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginalbefall und/oder Befall der Parametrien (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3c oder N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
T3c1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
T3c2 oder N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit/ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
T4	IV	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut



<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in der Vagina, der Beckenserosa oder den Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

Tab. 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms (neue TNM-Klassifikation) (Horn et al., 2010)

### 1.4.3. Histologie

Zur Sicherung der Diagnose ist eine Histologie notwendig (AGO, 2013), wobei der histopathologische Befundbericht die folgenden Anforderungen erfüllen muss:

- Tumortyp (WHO)
- Grading (WHO)
- Invasionstiefe in das Myometrium
- Zervixinfiltration und ggf. Lymphknotenbefall
- R-Klassifikation (UICC)
- Gefäß- und Lymphgefäßeinbruch
- Nervenscheideninfiltration

Die histologische Grading-Klassifikation erfolgt nach dem dreistufigen System nach den Vorgaben der WHO (G1 – G3) (Silverberg et al., 2003).

Die in der Mehrzahl vorkommenden Typ-1-Karzinome zeigen eine endometrioiden Morphologie von niedrigem Grad, wohingegen es sich bei den selteneren Typ-2-Karzinomen meist um seröse und klarzellige Karzinome handelt. Diese werden definitionsgemäß als „high-grade“ eingestuft und gelten demnach im-

mer als schlecht differenziert, G3 (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass sich im Rahmen der Tumorprogression aus einem Typ-1 ein Typ-2-Karzinom entwickeln kann (Carcangiu and Chambers, 1995). Auch Mischtypen werden vermehrt diagnostiziert (Bartosch et al., 2011).

### **1.5. Prognosefaktoren**

Wesentlicher Prognosefaktor ist die Invasionstiefe in das Myometrium (Geels et al., 2013). Wohingegen bei Patientinnen ohne myometrane Infiltration die Rezidivrate bei 1 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 94 % liegt, zeigen Patientinnen mit einer Invasion von mehr als zwei Drittel eine Rezidivrate von 15 % und eine reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate von 59 %. Auch der Einfluss auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven konnte nachgewiesen werden (Steiner et al., 2012). Ein weiterer relevanter Prognosefaktor ist die Infiltration des zervikalen Stromas, wohingegen die Beteiligung der endozervikalen Drüsen keine prognostische Relevanz aufweist (Creasman et al., 1987). Auch für den Nachweis von Tumorzellen im Aszites bzw. der Peritonealspülung konnte kein Einfluss auf die Prognose nachgewiesen werden. Die extrauterine Ausbreitung des Tumors, die vor allem bei serösen/klarzelligen Tumoren vorkommt, spielt eine Rolle in der prognostischen Einschätzung. Ein Serosa- oder Adnexbefall, bzw. Rektum-/Blaseninfiltration ist mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet. Lymphgefäßeinbrüche gelten als entscheidender Risikofaktor für lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (Guntupalli et al., 2012, Chang et al., 2011). Die Tumorgöße spielt beim Endometriumkarzinom insofern eine Rolle, als dass Tumoren mit einer Größe  $\geq 2$  cm deutlich niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten und höhere Rezidivraten zugeschrieben werden, wohingegen Tumoren mit einer Größe  $< 2$  cm als risikoärmer beschrieben werden (Steiner et al., 2012). Zunehmende Bedeutung in der Diagnostik und Therapieplanung gewinnen molekularbiologische Prognosefaktoren. Durch Veränderungen an Onkogenen und Tumorsuppressorgenen können aus gesunden Zellen des Endometriums Hyperplasien bis hin zu Tumorzellen entstehen. Im Hinblick auf die Ätiologie und die Risikofaktoren spielen vor allem östrogenregulierte Gene eine bedeutende Rolle (Steiner et al., 2012). Als Fazit für die Praxis werden als prognostisch relevante Faktoren das FIGO-Stadium, der histologische

Tumortyp sowie beim Typ-1-Karzinom das Grading, der Befall regionärer Lymphknoten und die extrauterine Ausbreitung bewertet. Das Ausmaß der Metastasierung und deren Lokalisation sind bei nodalpositiven Befunden für die Prognose relevant. Die Bedeutung der operativen Radikalität beim Typ-2-Karzinom scheint umstritten und nicht endgültig geklärt zu sein (Steiner et al., 2012).

Organisationen wie die ESMO, ESTRO und ESGO haben sich auf eine Risikostratifizierung anhand morphologischer Faktoren festgelegt (Colombo et al., 2016, Bendifallah et al., 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018):

<b>Risikogruppen</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>Low risk</b>	Endometrioides EC, G1, G2, < 50 % myometrane Infiltration
<b>Low-intermediate risk</b>	Endometrioides EC, G1, G2, ≥ 50 % myometrane Infiltration
<b>High-intermediate risk</b>	Endometrioides EC, G3, < 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1 Endometrioides EC, G1, G2, L1 </≥ 50 % myometrane Infiltration
<b>High risk</b>	Endometrioides EC, G3, ≥ 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1, FIGO/TNM-Stadium II/T2 Endometrioides EC, G3, ≥ 50 %, FIGO/TNM-Stadium III/T3, R0 Non-endometrioides EC (serös/klarzellig, undifferenziert, MMMT)

Tab. 3: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESMO, ESTRO und ESGO (Bendifallah et al., 2014, Colombo et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018)

## **1.6. Therapie**

### **1.6.1. Operatives Management**

Standardmäßig wird ein systemisches operatives Staging empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Dies gilt gleichzeitig als Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms (Creasman, 1989, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, Hornemann et al., 2007). Die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. hat im Jahr 2013 aktualisierte Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms herausgegeben (AGO, 2013). Im April 2018 erschien die neue S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Das operative Staging des Endometriumkarzinoms besteht grundsätzlich aus Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie und Entnahme einer Zytologie aus der Bauchhöhle und gilt zudem als Basistherapie des Endometriumkarzinoms (AGO, 2013). Auch bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums und abgeschlossener Familienplanung wird eine Hysterektomie und ggf. Adnexektomie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenhilf ist bei fehlenden Kontraindikationen durchzuführen, da sie mit einer Prognoseverbesserung verbunden ist. Nur in frühen Stadien IA und G1 oder G2 ist die Lymphonodektomie als fakultativ anzusehen (AGO, 2013, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Ab dem Stadium IB und einem schlechten Differenzierungsgrad G3 steigt das Risiko für einen Befall der retroperitonealen Lymphknoten. Hier wird eine systematische Lymphonodektomie empfohlen (AGO, 2013). Bei präoperativ durch fraktionierte Abrasio festgestellter seröser oder klarzelliger Histologie wird die operative Therapie an die Behandlung eines Ovarialkarzinoms angelehnt. Es erfolgen zusätzlich die Omentektomie sowie die Entnahme multipler Peritonealbiopsien. Die gleiche Empfehlung gilt auch für endometrioiden Tumoren, bei denen sich intraoperativ makroskopisch ein Serosa- und/oder Adnexbefall zeigt. Bei fortgeschrittenen Stadien und Vorliegen von Fernmetastasen sollte ein möglichst komplettes Tu-

mordebulking erfolgen, um das Ansprechen adjuvanter Therapiemöglichkeiten zu verbessern. Eine Studie von Barlin et al. zeigte, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbessert (Barlin et al., 2010). Auch bei Vorliegen einer palliativen Situation und gegebener Operabilität wird eine Hysterektomie angestrebt, um tumorbedingten Komplikationen wie Blutungen vorzubeugen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, AGO, 2013).

Liegt ein gut differenziertes endometrioides Endometriumkarzinom ohne Myometriuminfiltration vor und besteht ein dringender Kinderwunsch, kann bei Patientinnen mit guter Compliance auch in diesem Stadium über eine konservative Therapie nachgedacht werden (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Um sicher ausschließen zu können, dass keine extrauterinen Manifestationen vorliegen, sollten ein transvaginaler Ultraschall, ein MRT und eine Laparoskopie durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf sind engmaschige Kontrollen durchzuführen. Es wird empfohlen, alle 3 Monate ein follow-up durch Hysteroskopie, Sonographie und Biopsie durchzuführen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Therapie der Wahl ist in diesem Fall eine dauerhafte Gestageneinnahme. Aufgrund hoher Rezidivwahrscheinlichkeit wird nach erfülltem Kinderwunsch die operative Therapie je nach Tumorstadium dringend empfohlen (AGO, 2013, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Bei der Hysterektomie kann man zwischen einfacher, modifiziert radikaler und radikaler Hysterektomie unterscheiden. Die einfache Hysterektomie kann sowohl vaginal, laparoskopisch oder per Laparotomie durchgeführt werden. Die vaginale Hysterektomie sollte jedoch auch für das frühe Endometriumkarzinom nicht als Standard angesehen werden (Krämer et al., 2017). Die Möglichkeit zur sorgfältigen Inspektion des Bauchraumes ist in diesem Fall nicht gegeben (Widschwendter et al., 2017).

Die radikale Hysterektomie wird anhand der Terminologie nach Piver klassifiziert (Wallwiener et al., 2008). Bei den Stadien Piver I-II spricht man von modifiziert radikaler Hysterektomie. Diese Form der Hysterektomie findet häufig Anwendung bei der Therapie des Endometriumkarzinoms (Wallwiener et al., 2008). In der alten Leitlinie wurde bei Tumorbefall des Zervixstromas (FIGO alt

II B) die erweiterte radikale Hysterektomie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008).

Aktuell wird sie nur noch bei Stadium III B, also bei Vaginalbefall empfohlen (AGO, 2013).

#### **1.6.1.1. Abdominale Hysterektomie**

Standardmethode in der Vergangenheit war die abdominale Hysterektomie. Weltweit wird sie noch mit Abstand am häufigsten angewandt. Allerdings sind die Zahlen in den letzten Jahren rückläufig (Whiteman et al., 2008). Amerikanische Gesellschaften wie die ACOG und AAGL empfehlen verstärkt minimal invasive Eingriffe (American College of and Gynecologists, 2005). Studien konnten die Durchführbarkeit und Sicherheit der Laparoskopie belegen (Walker et al., 2009). Deutsche Gesellschaften wie die DGGG, die DKG und die AGO empfehlen in der S3-Leitlinie bei Frühkarzinomen ein laparoskopisches Verfahren anzuwenden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Die Indikationen für das abdominale Vorgehen sind onkologische Aspekte, z.B. ausgeprägte Metastasierung, Größe des Uterus oder Verwachsungen im Bauchraum durch Voroperationen (Wallwiener et al., 2008, Walker et al., 2009, Leblanc et al., 2010). Kardiopulmonale Narkose-Risiken durch internistische Begleiterkrankungen können ebenfalls Indikationen für eine abdominale Hysterektomie sein (Leblanc et al., 2010).

#### **1.6.1.2. Minimal invasive Verfahren**

Seit 1989 (Reich et al., 1989) die erste erfolgreiche laparoskopische totale Hysterektomie durchgeführt wurde, hat die Anwendung dieses Verfahrens kontinuierlich zugenommen.

Die laparoskopische Hysterektomie ist eine Alternative zur abdominalen Hysterektomie. Es gelten die gleichen Indikationen wie für die Laparotomie (Wallwiener et al., 2008). Die Leitlinie empfiehlt bei Typ I Karzinomen im Frühstadium ein laparoskopisches Verfahren anzuwenden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Bei der totalen laparoskopischen Hysterektomie (TLH) wird die komplette Operation laparoskopisch

durchgeführt. Die Naht der Scheide geschieht entweder von vaginal oder laparoskopisch (A. Müller, 2010). Als Kontraindikation für die totale laparoskopische Hysterektomie beim Endometriumkarzinom gilt ein sehr großer Uterus, da er nicht wie bei benignen Erkrankungen morceliert werden darf (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Hier muss der Uterus vaginal oder über eine Mini-Laparotomie entfernt werden (Wallwiener et al., 2008). Als Alternative zur TLH kann eine laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) durchgeführt werden (A. Müller, 2010).

### **1.6.2. Strahlentherapie**

Lediglich bei fortgeschrittenem Tumorstadium, multimorbiden Patientinnen oder Vorliegen weiterer Kontraindikationen für eine Operation gilt die Strahlentherapie nach wie vor als kurativer Therapieansatz (Einhorn et al., 2003, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

Die adjuvante Strahlentherapie ist indiziert bei erhöhtem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv. Diesbezüglich gelten Infiltration über die Hälfte der Myometriumsdicke, schlechter Differenzierungsgrad, höheres Lebensalter und Lymphgefäßinvasion als Risikofaktoren (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Ziele der Bestrahlung sind der zentrale Beckenbereich, der obere Teil der Vagina und die pelvinen Lymphknotenregionen, die mikroskopische Metastasen beinhalten können (Amant et al., 2005).

