

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Exenteration bei rezidiviertem
Endometriumkarzinom – eine retrospektive
Datenanalyse und systematische
Literaturrecherche**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Nando Christian Walter Fix
aus Bünde (Westfalen)

promoviert am 15. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Menschen honorieren, die mich in der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Björn Lampe und Herrn Prof. Dr. med. Peter Mallmann für die große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Im Weiteren habe ich Frau Sabrina Classen-von Spree, Herrn Saher Baransi und Frau Dr. med. Verónica Luengas-Würzinger zu danken, welche mir stets mit Rat und Tat geholfen haben.

Dank gilt auch meinen Eltern Dr. med. Andrea Fix und Dr. med. Thomas Fix, aber vor allem meiner Frau Luisa Fernanda Fix-Cañas, welche mich mit Anregungen, Ermutigungen und Zuspruch begleitet haben.

Für mein Vorbild Dr. med. Peter Fix.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Endometriumkarzinom	9
2.1.1. Anatomie	9
2.1.2. Epidemiologie	9
2.1.3. Risikofaktoren	10
2.1.4. Histologie	11
2.1.5. Rezidive und Metastasen des Endometriumkarzinoms	12
2.1.6. TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms	12
2.1.7. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms	13
2.1.8. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms	14
2.1.9. Diagnostik	17
2.2. Therapie	18
2.2.1. Operative Therapie	18
2.2.2. Exenteration	19
2.2.3. Strahlentherapie	20
2.2.4. Chemotherapie	20
2.2.5. Immunotherapie	21
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Studien Design	23
3.2. Studienpopulation	24
3.3. Literaturrecherche	24
4. ERGEBNISSE	25
3.4. Daten Analyse	25
3.5. Literaturrecherche	29

4.	DISKUSSION	31
4.1.	Schlussfolgerung	36
5.	LITERATURVERZEICHNIS	37
6.	ANHANG	41
6.1.	Abbildungsverzeichnis	41
6.2.	Tabellenverzeichnis	41
6.3.	Graphikverzeichnis	41
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	42

Abkürzungsverzeichnis

HE4.....	Human Epididymal Protein 4
CA-125.....	Cancer- Antigen 125
CT.....	Computer- Tomographie
MRT.....	Magnetresonanztomographie
PET.....	Positronen- Emissions- Tomographie
OS.....	Overall Survival
FIGO.....	Federation International of Gynecology and Obstetrics
ESGO.....	Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
LVSI.....	Lymphgefäßinvasion
TCGA.....	The Cancer Genome Atlas Project
ProMise.....	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
MMRd.....	Mismatch-Repair defizient
HNPCC.....	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
Her2/neu.....	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
PD-1.....	Programmed cell death protein 1
GTDS.....	Gießener Tumordokumentationssystem
CCI.....	Charlson Comorbidity Index
A-CCI.....	altersadaptierter Charlson Comorbidity Index

1. Zusammenfassung

Einleitung

Therapie- Optionen für rezidierte endometrioiden Adenokarzinome sind begrenzt. In diesen Fällen ist eine radikale Operation, oftmals der einzige kurative Therapieansatz. In der folgenden Arbeit wird das Überleben von Patienten mit einem rezidierten Endometriumkarzinom untersucht, welche im Rahmen der Behandlung eine Exenteration erhalten haben. Das Ziel ist es, mögliche Faktoren zu identifizieren, die das Überleben der Patienten positiv beeinflussen.

Methoden

Über 300 Exenterationen wurden im Florence- Nightingale- Krankenhaus zwischen 2007 und 2022 durchgeführt. 15 Patientinnen erhielten eine Exenteration aufgrund eines rezidierten endometrioiden Adenokarzinoms. Die jeweiligen Patienteneigenschaften, die Indikation der Operation, das Tumorgrading, der p53- Mutationsstatus, der L1CAM- Status und das Erreichen einer Tumorfreiheit wurden gesammelt und statistisch ausgewertet. Es erfolgte eine univariate Cox- Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Faktoren, welche das Überleben beeinflussen.