Die adjuvante Strahlentherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen im FIGO Stadium I und mit günstigen Prognosefaktoren wie jüngerem Lebensalter, gutem bis mäßigem Differenzierungsgrad und nur oberflächlicher Myometriumsinfiltration. Das Risiko für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven wird zwar reduziert, ein Überlebensvorteil konnte in Studien jedoch nicht festgestellt werden (Einhorn et al., 2003, Randall et al., 2006, Creutzberg et al., 2000). Des Weiteren traten bei Patientinnen mit vaginaler Brachytherapie signifikant mehr vaginale Nebenwirkungen auf (Sorbe et al., 2009). Bei undifferenzierten Tumoren (G3) im Stadium IA kann zur Senkung des Risikos eines Vaginalrezidivs eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden, im Stadium IB (G1/G2) wird sie sogar empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft),

2018). Im Stadium II oder bei undifferenzierten Tumoren im Stadium IB kann alternativ eine perkutane Bestrahlung durchgeführt werden, sofern keine systematische LNE durchgeführt wurde (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Bei fortgeschrittenen Tumorstadien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch adjuvante Strahlentherapie belegt werden (Barlin et al., 2010). In den Stadien III-IVA sollte zusätzlich zur Chemotherapie eine externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Die Daten einer italienischen Studie lassen darauf schließen, dass Patientinnen in diesen Tumorstadien von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren (Hogberg et al., 2010).

### **1.6.3. Systemische Therapie**

Der Nutzen einer systemischen Therapie wurde für zwei Indikationen nachgewiesen.

Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III und IV ohne hämatogene Metastasierung konnte der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber einer Strahlentherapie festgestellt werden (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Das Progression-Free-Survival und das Overall-Survival waren signifikant höher (Randall et al., 2006).

Ist durch ein Rezidiv oder vorliegende Metastasen keine Operabilität mehr gegeben, ist bei einem progesteronrezeptorpositiven Tumor eine systemische Gestagentherapie sinnvoll (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008).

Nach operativer Therapie wird eine adjuvante Gestagentherapie nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018). Metaanalysen konnten keinen Vorteil für das Gesamtüberleben darlegen (Martin-Hirsch et al., 2011). Ist der Rezeptorstatus negativ oder eine Tumorprogression unter hormoneller Therapie zu verzeichnen, wird eine palliative systemische Chemotherapie in Erwägung gezogen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008). Im Frühstadium des Endometriumkarzinoms mit einer Myometriumsinfiltration > 50 % konnte kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter pelviner Strahlentherapie und Chemotherapie gezeigt werden (Susumu et al., 2008). Wenn eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird, sollte sie mit Carboplatin und



Paclitaxel durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft), 2018).

### **1.7 Zielsetzung und Fragestellung**

Diese retrospektive Studie vergleicht das minimal invasive operative Staging und das Staging durch Laparotomie bei Patientinnen des Universitätsklinikums Tübingen mit der Diagnose Endometriumkarzinom. Die beiden Methoden werden im Hinblick auf perioperative Variablen verglichen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientinnen und Studiendesign**

Grundlage dieser Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2011 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelt wurden. Die Liste der Patientinnen wurde vom Klinischen Krebsregister des CCC Tübingen-Stuttgart zur Verfügung gestellt. Ein Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums lag vor (119/2011BO2).

Einschlusskriterien waren ein histologisch gesichertes Endometriumkarzinom sowie eine durchgeführte Hysterektomie (HE) mit systematischer Lymphonodektomie (LNE).

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die lediglich zur Vor-, Nach- oder Weiterbehandlung in der UFK vorstellig waren. Patientinnen, bei denen eine vaginale HE, oder zeitgleich eine Zweitoperation, z.B. eine Mamma-OP durchgeführt wurde, wurden bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt. Weiterhin galten eine primäre Metastasierung oder ein synchron aufgetretenes Zweitmalignom (z.B. Ovarialkarzinom) als Ausschlussgrund. Daneben wurden Patientinnen ausgeschlossen, die zwar im Studienzeitraum die Diagnose Endometriumkarzinom erhielten, jedoch nicht im Studienzeitraum operiert wurden. Patientinnen, bei denen die HE und LNE zweizeitig durchgeführt wurden, wurden aufgrund schlechter Vergleichbarkeit mit der einzeitigen Operation ebenfalls ausgeschlossen. Auch Patientinnen mit unzureichender Datenlage (z.B. unvollständige Krankenakte) wurden von der Studie ausgeschlossen. Von den ursprünglich 808 blieben für die Auswertung der Studie 449 Patientinnen übrig, die anhand der Operationsmethode in zwei Gruppen unterteilt wurden:

Gruppe 1 Abdominale HE und LNE (LAP) = 205 (45,7 %) Patientinnen.

Gruppe 2 Laparoskopische HE und LNE (LSK). In dieser Gruppe wurden die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH) und die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) zusammengefasst = 244 (54,3 %) Patientinnen.

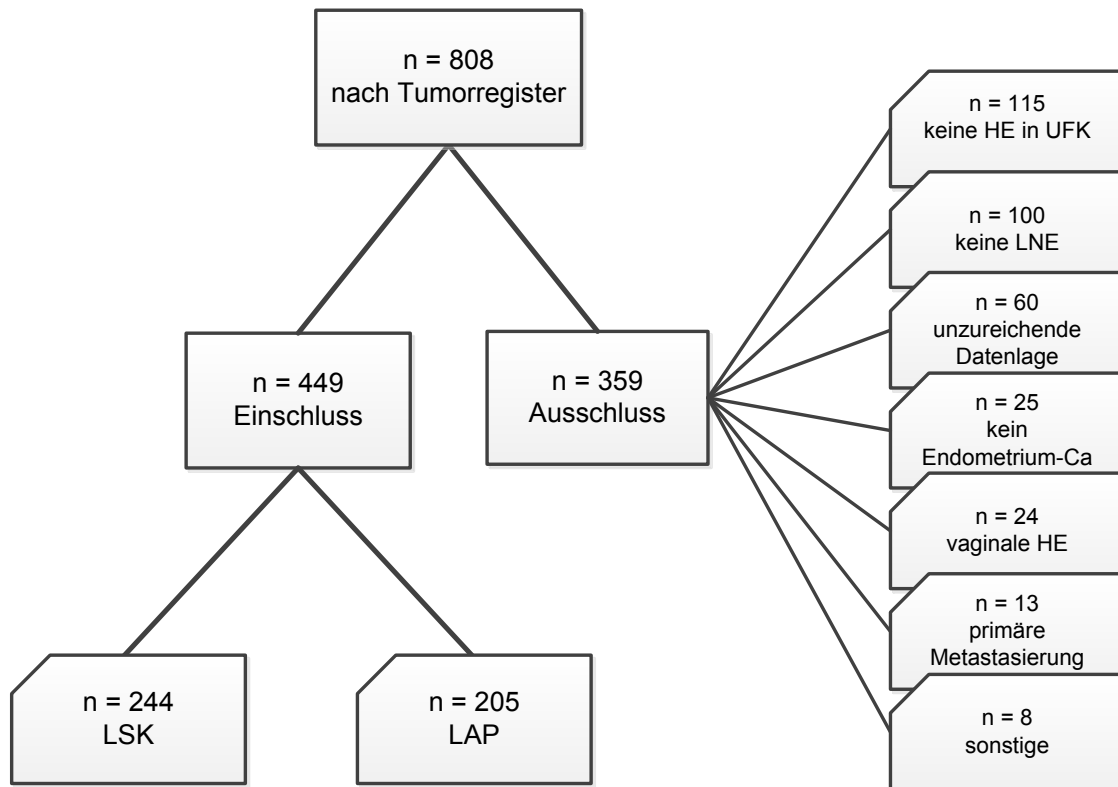


Abb. 3: Übersicht über Aufteilung, Ausschlusskriterien und Anzahl der Patientinnen

## 2.2. Parameter

Aus den Patientenakten wurden Anamnesedaten, Operationsbericht, Untersuchungsergebnisse sowie der postoperative Verlauf retrospektiv ohne Personenbezug erfasst. Standardisiert wurden folgende Parameter erhoben:

### Präoperative Daten und Basisdaten

- Alter bei Diagnosestellung
- Body-Mass-Index
- Parität
- Menopausenstatus
- Relevante Vorerkrankungen: Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie
- Hormontherapie: Dauer und Präparat

## **Operationsdaten**

- OP-Datum und OP-Dauer
- Hb-Abfall und Anzahl der Bluttransfusionen
- Konversionsrate

## **Komplikationen**

- schwerwiegende Komplikationen
  - intraoperative Blutung mit Transfusionsbedarf
  - Hämatom mit notwendiger chirurgischer Behandlung
  - Darm-, Ureter- und Blasenverletzung
  - Lungenembolie
  - schwerwiegende anästhesiologische Komplikationen
  - Wunddehiszenz
  - postoperativer Transfusionsbedarf
  - sonstige
- geringgradige Komplikationen
  - intraoperative Blutung ohne Transfusionsbedarf
  - Pneumonie
  - Harnwegsinfekt
  - Wundinfekt
  - postoperatives Fieber
  - Hämatom ohne notwendige chirurgische Intervention
  - Serom/Lymphzyste
  - tiefe Beinvenenthrombosen
  - sonstige
- erfolgte Wiederaufnahme

## **Postoperative Daten**

- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Dauer des Intensivaufenthaltes
- Postoperative Schmerztherapie über einen Periduralkatheter

### **2.3. Statistische Auswertung**

Die Daten dieser Studie wurden in einer Tabelle (MS-EXCEL, Version 2007, Microsoft, USA) dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung des Software-Programms R, Version 3.0.0 (R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013).

In Abhängigkeit der ausgewerteten Parameter wurden t-Test, Wilcoxon-Test und Fisher-Test angewandt. Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median berechnet. Die statistische Signifikanz wurde für p-Werte  $< 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Präoperative Daten und Basisdaten

In Bezug auf die Charakterisierung der Patientinnen, die Anamnesedaten und die relevanten präoperativen Befunde ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der LSK- und der LAP-Gruppe feststellen.

Die Patientinnen der LSK-Gruppe waren im Durchschnitt bei Diagnosestellung wie auch am Operationstag 63 Jahre ( $33-87 \pm 11$ ) alt, die der LAP-Gruppe waren mit durchschnittlich 64 Jahren ( $32-91 \pm 11$ ) nur geringfügig älter ( $p = 0,588$ ).

<b>Alter bei Diagnose [Jahre]</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Mean	63,1	63,7
Standardabweichung	11,4	10,8
Median	63,9	64,5
Min	33,1	31,7
Max	87,4	90,8

Tab. 4: Alter bei Diagnosestellung

Der BMI der Patientinnen der LAP-Gruppe war im Durchschnitt ( $29,1 \text{ kg/m}^2$ ) nicht höher als der der Patientinnen der LSK-Gruppe ( $28,3 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p = 0,072$ ).

<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Mean	28,3	29,1
Standardabweichung	6,4	6,0
Median	26,8	28,5
Min	17,1	15,5
Max	51,3	54,7

Tab. 5: BMI

Auch hinsichtlich der Parität ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen feststellen. Es waren 79,6 % der LSK-Gruppe und 78,7 % der LAP-Gruppe mindestens einmal schwanger gewesen ( $p = 0,905$ ). Bei 9 Patientinnen der LSK-Gruppe und 8 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten Angaben zur Schwangerschaft.

<b>Schwangerschaften</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
keine	48 (20,4 %)	42 (21,3 %)
mindestens eine	187 (79,6 %)	155 (78,7 %)

Tab. 6: Parität

Die Anteile der prä- (LSK: 12,5 %, LAP: 9,4 %) und postmenopausalen Patientinnen (LSK: 87,5 %, LAP: 90,6 %) ( $p = 0,362$ ) sowie die Anzahl der Voroperationen per Laparotomie waren in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,664$ ). Bei 4 Patientinnen der LSK-Gruppe und 3 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zum Menopausenstatus.

<b>Menopausenstatus</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
prämenopausal	30 (12,5 %)	19 (9,4 %)
postmenopausal	210 (87,5 %)	183 (90,6 %)

Tab. 7: Menopausenstatus

Die Häufigkeiten der für das Endometriumkarzinom relevanten Vorerkrankungen Diabetes mellitus (LSK: 16,3 %, LAP: 16,5 %) ( $p = 1,000$ ) und arterielle Hypertonie (LSK: 51,5 %, LAP: 52,7 %) ( $p = 0,848$ ) unterschieden sich nicht signifikant. Dies gilt auch für den Risikofaktor Hormontherapie (LSK: 29,9 %, LAP: 29,6 %) ( $p = 1,000$ ).

Bei 5 Patientinnen der LSK-Gruppe und 5 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zu Diabetes mellitus.

<b>Diabetes mellitus</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Ja	39 (16,3 %)	33 (16,5 %)
Nein	200 (83,7 %)	167 (83,5 %)

Tab. 8: Diabetes mellitus

Bei 5 Patientinnen der LSK-Gruppe und 4 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zu arteriellem Hypertonus.

<b>Arterieller Hypertonus</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Ja	123 (51,5 %)	106 (52,7 %)
Nein	116 (48,5 %)	95 (47,3 %)

Tab. 9: Arterieller Hypertonus

Bei 30 Patientinnen der LSK-Gruppe und 16 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zu Hormontherapie.

<b>Hormontherapie</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Ja	64 (29,9 %)	56 (29,6 %)
Nein	150 (70,1 %)	133 (70,4 %)

Tab. 10: Hormontherapie



## 3.2. Operationsdaten

### 3.2.1. OP-Datum

In den ersten Jahren des Studienzeitraums überwog die Anzahl der LAP. Im Jahr 2003 wurde die LSK als operative Therapie des Endometriumkarzinoms an der UFK eingeführt. Die Anzahl nahm in den folgenden Jahren deutlich zu und übertraf 2006 die Anzahl der LAP. Im Jahr 2007 wurde mit 47 LSK und 4 LAP die größte Differenz zwischen den beiden Operationsmethoden festgestellt.

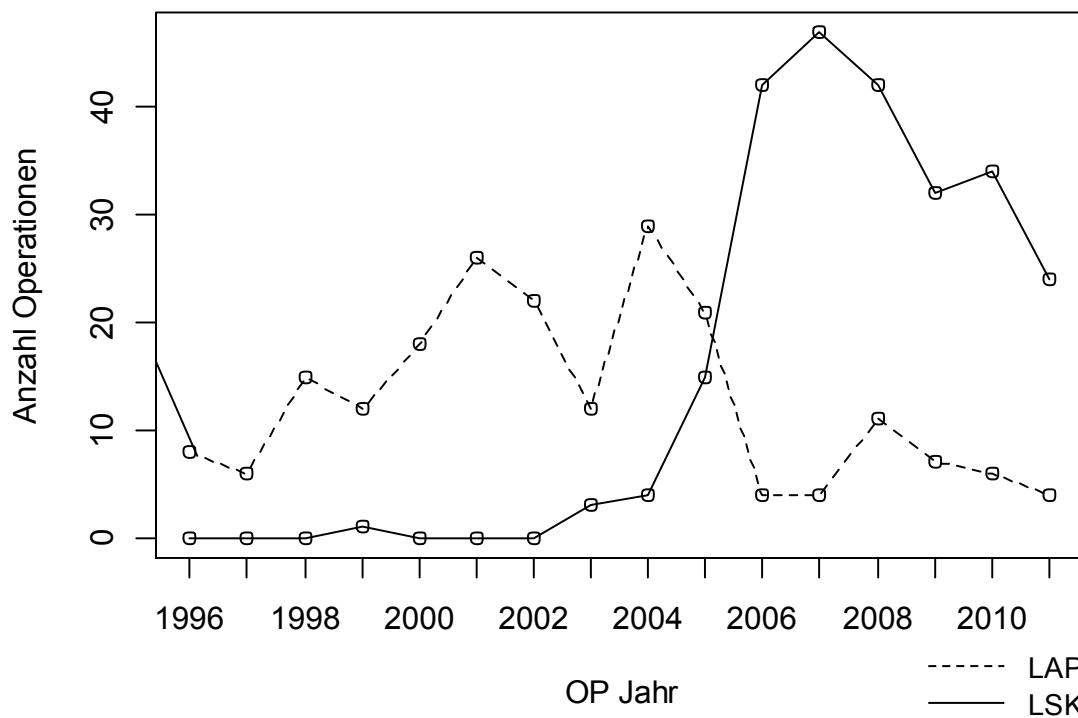


Abb. 4: Anzahl LAP und LSK von 1996 bis 2011 im Universitätsklinikum Tübingen

### 3.2.2. OP-Dauer

Betrachtet man den gesamten Studienzeitraum, dauerte die LSK im Durchschnitt 224 Minuten. Sie war signifikant länger als die LAP (189 Minuten) (p-Wert < 0,001; Wilcoxon-Test).

<b>OP-Dauer [Minuten]</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Mean	224	189
Standardabweichung	72	77
Median	218	180
Min	79	45
Max	509	424

Tab. 11: OP-Dauer in Minuten

Um den Effekt der Einführung und Etablierung der LAP zu veranschaulichen, wurde der Gesamtzeitraum in zwei Intervalle eingeteilt. Es wurden die Intervalle 2004-2007 und 2008-2011 verglichen. Die Dauer der LSK unterschied sich in beiden Intervallen nicht signifikant (216 vs. 231 Min.) ( $p = 0,218$ ). Die OP-Dauer der LAP war im Zeitraum 2004-2007 signifikant kürzer als im Zeitraum 2008-2011 (176 vs. 266 Min.) ( $p < 0,001$ ).

Im Zeitraum 2004-2007 dauert die LSK signifikant länger als die LAP (216 vs. 176 Min.) ( $p < 0,001$ ). Ab 2006 kehrt sich das Verhältnis um und die LAP dauert im Zeitraum 2008-2011 signifikant länger als die LSK (266 vs. 231 Min.) ( $p = 0,006$ ).

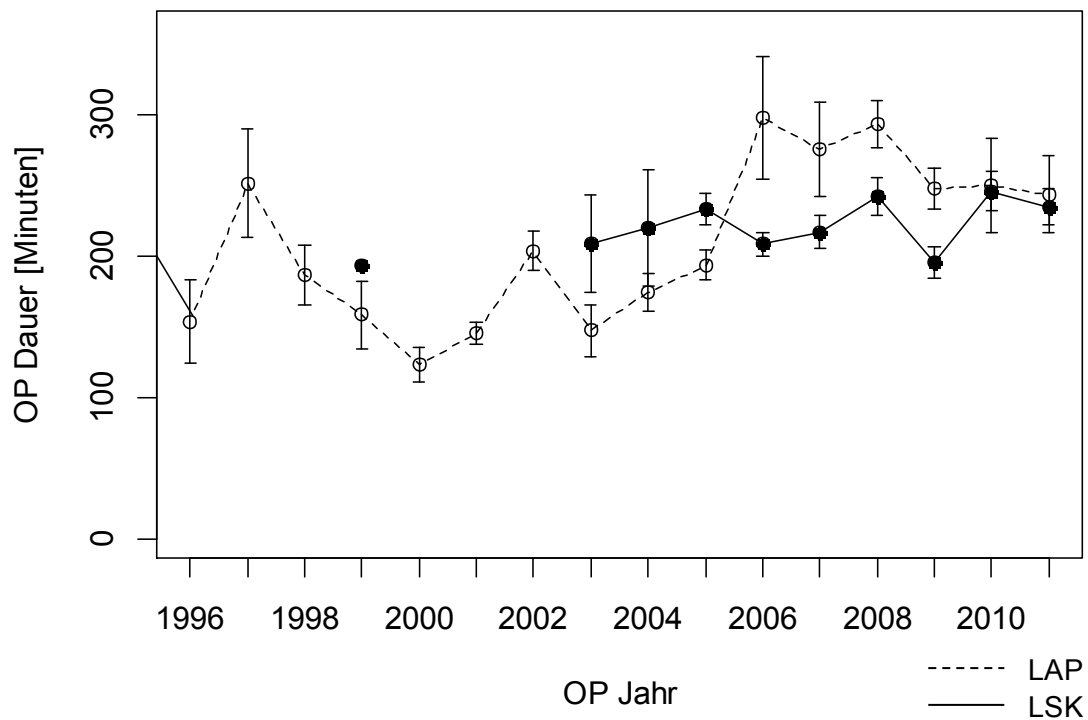


Abb. 5: OP-Dauer im zeitlichen Verlauf

### 3.2.3. Konversionsrate

Bei 15 Patientinnen (6,1 %) musste das Operationsverfahren von Laparoskopie zu Laparotomie konvertiert werden. Bei 7 Patientinnen (46,7 % der Konversionen) zeigte sich intraoperativ der Verdacht auf ein Zweitmalignom oder einen höhergradigen Tumor mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall. Bei 5 Patientinnen (33,3 % der Konversionen) konnten aufgrund der Größe des Uterus - zumeist lag ein Uterus myomatosus vor - die Operation nicht laparoskopisch zu Ende geführt werden. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten, wie ausgeprägter Adipositas oder Adhäsionen, musste bei 3 Patientinnen (20 % der Konversionen) auf eine Laparotomie zurückgegriffen werden.

### 3.2.4. Hb-Abfall und Bluttransfusionen

Mit einem durchschnittlichen Hb-Abfall von 2,5 g/dl bei der LAP zeigte sich ein signifikant stärkerer Abfall im Vergleich zur LSK mit 2,1 g/dl ( $p = 0,003$ ). Bei 7 Patientinnen der LSK-Gruppe und 17 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zu Hb-Abfall.

Hb-Abfall [g/dl]	LSK	LAP
Mean	2,1	2,5
Standardabweichung	1,0	1,2
Median	2,2	2,5
Min	- 2,9	- 1,5
Max	5,5	5,8

Tab. 12: Hb-Abfall

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bluttransfusion erhielten, ist bei der LAP (9,8 %) signifikant höher als bei der LSK (3,3 %) ( $p = 0,006$ ).

Bluttransfusion	LSK	LAP
<b>Ja</b>	8 (3,3 %)	20 (9,8 %)
<b>Nein</b>	236 (96,7 %)	185 (90,2 %)

Tab. 13: Bluttransfusion

### 3.3. Komplikationen

Insgesamt traten bei den Patientinnen der LAP-Gruppe signifikant mehr Komplikationen als bei den Patientinnen der LSK-Gruppe auf.

#### 3.3.1. Schwerwiegende Komplikationen

45 Patientinnen (10,0 %) waren von schwerwiegenden Komplikationen betroffen. Davon gehörten 31 Patientinnen (68,9 %) zur LAP-Gruppe und 14 Patientinnen (31,1 %) zur LSK-Gruppe. Der Anteil in der LAP-Gruppe war signifikant höher ( $p = 0,001$ ).

Bei 6 Patientinnen (2,9 %) der LAP-Gruppe kam es intraoperativ zu transfusionspflichtigen Blutungen. Jeweils 4 Patientinnen (1,6 % der LSK-Gruppe und

2,0 % der LAP-Gruppe) entwickelten Hämatome, die chirurgisch versorgt werden mussten. Intraoperative Verletzungen des Darms oder der Ureteren traten bei keiner der Patientinnen auf. 2 Patientinnen (1,0 %) der LAP-Gruppe erlitten während der Operation Verletzungen der Blase, wohingegen keine der Patientinnen der LSK-Gruppe betroffen war. Bei 2 Patientinnen (1,0 %) der LAP-Gruppe kam es in Zusammenhang mit der Operation zu einer Lungenembolie. In der LSK-Gruppe trat diese Komplikation nicht auf. Eine schwerwiegende anästhesiologische Komplikation trat nur bei einer Patientin (0,5 %) auf, die per Laparotomie operiert wurde. Bei 3 Patientinnen (1,5 %) der LAP-Gruppe und 1 Patientin (0,4 %) der LSK-Gruppe kam es postoperativ zu Wunddehiszenzen. 15 Patientinnen (7,3 %) der LAP-Gruppe und 8 Patientinnen (3,3 %) der LSK-Gruppe mussten postoperativ transfundiert werden. Sonstige schwerwiegende Komplikationen wie z.B. ein Bauchdeckenabszess oder Ileus waren bei 4 Patientinnen (2,0 %) der LAP- Gruppe und 7 Patientinnen (2,9 %) der LSK-Gruppe dokumentiert.

Schwerwiegende Komplikation	LSK	LAP	Insgesamt
Intraoperative Blutung (mit Transfusion)	0	6 (2,9 %)	6 (1,3 %)
Hämatom (chirurgische Versorgung notwendig)	4 (1,6 %)	4 (2,0 %)	8 (1,8 %)
Darmverletzung	0	0	0
Ureterverletzung	0	0	0
Blasenverletzung	0	2 (1,0 %)	2 (0,4 %)
Lungenembolie	0	2 (1,0 %)	2 (0,4 %)
Schwerwiegende anästhesiologische Komplikation	0	1 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Wunddehiszenz	1 (0,4 %)	3 (1,5 %)	4 (0,9 %)

Postoperative Transfusion	8 (3,3 %)	15 (7,3 %)	23 (5,1 %)
Sonstige schwerwiegende OP-Komplikationen (z.B. Ileus, Bauchdeckenabszess)	7 (2,9 %)	4 (2,0 %)	11 (2,4 %)

Tab. 14: Schwerwiegende OP-Komplikationen

### 3.3.2. Geringgradige Komplikationen

124 Patientinnen (27,6 %) waren von geringgradigen Komplikationen betroffen. Davon gehörten 82 Patientinnen (66,1 %) zur LAP-Gruppe und 42 Patientinnen (33,9 %) zur LSK-Gruppe. Der Anteil in der LAP-Gruppe war signifikant höher ( $p < 0,001$ ). Auch hier traten bei manchen Patientinnen mehrere Komplikationen auf.