Ergebnisse

Das gemittelte Überleben nach Exenteration für die gesamte Patientenpopulation betrug 22.7 Monate. Das längste Überleben lag bei 69 Monate nach Exenteration. Das Gesamtüberleben war signifikant länger für Patientinnen mit einer kurativen Operationsindikation ($p = 0.015$) und für Patientinnen mit einem gut bis mäßig differenzierten Adenokarzinom ($p = 0.014$). Das Erreichen einer vollständigen Tumorfreiheit erschien mit einem medianen Überleben von 32 Monaten prognostisch günstig zu sein. Dahingegen betrug das mediane Überleben im Falle von nicht vollständig rezidierten Adenokarzinomen 10 Monate.

Diskussion

Die Exenteration ist eine mögliche Therapie- Option für selektierte Patientinnen und kann zu einem durchschnittlichen Überleben von bis zu zwei Jahren nach der Operation führen, welches die Prognose erheblich verbessert. Auch palliative Operationsindikationen können die Überlebensprognose verbessern und zu einer höheren Lebensqualität führen.

2. Einleitung

2.1. Endometriumkarzinom

2.1.1. Anatomie

Die Gebärmutter, beziehungsweise der Uterus, ist ein muskelreiches Hohlorgan und besteht aus insgesamt drei histologischen Schichten. Die Gebärmutterhöhle (cavum uteri) wird von einer Schleimhaut, dem Endometrium ausgekleidet. Das Myometrium ist die, aus glatter Muskultur bestehende Muskelschicht, welche nach außen von dem Bauchfell (Peritoneum) umgeben ist. Im Bereich des Fundus uteri befinden sich die Ausläufer der Eileiter (Tuben), welche den Uterus mit den Eierstöcken (Ovarien) verbindet. Nach kaudal befindet sich der Gebärmutterhals (Cervix) und der Übergang in die Vagina. Das Endometriumkarzinom (EK) entsteht im Bereich des glandulären Epithels des Endometriums (Abbildung 1)¹.

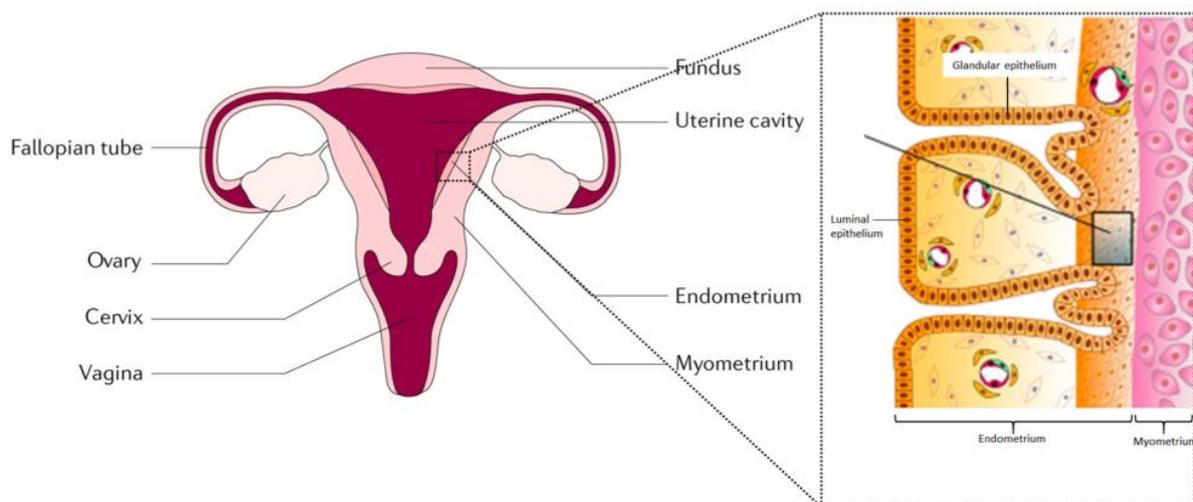
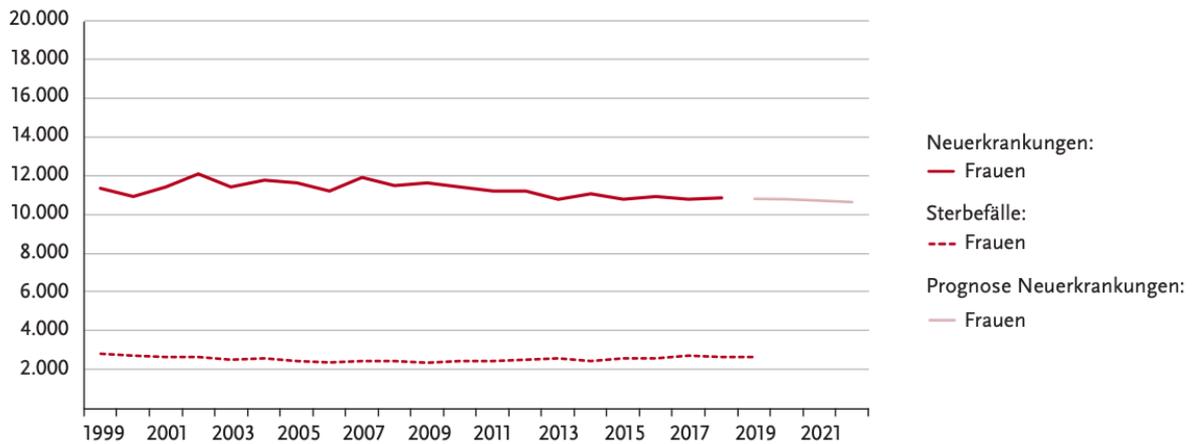