Jeweils 2 Patientinnen (0,8 % der LSK-Gruppe und 1,0 % der LAP-Gruppe) erlitten intraoperativ Blutungen, die jedoch nicht transfusionspflichtig waren. Eine Patientin der LAP-Gruppe erkrankte postoperativ an einer Lungenentzündung. Bei 46 Patientinnen (22,4 %) der LAP-Gruppe und 16 Patientinnen (6,6 %) der LSK-Gruppe traten postoperativ Harnwegsinfekte auf. Jeweils 2 Patientinnen (0,8 % der LSK-Gruppe und 1,0 % der LAP-Gruppe) waren von Wundinfekten betroffen. Zu Infektionen im Becken kam es in keinem Fall. Dagegen trat postoperatives Fieber bei 25 Patientinnen (12,2 %) der LAP-Gruppe und 11 Patientinnen (4,5 %) der LSK-Gruppe auf, wobei 10 Patientinnen der LAP-Gruppe (4,9 %) und 6 Patientinnen (2,5 %) der LSK-Gruppe aus diesem Grund antibiotisch behandelt wurden. Hämatome, die keine Intervention erforderten, traten nur bei 2 Patientinnen (0,8 %) der LSK-Gruppe auf. 6 Patientinnen (2,9 %) der LAP-Gruppe und 3 Patientinnen (1,2 %) der LSK-Gruppe entwickelten postoperativ Serome oder Lymphzysten. In 6 Fällen (2,9 %) der LAP-Gruppe und nur einem Fall (0,4 %) der LSK-Gruppe war eine Punktion des Seroms indiziert. Tiefe Beinvenenthrombosen entwickelten sich bei 7 Patientinnen (3,4 %) der LAP-Gruppe und 1 Patientin (0,4 %) der LSK-Gruppe. Sonstige geringgradige Komplikationen wie z.B. postoperativ verminderter Blasentonus oder re-

versible lagerungsbedingte Sensibilitätsstörungen waren bei 12 Patientinnen (5,9 %) der LAP- Gruppe und 11 Patientinnen (4,5 %) der LSK-Gruppe dokumentiert.

<b>Geringgradige Komplikation</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>	<b>Insgesamt</b>
Intraoperative Blutung (keine Transfusion notwendig)	2 (0,8 %)	2 (1,0 %)	4 (0,9 %)
Infektion der Lunge	0	1 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Harnwegsinfekt	16 (6,6 %)	46 (22,4 %)	62 (13,8 %)
Wundinfekt	2 (0,8 %)	2 (1,0 %)	4 (0,9 %)
Infektion im Becken	0	0	0
Postoperatives Fieber $\geq 38$ °C	11 (4,5 %)	25 (12,2 %)	36 (8,0 %)
Antibiose aufgrund postoperativen Fiebers	6 (2,5 %)	10 (4,9 %)	16 (3,6 %)
Hämatom (keine Intervention notwendig)	2 (0,8 %)	0	2 (0,4 %)
Serom/ Lymphzyste	3 (1,2 %)	6 (2,9 %)	9 (2,0 %)
Punktion des Seroms	1 (0,4 %)	6 (2,9 %)	7 (1,6 %)
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,4 %)	7 (3,4 %)	8 (1,8 %)
Sonstige geringgradige OP-Komplikationen (z.B. postope- rativ verminderter Blasentonus)	11 (4,5 %)	12 (5,9 %)	23 (5,1 %)

Tab. 15: Geringgradige OP-Komplikationen

### 3.3.3. Wiederaufnahme

Insgesamt mussten 14 Patientinnen (5,7 %) der LSK-Gruppe und 9 Patientinnen der LAP-Gruppe (4,5 %) zur weiteren Therapie in die UFK wieder aufgenommen werden. Dies entspricht keinem signifikanten Unterschied ( $p = 0,669$ ). Bei 4 Patientinnen der LAP-Gruppe fehlten die Angaben zur Wiederaufnahme.

Wiederaufnahme	LSK	LAP
Ja	14 (5,7 %)	9 (4,5 %)
Nein	230 (94,3 %)	192 (95,5 %)

Tab. 16: Wiederaufnahme in der UFK

### 3.4. Postoperativer Verlauf

#### 3.4.1. Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Patientinnen der LSK-Gruppe verbrachten im Durchschnitt 8,8 Tage im Krankenhaus. Die Patientinnen der LAP-Gruppe waren mit durchschnittlich 13,5 Tagen signifikant länger in stationärer Behandlung ( $p < 0,001$ ).

Stationärer Aufenthalt [Tage]	LSK	LAP
Mean	8,8	13,5
Standardabweichung	3,5	5,6
Median	8,0	12,0
Min	4,0	4,0
Max	34,0	63,0

Tab. 17: Dauer des stationären Aufenthaltes

#### 3.4.2. Dauer des Aufenthaltes auf der Intermediate Care Station

Die Patientinnen der LAP-Gruppe wurden signifikant länger auf der IMC behandelt als die Patientinnen der LSK-Gruppe (4,8 vs. 3,8 Tage) ( $p < 0,01$ ).



<b>Intensivaufenthalt [Tage]</b>	<b>LSK</b>	<b>LAP</b>
Mean	3,8	4,8
Standardabweichung	2,2	1,9
Median	3,0	5,0
Min	1,0	2,0
Max	21,0	13,0

Tab.18: Dauer des Aufenthaltes auf der IMC

### **3.4.3. Postoperative Schmerztherapie über einen Periduralkatheter**

Zur postoperativen Schmerztherapie wurde bei den Patientinnen der LAP-Gruppe signifikant häufiger ein Periduralkatheter gelegt als bei den Patientinnen der LSK-Gruppe (63,5 % vs. 17,2 %) ( $p < 0,01$ ).

#### 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich zweier operativer Verfahren zur Behandlung des Endometriumkarzinoms. Anhand retrospektiver Daten der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen wurden das systematische minimal invasive Staging und das Staging durch Laparotomie im Hinblick auf Operationsdaten, perioperative Komplikationsrate und postoperativen Verlauf verglichen. Unsere Studienpopulation umfasste insgesamt 449 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2011 am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines histologisch gesicherten Endometriumkarzinoms operativ behandelt wurden. 244 Patientinnen (54,3 %) wurden minimal invasiv und 205 Patientinnen (45,3 %) durch Laparotomie operiert. Die bislang größte Studie zum Vergleich der beiden Verfahren (LAP2) umfasste 1.682 Laparoskopien und 909 Laparotomien (Walker et al., 2009).

In unserer Studiengruppe betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 63 Jahre. 89 % der Patientinnen befanden sich in der Postmenopause. Das Ergebnis deckt sich mit vergleichbaren Studien, bei denen das Durchschnittsalter 63-66 Jahre betrug (Walker et al., 2009, Perrone et al., 2012, Fader et al., 2012) und sich 86 % der Patientinnen in der Postmenopause befanden (Morice et al., 2016).

Als ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms wird ein hoher BMI beschrieben (Kurzeder et al., 2007). Auch die Patientinnen dieser Studie waren mit einem durchschnittlichen BMI von 28,7 kg/m<sup>2</sup> übergewichtig. Dies entspricht den Werten der LAP2-Studie (Walker et al., 2009) und weiteren Studien zur operativen Therapie des Endometriumkarzinoms (Perrone et al., 2012, Zullo et al., 2005).

Das Patientengut unserer Studie unterscheidet sich in den demographischen und klinischen Parametern nicht von der Patientenpopulation der zitierten Literatur. Unsere Ergebnisse sind deshalb mit den Studienergebnissen vergleichbar.

Für die Aussagekraft unserer Studie ist von Bedeutung, ob das Patientengut innerhalb der beiden Gruppen (LSK, LAP) vergleichbar ist. Da sich die relevan-

ten Parameter Alter, BMI, Parität, Menopausenstatus, Anzahl der abdominalen Voroperationen, Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, vorangegangene Hormontherapie) nicht signifikant unterscheiden, sind die beiden Operationsmethoden auch innerhalb der Studie vergleichbar.

Ein wichtiger Parameter bei jeder Operation ist die OP-Dauer. In unserer Studie dauerte die Laparoskopie mit durchschnittlich 224 Minuten signifikant länger als die Laparotomie mit 189 Minuten. In einer Studie von Perrone et al. aus dem Jahr 2012, die ebenfalls das laparoskopische Vorgehen mit der offenchirurgischen Behandlung des Endometriumkarzinoms verglich, wurden 115 Patientinnen in der LSK Gruppe und 95 Patientinnen in der LAP Gruppe untersucht (Perrone et al., 2012). Auch hier zeigte sich mit durchschnittlich 280 Minuten für die Laparoskopie und 222 Minuten für die Laparotomie ein signifikanter Unterschied (Perrone et al., 2012). In der LAP2-Studie von Walker et al. wurde der signifikante Unterschied mit durchschnittlich 204 Minuten für die Laparoskopie und 130 Minuten für das offenchirurgische Vorgehen bestätigt (Walker et al., 2009). Das Ergebnis lässt sich auch bei Patientinnen mit high-grade Endometriumkarzinom bestätigen, wie Fader et al. darlegen konnten (Fader et al., 2012). Galaal et al. veröffentlichten 2012 ein Review von 8 Studien, die das minimal invasive Vorgehen mit dem abdominalen Staging verglichen. Hier wird die signifikant längere OP-Dauer in der LSK-Gruppe als einer der wenigen Nachteile beschrieben (Galaal et al., 2012). Es ist zu erwarten, dass mit längerer Etablierung der Laparoskopie und somit wachsender Erfahrung der Operateure die OP-Zeiten vergleichbar oder sogar kürzer werden.

In unserer Studie haben wir zusätzlich zur Untersuchung des gesamten Zeitraums zwei Zeitintervalle betrachtet, um die Auswirkung der Etablierung der Laparoskopie auf die OP-Dauer zu veranschaulichen. Es wurden die Zeiträume 2004-2007 und 2008-2011 verglichen. In den ersten Jahren des Studienzeitraums überwog die Anzahl der Laparotomien. Im zeitlichen Verlauf nahm die Anzahl der Laparoskopien deutlich zu und übertraf 2006 erstmals die Anzahl der Laparotomien. Dieser Trend spiegelt sich auch in der Literatur wider. Kroft et al. berichteten, dass die laparoskopische Behandlung des Endometriumkarzinoms in den Jahren 2002 bis 2011 von 6,5 % auf 30,2 % anstieg (Gao and

Zhang, 2015). Aktuellere Studien zeigen, dass diese Entwicklung anhält. Wollinga et al. veröffentlichten 2018 eine Studie, in der die Daten von 556 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I-II untersucht wurden. Der Studienzeitraum umfasste die Jahre 2006 bis 2015. In diesem Zeitraum nahm die Anzahl der laparoskopischen Operationsverfahren von 11 % auf 85 % zu. Es wurde zudem festgestellt, dass in Lehrkrankenhäusern häufiger eine LSK durchgeführt wurde als in nicht-akademischen Krankenhäusern (Wollinga et al., 2018). Eine Studie aus England untersuchte die Etablierung der Laparoskopie bei Hysterektomien unterschiedlicher Indikationen. Es zeigte sich, dass vor allem beim Endometriumkarzinom die Zunahme der laparoskopischen Operationen bedeutsam ist. Die Anzahl stieg von 34 % im Jahr 2011 auf 69,2 % im Jahr 2017 an (Madhvani et al., 2018). Auch bei der Behandlung von nicht-endometrioiden Korpuserkarzinomen (seröse oder klarzellige Tumoren, Sarkome) gewinnen die minimal invasiven Operationsmethoden zunehmend an Bedeutung. Die Anzahl der durchgeführten Laparoskopien bei diesen Tumorarten steigt rapide an (Nieto et al., 2018).

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der OP-Dauer der LSK innerhalb der beiden Zeitintervalle (2004-2007 und 2008-2011). Auffallend war jedoch, dass sich ab 2006 das Verhältnis umkehrte und die LAP in den Jahren 2008-2011 signifikant länger dauerte. Ein Grund könnte sein, dass sich die LSK in diesem Bereich zunehmend etablierte und die LAP vorwiegend bei Tumoren in höheren Stadien, mit schlechterem Grading und erwartet schwierigerer Operabilität angewandt wurde. Einige Studien zeigen bereits, dass die OP-Zeit bei minimal invasiven Verfahren im Verlauf der Jahre kürzer wurde. Berretta et al. konnten sogar eine signifikant kürzere OP-Dauer im Vergleich zur Laparotomie (150 min vs. 195 min) feststellen (Berretta et al., 2015). Auch Corrado et al. bestätigten diesen Trend in einer Studie aus dem Jahr 2015. Hier wurden die Operationsdaten von Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus den Jahren 2010-2013 untersucht. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Operationsdauer zu Gunsten der LSK-Gruppe (100 vs. 120 Minuten) und eine allgemein kürzere OP-Dauer bei der minimal invasiven Opera-

tion (Corrado et al., 2015). Diese Ergebnisse spiegeln sich in unserer Studie wider.

Gelegentlich muss eine laparoskopisch begonnene Operation aufgrund unerwarteter Komplikationen abdominal weitergeführt werden. Die Konversionsrate beim Endometriumkarzinom variiert in der Literatur zwischen 5 % und 26 % (Walker et al., 2009, Perrone et al., 2012, Tozzi et al., 2005a, Fader et al., 2012, Palomba et al., 2014). Bei unserer Studie betrug sie 6,1 %. Sie lag damit deutlich unter dem Ergebnis der LAP2-Studie mit 25,8 % (Walker et al., 2009). Häufige Gründe für eine Konversion sind der Verdacht auf einen höhergradigen Tumor oder ein stärker ausgeprägter Befund (Fader et al., 2012, Walker et al., 2009). Dies bestätigte sich auch in unserer Studie, bei der der intraoperative Verdacht auf ein Zweitmalignom oder einen höhergradigen Tumor (2,9 % der LSK, 46,7 % der Konversionen) der häufigste Grund für eine Konversion war. Palomba et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Risiko einer Konversion mit Zunahme der Tumorausprägung deutlich ansteigt. Bei 8,9 % der Stage-I-Karzinome und 68 % der Stage-III-Karzinome musste auf ein offenchirurgisches Verfahren umgestellt werden (Palomba et al., 2014). Bei 2,0 % unserer Patientinnen der LSK-Gruppe konnte die Operation aufgrund der Größe des Uterus nicht laparoskopisch zu Ende geführt werden. Zumeist lag ein ausgeprägter Uterus myomatus vor. In der LAP2-Studie wurde eine schlechte Übersicht als häufigster Grund für eine Konversion zur Laparotomie angegeben (14,6 % der LSK, 56,7 % der Konversionen) (Walker et al., 2009). Als Ursache hierfür werden u.a. anästhesiologische Probleme einhergehend mit einer schlechten Toleranz der notwendigen Trendelenburg-Lagerung angegeben (Palomba et al., 2014). Walker et al. beschreiben zudem einen steigenden BMI als hauptsächlichen Risikofaktor für eine Konversion. Dies könnte den Anschein wecken, dass eine große Anzahl der Patientinnen mit Endometriumkarzinom nicht für eine Laparoskopie geeignet sind, da viele Patientinnen übergewichtig sind. In unserer Studie war dies allerdings nur bei 3 Patientinnen (1,2 % der LSK) der Fall. Bei Perrone et al., die mit 5 % eine sehr geringe Konversionsrate aufzeigten, war Adipositas bei keiner der Patientinnen ursächlich für den Umstieg auf eine Laparotomie (Perrone et al., 2012). Weiterhin werden in der Literatur anästhe-

siologische Gründe, wie eine hohe CO<sub>2</sub>-Ansammlung sowie laparoskopisch nicht stillbare Blutungen als Ursache für eine Konversion aufgeführt (Perrone et al., 2012, Walker et al., 2009). Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Fasst man alle Komplikationen in unserer Studie zusammen, so zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei der LSK-Gruppe.

Intraoperativ kam es zu wenigen Verletzungen von Nachbarorganen. Bei zwei Patientinnen (1,0 %) der LAP-Gruppe wurde die Blase verletzt. In der LSK-Gruppe war keine Patientin betroffen. Auffallend war, dass es bei keiner Patientin unserer Studie, unabhängig von der Operationsmethode, zu einer Verletzung des Darms oder der Ureteren kam. Auch in der Literatur werden wenige Verletzungen von Darm, Blase oder Ureter beschrieben (Perrone et al., 2012). Die Werte liegen bei 1-3 % der durchgeführten Operationen (Walker et al., 2009). Aufgrund der geringen Fallzahlen der genannten Komplikationen lässt sich kein Vorteil für eine Operationsmethode hinsichtlich Verletzung von Nachbarorganen herausarbeiten. Es gibt Studien, die trotz der geringen Anzahl an Verletzungen des Harn- und Darmtraktes den Anschein erwecken, dass es bei der offenchirurgischen Operation häufiger zu Verletzungen von Nachbarorganen kommt. In einer aktuellen Studie von Vardar et al. zeigte sich sowohl bei Darmverletzungen (0,2 % vs. 1,4 %) als auch bei Verletzungen des Harntraktes (0,2 % vs. 1,1 %) ein Vorteil zu Gunsten des minimal invasiven Vorgehens (Vardar et al., 2019). Die meisten Studien hingegen zeigen vergleichbare Werte in beiden Gruppen. In einer 2011 veröffentlichten Studie waren in der LSK-Gruppe der Darm bei 0,8 % der Patientinnen und der Harntrakt bei 2,4 % der Patientinnen betroffen. In der LAP-Gruppe hingegen kam es zu keiner Darmverletzung. 2,9 % der Patientinnen waren von einer Verletzung der Blase betroffen (Tinelli et al., 2011). In einer Studie von Mourits et al. zeigten sich ebenfalls vergleichbare Werte. 2,2 % der Patientinnen der LSK-Gruppe waren von einer Darmverletzung betroffen. Die Blase und die Ureteren wurden jeweils bei 1,1 % der Patientinnen verletzt. In der LAP-Gruppe kam es bei 2,1 % der Patientinnen zu einer Verletzung des Darms. Die Blase wurde bei 1,1 % der Patien-

tinnen verletzt. Eine Verletzung der Ureteren wurde nicht nachgewiesen (Mourits et al., 2010).

Unsere Studie ergab einen signifikant geringeren Blutverlust beim laparoskopischen Verfahren. Bei der abdominalen Hysterektomie wurde ein durchschnittlicher Hb-Abfall von 2,5 g/dl und bei der minimal invasiven Variante von 2,1 g/dl gemessen. Dieses Ergebnis erklärt den signifikant höheren Anteil der Patientinnen der Laparotomie-Gruppe, die eine Bluttransfusion erhielten. Intraoperativ kam es bei 6 Patientinnen (2,9 %) der LAP-Gruppe und bei keiner der LSK-Gruppe zu einer transfusionspflichtigen Blutung. Postoperativ mussten deutlich mehr Patientinnen der LAP-Gruppe transfundiert werden: 7,3 % der Patientinnen erhielten eine Transfusion, wohingegen dies bei nur 3,3 % der Patientinnen der LSK-Gruppe nötig war. Die Angaben in der Literatur zum Blutverlust unterscheiden sich stark. Einige Studien unterstützen die These des geringeren Blutverlustes bei der laparoskopischen Operation (Fader et al., 2012, Zullo et al., 2005, Mourits et al., 2010). Die große LAP2-Studie hingegen zeigt einen höheren Blutverlust in der LSK-Gruppe. Es finden sich zwar keine Angaben zu prä- und postoperativen Hb-Werten, es wird jedoch von höheren Transfusionsraten und häufigeren arteriellen Blutungen in der LSK-Gruppe berichtet (Walker et al., 2009). In einigen Fällen war die arterielle Blutung ursächlich für einen Umstieg auf Laparotomie (Walker et al., 2009). Andere Studien, wie z.B. Perrone et al., zeigten weder einen signifikanten Unterschied im Blutverlust noch in der Anzahl der Bluttransfusionen. Der absolute Wert des Blutverlustes mit 2,2 g/dl in der LSK Gruppe und 2,1 g/dl in der LAP Gruppe ist mit unseren Werten vergleichbar (Perrone et al., 2012).

Die häufigsten Komplikationen in unserer Studienpopulation waren Harnwegsinfekte und postoperatives Fieber. Diese wurden ebenfalls signifikant häufiger in der LAP-Gruppe nachgewiesen. Bei 46 Patientinnen (22,4 %) der LAP-Gruppe und 16 Patientinnen (6,6 %) der LSK-Gruppe wurde ein Harnwegsinfekt diagnostiziert. Die Vermutung liegt nahe, dass die Patientinnen der LSK-Gruppe durch frühere Mobilität ein geringeres Risiko für das Auftreten von Harnwegsinfekten haben. Ebenfalls häufiger war postoperatives Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , das bei 25 Patientinnen (12,2 %) der LAP-Gruppe und 11 Patientinnen (4,5 %)

der LSK-Gruppe auftrat. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Perrone et al., in der Fieber als häufigste postoperative Komplikation angegeben wurde und sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der LSK-Gruppe nachweisen ließ (Perrone et al., 2012). In der Literatur wird im Bereich postoperativer Komplikationen mehrfach ein signifikant häufigeres Auftreten von Wundinfekten in der LAP-Gruppe angegeben (Perrone et al., 2012, Fader et al., 2012, Barnett et al., 2011). In einer Studie von Vardar et al. wurde die Wundinfektion als Hauptkomplikation beschrieben. Es kam bei 7,5 % der Patientinnen der LAP-Gruppe postoperativ zu einer Wundinfektion. In der LSK-Gruppe war keine Patientin betroffen (Vardar et al., 2019). In unserer Studie traten Wundinfekte selten auf und es ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen darstellen. Sowohl bei 2 Patientinnen (1,0 %) der LAP-Gruppe als auch bei 2 Patientinnen (0,8 %) der LSK-Gruppe kam es postoperativ zu Wundinfekten.

Eine weitere Komplikation, die in der Literatur beschrieben wird, ist eine Infektion im Becken (Eisenkop, 2010). Diese trat bei keiner unserer Patientinnen auf. Serome oder Lymphzysten hingegen wurden bei 6 LAP-Patientinnen (2,9 %) und 3 LSK-Patientinnen (1,2 %) nachgewiesen. Das häufigere Auftreten von Lymphzysten bei abdominal operierten Patientinnen deckt sich mit Angaben in der Literatur (Terai et al., 2014). Dieses Ergebnis könnte laut Ghezzi et al. durch ein geringeres Auftreten von postoperativen Adhäsionen, bedingt durch präziseres operatives Arbeiten, geringere peritoneale Reizung, weniger Geweblutung und weniger Kontakt zu Fremdmaterial bei laparoskopischen Operationen erklärt werden (Ghezzi et al., 2012). Eine weitere Komplikation ist die Wunddehiszenz. Sie trat bei 3 Patientinnen (1,5 %) der LAP-Gruppe und bei nur einem Fall (0,4 %) der LSK-Gruppe auf. Dies lässt sich durch die größere Naht bei offenchirurgischen Operationen erklären. Das häufigere Auftreten von Wunddehiszenzen bei offen operierten Patientinnen wird in der Literatur bestätigt (Terai et al., 2014).

Bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen treten aufgrund der Kombination aus einer langen pelvinen Operation, malignombedingte Hyperkoagulibilität und Immobilisation häufig thromboembolische Geschehen auf (Walker et al., 2009). In unserer Studie kam es in der LAP-Gruppe bei 2 Patientinnen (1,0 %)



zu Lungenembolien und bei 7 Patientinnen (3,4 %) zu tiefen Beinvenenthrombosen. In der LSK-Gruppe hingegen war nur eine tiefe Beinvenenthrombose zu verzeichnen. Dies entspricht 0,4 % der Patientinnen. Ein Grund für diesen signifikanten Unterschied könnte sein, dass die Patientinnen, die minimal invasiv operiert wurden, in der Regel kürzere Krankenhausverweildauern und somit kürzere Liegezeiten und Immobilitätsphasen haben. Dieses Ergebnis bestätigt sich in einer Studie von Fader et al.. 6 Patientinnen (3,1 %) der LAP-Gruppe waren von venösen thromboembolischen Geschehen betroffen. In der LSK-Gruppe war dies bei keiner Patientin der Fall (Fader et al., 2012). Barber et al. veröffentlichten 2016 eine Studie, in der explizit das Auftreten von venösen Thromboembolien im Vergleich von Laparoskopie und Laparotomie untersucht wurde. Auch hier wurde unser Studienergebnis bestätigt. Die Patientinnen der LSK-Gruppe waren signifikant seltener von thromboembolischen Geschehen betroffen als die Patientinnen der LAP-Gruppe (0,7 % vs. 2,2 %;  $p < 0,001$ ) (Barber et al., 2016).

Komplikationen nach Entlassung erfordern in einigen Fällen eine Wiederaufnahme. Bei der Anzahl der Patientinnen, die zu einer Folgetherapie in die UFK wieder aufgenommen werden mussten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Mit 5,7 % in der LSK-Gruppe und 4,5 % in der LAP-Gruppe ist die Anzahl von Wiederaufnahmen gering. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Perrone et al. (Perrone et al., 2012). Andere Studien berichten von einer geringeren Rate an Wiederaufnahmen bei laparoskopisch operierten Patientinnen (Kroft et al., 2015).

Fasst man alle perioperativen Komplikationen zusammen, lässt sich ein deutlicher Vorteil in der LSK-Gruppe feststellen. Die meisten Autoren beschreiben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich intraoperativer Komplikationen, jedoch signifikant mehr postoperative Komplikationen in der LAP-Gruppe (Walker et al., 2009, Perrone et al., 2012, Zullo et al., 2005). Auffallend ist, dass dieser Unterschied ebenfalls bei Patientinnen mit high-grade Endometriumkarzinomen beschrieben wird. Diese Patientinnen sind in der Regel älter, übergewichtiger und multimorbider. Fader et al. konnten mit 8,4 % in der LSK-Gruppe und 31,3 % in der LAP-Gruppe einen signifikanten Unterschied bei den periope-

rativen Komplikationen feststellen. Es lässt sich vermuten, dass gerade diese Patientinnen von einem minimal invasiven Vorgehen profitieren (Fader et al., 2012). Diese Vermutung wird durch eine Studie aus dem Jahr 2015 von Gao et al. gestützt. Auch hier wurden bei Patientinnen mit high-grade Endometriumkarzinomen signifikant weniger intraoperative Komplikationen in der LSK-Gruppe verzeichnet (6,2 % vs. 25,9 %) (Gao and Zhang, 2015). Tozzi et al. veröffentlichten 2005 eine Studie mit dem Ziel, Patientinnen mit speziellen Risiken für Komplikationen zu identifizieren, die am meisten von einer Laparoskopie profitieren. Es wurde eine Subgruppe von Patientinnen untersucht, die älter als 65 Jahre waren, einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> und mindestens eine Begleiterkrankung (Diabetes, Hypertonus, kardiorespiratorische Erkrankung) hatten. Die Ergebnisse zeigten zweifellos, dass der Vorteil der Laparoskopie vor allem die Patientinnen der genannten Subgruppe betrifft (Tozzi et al., 2005a). Bourgin et al. veröffentlichten 2016 eine Studie, die zeigte, dass bei älteren Patientinnen ≥ 75 Jahre signifikant seltener ein minimal invasives Verfahren angewendet wird (58,2 % vs. 74,8 %; p = 0,006). Jedoch profitieren insbesondere Patientinnen dieser Altersgruppe von den Vorteilen der laparoskopischen Operationen, vor allem von einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (Bourgin et al., 2017). Eine weitere Studie belegt, dass das Alter kein limitierender Faktor für minimal invasive Operationen sein sollte, da insbesondere Patientinnen > 65 Jahre von einer höheren Lebensqualität nach minimal invasiven Operationen profitieren (Briet et al., 2018). Adipositas sollte ebenfalls keine Kontraindikation für ein laparoskopisches Verfahren darstellen. In Studien bei adipösen Patientinnen (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) wurde kein Unterschied hinsichtlich intraoperativer und später postoperativer Komplikationen im Vergleich der beiden Operationsmethoden festgestellt. Frühe postoperative Komplikationen traten bei minimal invasiven Verfahren sogar seltener auf (Raventos-Tato et al., 2019). Als limitierender Faktor für laparoskopische Verfahren bei adipösen Patientinnen werden schlechte Übersicht oder Beatmungsprobleme aufgrund der nötigen Kopftieflage angegeben (Eltabbakh et al., 1999). Die Einführung roboterassistierter Verfahren ist ein wichtiger Schritt, um auch bei Patientinnen mit hohem BMI gute Operationsbedingungen zu erlangen. Durch die dreidimensionale Sicht ist eine bessere

Übersicht in der Bauchhöhle möglich. Durch niedrigere abdominelle Drücke als bei der konventionellen Laparoskopie wird die Beatmungssituation deutlich verbessert (Boggess et al., 2008). Ebenfalls wird eine geringere Konversionsrate zur Laparotomie beschrieben (O'Malley et al., 2015). Sogar bei extrem adipösen Patientinnen ( $\text{BMI} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ ) scheint das roboterassistierte Verfahren eine sichere und gut praktikable Operationsmethode zu sein. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf Krankenhausaufenthalt, Blutverlust und Komplikationen festgestellt werden (Nieto et al., 2018).

Ein wichtiger Aspekt, der für minimal invasives Vorgehen bei Patientinnen mit hohem BMI spricht, ist, dass Adipositas als entscheidender Risikofaktor für Wundkomplikationen (Serom, Hämatom, Wunddehiszenz oder Wundinfektion) nach Laparotomien bei Endometriumkarzinomen gilt (Nhokaew et al., 2015). Dieses Risiko kann durch laparoskopische Verfahren gemindert werden.

Ein großer Unterschied beim Vergleich der beiden Behandlungs- und Stagingstrategien des Endometriumkarzinoms zeigt sich in der Dauer des stationären Aufenthalts. Der signifikant kürzere Aufenthalt bei minimal invasivem Vorgehen wird als einer der wichtigsten Vorteile gegenüber der abdominalen Operation gewertet. Dies bestätigte sich auch in unserer Studie. Mit durchschnittlich 8,8 Tagen waren die Patientinnen der LSK-Gruppe signifikant kürzer in stationärer Behandlung als die Patientinnen der LAP-Gruppe mit 13,5 Tagen. Dieses Ergebnis deckt sich vollständig mit den Angaben in der Literatur (Eltabbakh et al., 2001, Perrone et al., 2012, Berretta et al., 2015). Bei Patientinnen mit high-grade Endometriumkarzinomen konnte dieser signifikante Unterschied ebenfalls bestätigt werden (Fader et al., 2012, Gao and Zhang, 2015). Vor allem in dieser Patientenpopulation scheint das Risiko von Thrombosen und Lungenembolien durch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erhöht zu sein (Juhasz-Boss et al., 2012). Auch bei sehr alten Patientinnen (Alter  $\geq 75$  Jahre) wurde dieses Ergebnis bestätigt. Mit einem stationären Aufenthalt von durchschnittlich 7,2 Tagen waren die Patientinnen der LSK-Gruppe signifikant kürzer im Krankenhaus als die Patientinnen der LAP-Gruppe (10,7 Tage) (Bourgin et al., 2017). Es fällt auf, dass der Krankenhausaufenthalt in anderen Studien insgesamt deutlich kürzer war als in unserer Studie. In der LAP2-Studie

betrug das Verhältnis LSK zu LAP 2 vs. 4 Tage stationäre Behandlung (Walker et al., 2009). Malzoni et al. berichteten ebenfalls von einem signifikanten Unterschied mit durchschnittlich 2,1 Tagen Krankenhausaufenthalt in der LSK-Gruppe und 5,1 Tagen in der LAP-Gruppe (Malzoni et al., 2009). Unterschiedliche Verweildauern könnten möglicherweise durch verschiedene Gesundheitssysteme verursacht sein. Hierfür spricht die Studie von Tozzi et al., die auch an einem deutschen Krankenhaus durchgeführt wurde und ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie zeigte (Tozzi et al., 2005b). Da ein längerer Krankenhausaufenthalt als Risikofaktor für Folgeerkrankungen wie nosokomiale Infektionen oder thromboembolische Geschehen durch längere Immobilitätsphasen gilt, scheint dieser ein entscheidender Faktor für den Stellenwert der Laparoskopie zu sein. Lee et al. veröffentlichten 2016 eine Studie über Patientinnen, die sogar am Tag der laparoskopischen Operation entlassen wurden. Die Patientinnen waren jünger, hatten einen geringeren BMI und weniger Komorbiditäten als die Patientinnen, die zur postoperativen Überwachung stationär im Krankenhaus blieben. Es zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der postoperativen Komplikationen, Wiederaufnahmen und operativen Revisionen (Lee et al., 2016).

Ein kürzerer Krankenhausaufenthalt bei den laparoskopisch operierten Patientinnen geht auch mit einem kürzeren postoperativen Aufenthalt auf der Intermediate-Care-Station einher. Mit durchschnittlich 3,8 Tagen verbrachten die Patientinnen der LSK-Gruppe signifikant weniger Zeit auf der IMC als die offen operierten Patientinnen, die im Durchschnitt 4,8 Tage Intensivaufenthalt benötigten.

Ein entscheidender Faktor für das Wohlbefinden und die Regeneration der Patientinnen ist der postoperative Schmerz. Die signifikant häufigere Anlage eines Periduralkatheters zur perioperativen Schmerztherapie lässt vermuten, dass die Patientinnen der LAP-Gruppe stärkeren Schmerzen ausgesetzt waren. Auch Terai et al. kamen in einer Studie aus dem Jahr 2014 zu dem Ergebnis, dass Patientinnen nach der abdominalen Operation einen signifikant höheren Bedarf an Analgetika hatten (Terai et al., 2014). Zullo et al. konnten nachweisen, dass die Patientinnen der LSK-Gruppe bei Entlassung aus dem Krankenhaus auf der

VAS-Skala signifikant niedrigere Schmerz-Werte angaben (Zullo et al., 2005). Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass das operative Trauma bei minimal invasiven Operationen deutlich geringer ist. Durch Anwendung von roboterassistierten Verfahren könnte der postoperative Schmerz zusätzlich minimiert werden, worauf eine Studie aus dem Jahr 2015 schließen lässt (Chiou et al., 2015).

Es ist grundsätzlich Aufgabe des Operateurs, in der Beurteilung der Gesamtsituation den Zugangsweg zu wählen, der für die Patientin geeignet ist und das geringste Risiko von Komplikationen und den größten Benefit in der Behandlung des Endometriumkarzinoms bietet. Der Allgemeinzustand und Komorbiditäten der Patientin, die Ausprägung des Tumors und die persönliche Expertise des Operateurs spielen in der Auswahl des Verfahrens eine Rolle. Da viele Patientinnen mit Endometriumkarzinom aufgrund des Risikoprofils an Begleiterkrankungen leiden, die ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen bieten, ist es sehr wichtig, bei dieser Patientengruppe ein Verfahren zu wählen, das die Komplikationsrate minimiert.

In Ergänzung zu der aktuellen Literatur hat unsere Studie ebenfalls gezeigt, dass das laparoskopische Vorgehen eine sichere und praktikable Methode zur Behandlung des Endometriumkarzinoms ist. Die Patientinnen profitierten von einer geringeren operativen Morbidität, einem geringeren Blutverlust und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt. Wenn der Eingriff von erfahrenen Operateuren durchgeführt wird, sind auch high-risk Karzinome keine Kontraindikationen für ein minimal invasives Vorgehen. Aus diesem Grund sollte ein laparoskopisches Verfahren Standard der operativen Behandlung des Endometriumkarzinoms sein, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Einzig bei Patientinnen mit sehr großem Uterus oder weit fortgeschrittenem Karzinom mit ausgeprägtem intraperitonealem Befall bleibt die Laparotomie eine Option.

Die Limitierung dieser Studie war die Datenerfassung, da es sich ausnahmslos um retrospektive Daten handelte und unterschiedliche Operateure die Eingriffe durchführten. Die Parameter und Variablen wurden jedoch sorgfältig standardisiert untersucht. Die Operateure verwendeten dieselben Techniken und waren sowohl in Laparoskopie und Laparotomie geschult.

## 5. Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste maligne gynäkologische Erkrankung in den Industrieländern, vor allem bei postmenopausalen Frauen. Endoskopische Operationen zur Behandlung des Endometriumkarzinoms gewinnen zunehmend an Bedeutung. In unserer Studie wurden das minimal invasive Staging und das Staging per Laparotomie im Hinblick auf perioperative Morbidität verglichen. Es wurden retrospektiv Daten von Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2011 am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines histologisch gesicherten Endometriumkarzinoms operativ behandelt wurden, ausgewertet und verglichen. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 449 Patientinnen, wovon 244 (54,3 %) minimal invasiv und 205 (45,3 %) Patientinnen durch Laparotomie behandelt wurden. Präoperative Basisdaten, Operationsdaten, Komplikationen und postoperative Daten wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Der Stellenwert der Laparoskopie wird anhand der steigenden OP-Zahlen im zeitlichen Verlauf unserer Studie deutlich. Die Konversionsrate von Laparoskopie zu Laparotomie war mit 6,1 % gering und in 47 % der Fälle durch den Verdacht auf ein Zweitmalignom oder einen höhergradigen Tumor bedingt. Die Patientinnen der LSK-Gruppe profitierten von einer geringeren Anzahl an perioperativen Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen in der gesamten Studienpopulation waren Harnwegsinfekte und postoperatives Fieber. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten der LSK-Gruppe. Serome, Lymphzysten und Wunddehissenzen traten ebenfalls häufiger in der LAP-Gruppe auf. Intraoperative Verletzungen von Nachbarorganen waren in beiden Studiengruppen selten. Auffallend waren jedoch ein signifikant höherer hämoglobinrelevanter Blutverlust in der LAP-Gruppe und die damit verbundene Notwendigkeit von intra- oder postoperativen Bluttransfusionen. Thromboembolische Geschehen wie Lungenembolien oder tiefe Beinvenenthrombosen traten ebenfalls häufiger in der LAP-Gruppe auf. Aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Geschehen bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen ist eine frühzeitige postoperative Mobilisation und Entlassung aus dem Krankenhaus von entscheidender Bedeutung. Die Patientinnen der LSK-Gruppe profitierten von einem signifikant

kürzeren Krankenhausaufenthalt. Dies gilt als einer der wichtigsten Vorteile der minimal invasiven Operation und ist ein entscheidender Faktor für den Stellenwert der Laparoskopie. Weiterhin spielt für den postoperativen Verlauf und die Regeneration der postoperative Schmerz eine Rolle. Patientinnen der LSK-Gruppe benötigten signifikant seltener einen Periduralkatheter zur perioperativen Analgesie, was auf geringeren Schmerz schließen lässt. Ein Nachteil der Laparoskopie ist die signifikant längere OP-Dauer im Vergleich zur abdominalen Operation. Dies könnte in Zukunft durch steigende Erfahrung der Operateure, Schulungen und Verwendung von Hilfsmitteln, wie z.B. OP-Robotern minimiert werden.

Unsere Studie bestätigt das Ergebnis aus der Literatur, dass der laparoskopische Zugang eine praktikable und sichere Methode für die Therapie des Endometriumkarzinoms darstellt. Die Patientinnen profitieren von einer geringeren Anzahl an perioperativen Komplikationen, weniger Blutverlust und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt. Falls keine Kontraindikationen vorliegen, sollte die laparoskopische Operation als Standardverfahren eingesetzt werden. Als Kontraindikationen gelten ein sehr großer Uterus oder ein weit fortgeschrittenes Karzinom mit ausgeprägtem intraperitonealem Befall.

## 6. Literaturverzeichnis

- A. MÜLLER, F. C. T., S.P. RENNER, M. WINKLER, L. HÄBERLE, M.W. BECKMANN  
2010. Hysterektomie - ein Vergleich verschiedener Operationsverfahren. *Dtsch Arztebl Int*, 20, 7.
- AGO, K. U. 2013. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms.
- ALI, A. T. 2014. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 24, 384-93.
- AMANT, F., MOERMAN, P., NEVEN, P., TIMMERMAN, D., VAN LIMBERGEN, E. & VERGOTE, I. 2005. Endometrial cancer. *Lancet*, 366, 491-505.
- AMERICAN COLLEGE OF, O. & GYNECOLOGISTS 2005. ACOG Committee Opinion. Number 311, April 2005. Appropriate use of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 105, 929-30.
- BARBER, E. L., GEHRIG, P. A. & CLARKE-PEARSON, D. L. 2016. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*, 128, 121-6.
- BARLIN, J. N., PURI, I. & BRISTOW, R. E. 2010. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 118, 14-8.
- BARNETT, J. C., HAVRILESKY, L. J., BONDURANT, A. E., FLEMING, N. D., LEE, P. S., SECORD, A. A., BERCHUCK, A. & VALEA, F. A. 2011. Adverse events associated with laparoscopy vs laparotomy in the treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 205, 143 e1-6.
- BARRY, J. A., AZIZIA, M. M. & HARDIMAN, P. J. 2014. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 0, 1-11.
- BARTOSCH, C., MANUEL LOPES, J. & OLIVA, E. 2011. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol*, 18, 415-37.
- BENDIFALLAH, S., CANLORBE, G., HUGUET, F., COUTANT, C., HUDRY, D., GRAESSLIN, O., RAIMOND, E., TOUBOUL, C., COLLINET, P., BLEU, G., DARAI, E. & BALLESTER, M. 2014. A risk scoring system to determine recurrence in early-stage type 1 endometrial cancer: a French multicentre study. *Ann Surg Oncol*, 21, 4239-45.
- BERRETTA, R., GIZZO, S., NOVENTA, M., MARRAZZO, V., FRANCHI, L., MIGLIAVACCA, C., MICHELA, M., MERISIO, C., MODENA, A. B. & PATRELLI, T. S. 2015. Quality of life in patients affected by endometrial cancer: comparison among laparotomy, laparoscopy and vaginal approach. *Pathol Oncol Res*, 21, 811-6.
- BOGGESS, J. F., GEHRIG, P. A., CANTRELL, L., SHAFER, A., RIDGWAY, M., SKINNER, E. N. & FOWLER, W. C. 2008. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 360 e1-9.
- BOKHMAN, J. V. 1983. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15, 10-7.



- BOURGIN, C., LAMBAUDIE, E., HOUVENAEGHEL, G., FOUCHER, F., LEVEQUE, J. & LAVOUE, V. 2017. Impact of age on surgical staging and approaches (laparotomy, laparoscopy and robotic surgery) in endometrial cancer management. *Eur J Surg Oncol*, 43, 703-709.
- BRIET, J. M., MOURITS, M. J., VAN LEEUWEN, B. L., VAN DEN HEUVEL, E. R., KENKHUIS, M. J., ARTS, H. J. & DE BOCK, G. H. 2018. Age should not be a limiting factor in laparoscopic surgery: a prospective multicenter cohort study on quality of life after laparoscopic hysterectomy. *Clin Interv Aging*, 13, 2517-2526.
- CARCANGIU, M. L. & CHAMBERS, J. T. 1995. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol*, 14, 30-8.
- CHANG, S. J., KONG, T. W., KIM, W. Y., YOO, S. C., YOON, J. H., CHANG, K. H. & RYU, H. S. 2011. Lymph-vascular space invasion as a significant risk factor for isolated para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: a study of 203 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*, 18, 58-64.
- CHIOU, H. Y., CHIU, L. H., CHEN, C. H., YEN, Y. K., CHANG, C. W. & LIU, W. M. 2015. Comparing robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer management: a cohort study. *Int J Surg*, 13, 17-22.
- CLARK, T. J. 2004. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 16, 305-11.
- CLARK, T. J., BAKOUR, S. H., GUPTA, J. K. & KHAN, K. S. 2002. Evaluation of outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial disease. *Obstet Gynecol*, 99, 1001-7.
- COLOMBO, N., CREUTZBERG, C., AMANT, F., BOSSE, T., GONZALEZ-MARTIN, A., LEDERMANN, J., MARTH, C., NOUT, R., QUERLEU, D., MIRZA, M. R., SESSA, C. & GROUP, E.-E.-E. E. C. C. W. 2016. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 26, 2-30.
- COOK, L. S., DONG, Y., ROUND, P., HUANG, X., MAGLIOCCO, A. M. & FRIEDENREICH, C. M. 2014. Hormone contraception before the first birth and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23, 356-61.
- CORRADO, G., CUTILLO, G., POMATI, G., MANCINI, E., SPERDUTI, I., PATRIZI, L., SALTARI, M., VINCENZONI, C., BAIOTTO, E. & VIZZA, E. 2015. Surgical and oncological outcome of robotic surgery compared to laparoscopic and abdominal surgery in the management of endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*, 41, 1074-81.
- CREASMAN, W. 1989. FIGO Stage 1988 revision. *Gynecol Oncol*, 35, 125 - 27.
- CREASMAN, W. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 109.
- CREASMAN, W. T., MORROW, C. P., BUNDY, B. N., HOMESLEY, H. D., GRAHAM, J. E. & HELLER, P. B. 1987. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60, 2035-41.
- CREUTZBERG, C. L., VAN PUTTEN, W. L., KOPER, P. C., LYBEERT, M. L., JOBSEN, J. J., WARLAM-RODENHUIS, C. C., DE WINTER, K. A., LUTGENS, L. C., VAN DEN BERGH, A. C., VAN DE STEEN-BANASIK, E., BEERMAN, H. & VAN LENT, M.

2000. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*, 355, 1404-11.
- DENSCHLAG, D., ULRICH, U. & EMONS, G. 2011. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 571-7.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V., D. G. F. G. U. G. 2008. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms.
- EINHORN, N., TROPE, C., RIDDERHEIM, M., BOMAN, K., SORBE, B. & CAVALLIN-STAHL, E. 2003. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol*, 42, 557-61.
- EISENKOP, S. M. 2010. Total laparoscopic hysterectomy with pelvic/aortic lymph node dissection for endometrial cancer--a consecutive series without case selection and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol*, 117, 216-23.
- ELTABBAKH, G. H., PIVER, M. S., HEMPLING, R. E. & RECIO, F. O. 1999. Laparoscopic surgery in obese women. *Obstet Gynecol*, 94, 704-8.
- ELTABBAKH, G. H., SHAMONKI, M. I., MOODY, J. M. & GARAFANO, L. L. 2001. Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer*, 91, 378-87.
- EMONS, G. 2009. Endometriumkarzinom. *Gynäkologe*, 42, 799-811.
- FADER, A. N., SEAMON, L. G., ESCOBAR, P. F., FRASURE, H. E., HAVRILESKY, L. A., ZANOTTI, K. M., SECORD, A. A., BOGGESS, J. F., COHN, D. E., FOWLER, J. M., SKAFIANOS, G., ROSSI, E. & GEHRIG, P. A. 2012. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol*, 126, 180-5.
- FELIX, A. S., GAUDET, M. M., LA VECCHIA, C., NAGLE, C. M., SHU, X. O., WEIDERPASS, E., ADAMI, H. O., BERESFORD, S., BERNSTEIN, L., CHEN, C., COOK, L. S., DE VIVO, I., DOHERTY, J. A., FRIEDENREICH, C. M., GAPSTUR, S. M., HILL, D., HORN-ROSS, P. L., LACEY, J. V., LEVI, F., LIANG, X., LU, L., MAGLIOCCO, A., MCCANN, S. E., NEGRI, E., OLSON, S. H., PALMER, J. R., PATEL, A. V., PETRUZELLA, S., PRESCOTT, J., RISCH, H. A., ROSENBERG, L., SHERMAN, M. E., SPURDLE, A. B., WEBB, P. M., WISE, L. A., XIANG, Y. B., XU, W., YANG, H. P., YU, H., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A. & BRINTON, L. A. 2015. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer*, 136, E410-22.
- FELIX, A. S., YANG, H. P., GIERACH, G. L., PARK, Y. & BRINTON, L. A. 2014. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control*, 25, 479-89.
- FLEISCH, M. C. & BENDER, H. G. 2003. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Onkolge*, 9, 1195-1201.
- GALAAL, K., BRYANT, A., FISHER, A. D., AL-KHADURI, M., KEW, F. & LOPES, A. D. 2012. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006655.

- GAO, H. & ZHANG, Z. 2015. Laparoscopy Versus Laparotomy in the Treatment of High-Risk Endometrial Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1245.
- GEELS, Y. P., PIJNENBORG, J. M., VAN DEN BERG-VAN ERP, S. H., SNIJDERS, M. P., BULTEN, J. & MASSUGER, L. F. 2013. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol*, 129, 285-91.
- GHEZZI, F., UCCELLA, S., CROMI, A., BOGANI, G., ROBBA, C., SERATI, M. & BOLIS, P. 2012. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*, 19, 259-67.
- GREDMARK, T., KVINT, S., HAVEL, G. & MATTSSON, L. A. 1995. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 133-6.
- GUNTUPALLI, S. R., ZIGHELBOIM, I., KIZER, N. T., ZHANG, Q., POWELL, M. A., THAKER, P. H., GOODFELLOW, P. J. & MUTCH, D. G. 2012. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 124, 31-5.
- GUPTA, J. K., CHIEN, P. F., VOIT, D., CLARK, T. J. & KHAN, K. S. 2002. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81, 799-816.
- HECHT, J. L. & MUTTER, G. L. 2006. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*, 24, 4783-91.
- HELDER-WOOLDERINK, J. M., DE BOCK, G. H., SIJMONS, R. H., HOLLEMA, H. & MOURITS, M. J. 2013. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*, 131, 304-8.
- HILL, H. A., ELEY, J. W., HARLAN, L. C., GREENBERG, R. S., BARRETT, R. J., 2ND & CHEN, V. W. 1996. Racial differences in endometrial cancer survival: the black/white cancer survival study. *Obstet Gynecol*, 88, 919-26.
- HOGBERG, T., SIGNORELLI, M., DE OLIVEIRA, C. F., FOSSATI, R., LISSONI, A. A., SORBE, B., ANDERSSON, H., GRENMAN, S., LUNDGREN, C., ROSENBERG, P., BOMAN, K., THOLANDER, B., SCAMBIA, G., REED, N., CORMIO, G., TOGNON, G., CLARKE, J., SAWICKI, T., ZOLA, P. & KRISTENSEN, G. 2010. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*, 46, 2422-31.
- HORN, L. C., BECKMANN, M. W., BELLER, A., SCHMIDT, D., ULRICH, U., HANTSCHMANN, P. & WITTEKIND, C. 2010. [Changes in the TNM classification of gynecological tumors]. *Pathologe*, 31, 367-73.
- HORNEMANN, A., FINAS, D., DIEDRICH, K. & ALTGASSEN, C. 2007. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe*, 40, 21-26.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69-90.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., XU, J. & WARD, E. 2010. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 60, 277-300.

- JUHASZ-BOSS, I., HAGGAG, H., BAUM, S., KERL, S., RODY, A. & SOLOMAYER, E. 2012. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*, 286, 167-72.
- KAATSCH, P., SPIX, C., HENTSCHEL, S., KATALINIC, A., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., CASPRITZ, S., CERNAJ, J., ERNST, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J. & KRANZHÖFER, K. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch-Institut.
- KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERNST, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J. & KLEIN, S. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch-Institut.
- KAKHKI, V. R., SHAHRIARI, S., TREGLIA, G., HASANZADEH, M., ZAKAVI, S. R., YOUSEFI, Z., KADKHODAYAN, S. & SADEGHI, R. 2013. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 1536-43.
- KOMMOSS, S., MCCONECHY, M. K., KOMMOSS, F., LEUNG, S., BUNZ, A., MAGRILL, J., BRITTON, H., KOMMOSS, F., GREVENKAMP, F., KARNEZIS, A., YANG, W., LUM, A., KRAMER, B., TARAN, F., STAEBLER, A., LAX, S., BRUCKER, S. Y., HUNTSMAN, D. G., GILKS, C. B., MCALPINE, J. N. & TALHOUK, A. 2018. Final Validation of the ProMisE Molecular Classifier for Endometrial Carcinoma in a Large Population-based Case Series. *Ann Oncol*, 29, 1180-1188.
- KRÄMER, B., TARAN, F.-A. & BRUCKER, S. Y. 2017. Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms. *TumorDiagn u Ther*, 38, 125-132.
- KROFT, J., LI, Q., SASKIN, R., ELIT, L., BERNARDINI, M. Q. & GIEN, L. T. 2015. Trends over time in the use of laparoscopic hysterectomy for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 138, 536-41.
- KURMAN, R. J., KAMINSKI, P. F. & NORRIS, H. J. 1985. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56, 403-12.
- KURZEDER, C., SAUER, G. & KREIENBERG, R. 2007. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe*, 40, 10-13.
- LAX, S. F. 2016. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologe*, 37, 500-511.
- LEBLANC, E., SAMOUELIAN, V., BOULANGER, L. & NARDUCCI, F. 2010. [Are there still contra-indications to laparoscopic treatment of endometrial carcinoma?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 38, 119-25.
- LEE, J., APHINYANAPHONGS, Y., CURTIN, J. P., CHERN, J. Y., FREY, M. K. & BOYD, L. R. 2016. The safety of same-day discharge after laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 142, 508-13.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT), D. K., AWMF 2018. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom.
- LESLIE, K. K., THIEL, K. W., GOODHEART, M. J., DE GEEST, K., JIA, Y. & YANG, S. 2012. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 39, 255-68.

- MADHVANI, K., CURNOW, T. & CARPENTER, T. 2018. Route of hysterectomy: a retrospective, cohort study in English NHS Hospitals from 2011 to 2017. *BJOG*.
- MADISON, T., SCHOTTENFELD, D., JAMES, S. A., SCHWARTZ, A. G. & GRUBER, S. B. 2004. Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health*, 94, 2104-11.
- MALZONI, M., TINELLI, R., COSENTINO, F., PERONE, C., RASILE, M., IUZZOLINO, D., MALZONI, C. & REICH, H. 2009. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*, 112, 126-33.
- MANCHANDA, R., SARIDOGAN, E., ABDELRAHEIM, A., JOHNSON, M., ROSENTHAL, A. N., BENJAMIN, E., BRUNELL, C., SIDE, L., GESSLER, S., JACOBS, I. & MENON, U. 2012. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*, 286, 1555-62.
- MARTIN-HIRSCH, P. P., BRYANT, A., KEEP, S. L., KITCHENER, H. C. & LILFORD, R. 2011. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001040.
- MORICE, P., LEARY, A., CREUTZBERG, C., ABU-RUSTUM, N. & DARAI, E. 2016. Endometrial cancer. *Lancet*, 387, 1094-1108.
- MOURITS, M. J., BIJEN, C. B., ARTS, H. J., TER BRUGGE, H. G., VAN DER SIJDE, R., PAULSEN, L., WIJMA, J., BONGERS, M. Y., POST, W. J., VAN DER ZEE, A. G. & DE BOCK, G. H. 2010. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 11, 763-71.
- NEVADUNSKY, N. S., VAN ARSDALE, A., STRICKLER, H. D., MOADEL, A., KAUR, G., LEVITT, J., GIRDA, E., GOLDFINGER, M., GOLDBERG, G. L. & EINSTEIN, M. H. 2014. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 124, 300-6.
- NHOKAEW, W., TEMTANAKITPAISAN, A., KLEEBKAOW, P., CHUMWORATHAYI, B., LUANRATANAKORN, S. & KIETPEERAKOOL, C. 2015. Wound Complications after Laparotomy for Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 7765-8.
- NICOLAIJE, K. A., EZENDAM, N. P., VOS, M. C., BOLL, D., PIJNENBORG, J. M., KRUITWAGEN, R. F., LYBEERT, M. L. & VAN DE POLL-FRANSE, L. V. 2013. Follow-up practice in endometrial cancer and the association with patient and hospital characteristics: a study from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol*, 129, 324-31.
- NIETO, V. L., HUANG, Y., HOU, J. Y., TERGAS, A. I., ST CLAIR, C. M., ANANTH, C. V., NEUGUT, A. I., HERSHMAN, D. L. & WRIGHT, J. D. 2018. Use and outcomes of minimally invasive hysterectomy for women with nonendometrioid endometrial cancers. *Am J Obstet Gynecol*, 219, 463 e1-463 e12.
- O'MALLEY, D. M., SMITH, B. & FOWLER, J. M. 2015. The role of robotic surgery in endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 112, 761-8.
- ODICINO, F., PECORELLI, S., ZIGLIANI, L. & CREASMAN, W. T. 2008. History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynaecol Obstet*, 101, 205-10.

- PALOMBA, S., GHEZZI, F., FALBO, A., MANDATO, V. D., ANNUNZIATA, G., LUCIA, E., CROMI, A., ZANNONI, L., SERACCHIOLI, R., GIORDA, G., LA SALA, G. B., ZULLO, F. & FRANCHI, M. 2014. Conversion in endometrial cancer patients scheduled for laparoscopic staging: a large multicenter analysis: conversions and endometrial cancer. *Surg Endosc*, 28, 3200-9.
- PATEL, A. V., FEIGELSON, H. S., TALBOT, J. T., MCCULLOUGH, M. L., RODRIGUEZ, C., PATEL, R. C., THUN, M. J. & CALLE, E. E. 2008. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer*, 123, 1877-82.
- PENNANT, M. E., MEHTA, R., MOODY, P., HACKETT, G., PRENTICE, A., SHARP, S. J. & LAKSHMAN, R. 2017. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*, 124, 404-411.
- PERRONE, A. M., DI MARCOBERARDINO, B., ROSSI, M., POZZATI, F., PELLEGRINI, A., PROCACCINI, M., SANTINI, D. & DE IACO, P. 2012. Laparoscopic versus laparotomic approach to endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 33, 376-81.
- RANDALL, M. E., FILIACI, V. L., MUSS, H., SPIRTOS, N. M., MANNEL, R. S., FOWLER, J., THIGPEN, J. T., BENDA, J. A. & GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP, S. 2006. 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*, 24, 36-44.
- RAVENTOS-TATO, R. M., DE LA TORRE-FERNANDEZ DE VEGA, J., SANCHEZ-IGLESIAS, J. L., DIAZ-FEIJOO, B., SABADELL, J., PEREZ-BENAVENTE, M. A. & GIL-MORENO, A. 2019. Surgical approaches in women with endometrial cancer with a body mass index greater than 35 kg/m<sup>2</sup>. *J Obstet Gynaecol Res*, 45, 195-202.
- REICH, H., DE CAPRIO, J. & MYGLYNN, F. 1989. Laparoscopic Hysterectomy. *Journal of Gynecologic Surgery*, 5, 4.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut.
- SCHMIDT, D. 2003. Histopathologie und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen. *Onkolge*, 9, 1211-1218.
- SCHOUTEN, L. J., GOLDBOHM, R. A. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2004. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1635-8.
- SILVERBERG, S. G., KURMAN, R. & NOGALES, F. 2003. Tumours of the uterine corpus. Epithelial tumours and related lesions.
- SORBE, B., NORDSTROM, B., MAENPAA, J., KUHELJ, J., KUHELJ, D., OKKAN, S., DELALOYE, J. F. & FRANKENDAL, B. 2009. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*, 19, 873-8.
- SOROSKY, J. I. 2012. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 120, 383-97.
- STEINER, E., EINENKEL, J., SCHMIDT, D. & HORN, L.-C. 2012. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Onkologe*, 18, 853-865.
- STEVENS, V. L., JACOBS, E. J., PATEL, A. V., SUN, J., GAPSTUR, S. M. & MCCULLOUGH, M. L. 2014. Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of

- endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones. *Cancer Causes Control*, 25, 321-8.
- SUSUMU, N., SAGAE, S., UDAGAWA, Y., NIWA, K., KURAMOTO, H., SATOH, S., KUDO, R. & JAPANESE GYNECOLOGIC ONCOLOGY, G. 2008. 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*, 108, 226-33.
- TERAI, Y., TANAKA, T., SASAKI, H., KAWAGUCHI, H., FUJIWARA, S., YOO, S., TANAKA, Y., TSUNETOH, S., KANEMURA, M. & OHMACHI, M. 2014. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40, 570-5.
- TIMMERMANS, A., OPMEER, B. C., KHAN, K. S., BACHMANN, L. M., EPSTEIN, E., CLARK, T. J., GUPTA, J. K., BAKOUR, S. H., VAN DEN BOSCH, T., VAN DOORN, H. C., CAMERON, S. T., GIUSA, M. G., DESSOLE, S., DIJKHUIZEN, F. P., TER RIET, G. & MOL, B. W. 2010. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 116, 160-7.
- TINELLI, R., MALZONI, M., CICINELLI, E., FIACCAVENTO, A., ZACCOLETTI, R., BARBIERI, F., TINELLI, A., PERONE, C. & COSENTINO, F. 2011. Is early stage endometrial cancer safely treated by laparoscopy? Complications of a multicenter study and review of recent literature. *Surg Oncol*, 20, 80-7.
- TOZZI, R., MALUR, S., KOEHLER, C. & SCHNEIDER, A. 2005a. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol*, 97, 4-9.
- TOZZI, R., MALUR, S., KOEHLER, C. & SCHNEIDER, A. 2005b. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*, 12, 130-6.
- VARDAR, M. A., GULEC, U. K., GUZEL, A. B., GUMURDULU, D., KHATIB, G. & SEYDAOGLU, G. 2019. Laparoscopic surgery for low, intermediate and high-risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*, 30, e24.
- WALKER, J. L., PIEDMONTE, M. R., SPIRTOS, N. M., EISENKOP, S. M., SCHLAERTH, J. B., MANNEL, R. S., SPIEGEL, G., BARAKAT, R., PEARL, M. L. & SHARMA, S. K. 2009. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, 27, 5331-6.
- WALLWIENER, D., WALTER, J., KREIENBERG, R., FRIESE, K., DIEDRICH, K. & BECKMANN, M. 2008. *Atlas der gynäkologischen Operationen*, Georg Thieme Verlag KG.
- WEIDERPASS, E. & LABRECHE, F. 2012. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work*, 3, 166-80.
- WHITEMAN, M. K., HILLIS, S. D., JAMIESON, D. J., MORROW, B., PODGORNIAK, M. N., BRETT, K. M. & MARCHBANKS, P. A. 2008. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol*, 198, 34 e1-7.

- WIDSCHWENDTER, P., WELTE, B., DE GREGORIO, N., JANNI, W. & SCHOLZ, C. 2017. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe*, 50, 343-356.
- WIN, A. K., REECE, J. C. & RYAN, S. 2015. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 125, 89-98.
- WOLLINGA, T., EZENDAM, N. P. M., EGGINK, F. A., SMINK, M., VAN HAMONT, D., PIJLMAN, B., BOSS, E., ROBBE, E. J., NGO, H., BOLL, D., MOM, C. H., VAN DER AA, M. A., KRUITWAGEN, R., NIJMAN, H. W. & PIJNENBORG, J. M. A. 2018. Implementation of laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer over the past decade. *Gynecol Surg*, 15, 7.
- WONG, A. S., LAO, T. T., CHEUNG, C. W., YEUNG, S. W., FAN, H. L., NG, P. S., YUEN, P. M. & SAHOTA, D. S. 2016. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG*, 123, 439-46.
- ZULLO, F., PALOMBA, S., RUSSO, T., FALBO, A., COSTANTINO, M., TOLINO, A., ZUPI, E., TAGLIAFERRI, P. & VENUTA, S. 2005. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol*, 193, 1344-52.



## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit mit dem Titel „Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms - Minimal invasives Staging *versus* Staging per Laparotomie im Hinblick auf perioperative Morbidität“ wurde in der Universitäts-Frauenklinik, Institut für Frauengesundheit Tübingen unter Betreuung von Frau Professorin Dr. med. Sara Brucker (Doktormutter) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. Florin-Andrei Taran (Betreuer).

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Privatdozentin Dr. Birgitt Schönfisch.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **8. Danksagung**

Ein großer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Sara Brucker für die Möglichkeit, am Department für Frauengesundheit promovieren zu dürfen. Ich bedanke mich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei jeglichen inhaltlichen und organisatorischen Belangen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Florin-Andrei Taran, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich bedanke mich für die Unterstützung bei der Konzeption der Studie, die hilfreichen Tipps zur Ausarbeitung der Dissertationsschrift und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studie.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei all meinen Freunden, meinen Geschwistern und insbesondere bei meinem Freund für die unterstützenden Worte und den Rückhalt während der schriftlichen Ausarbeitung meiner Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern für die Unterstützung und die Begleitung auf meinem Weg durch das Studium bedanken.