Abbildung 1: Das Cavum uteri (uterine cavity) ist von innen mit einer Schleimhaut, dem Endometrium bekleidet. Das Myometrium ist die größte Schicht¹

2.1.2. Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste gynäkologische Karzinom in postmenopausalen Frauen². In Deutschland erkrankten im Jahr 2019 insgesamt 10.869 Frauen an einem Endometriumkarzinom. Das Endometriumkarzinom befindet sich somit nach dem Krebs der Brust, des Darms, der Lunge und des malignem Melanoms der Haut auf dem fünften Platz der häufigsten Karzinome der Frau³. Die 5- Jahres- Prävalenz lag im Jahr 2019 bei 43.375. Die Anzahl der Neuerkrankungen ist in den vergangenen 20 Jahren in Deutschland stabil geblieben (Graphik 1). Weltweit ist die Inzidenz des Endometriumkarzinoms in den vergangen 30 Jahren um über 130 % gestiegen⁴. Durch das frühe Entstehen von Beschwerden, wie zum Beispiel vaginale Blutungen oder Unterbauchschmerzen, werden viele Endometriumkarzinome frühzeitig diagnostiziert². Dies wirkt sich günstig auf die

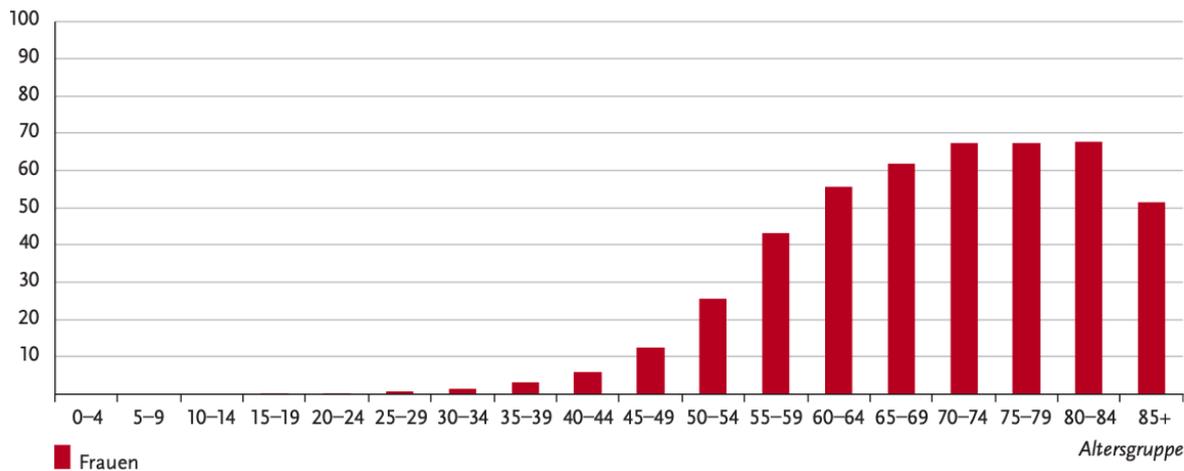
Prognose und Sterberate aus. Im Vergleich zum Ovarialkarzinom, welches meistens erst bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien Beschwerden verursacht, ist die relative Überlebensrate des Endometriumkarzinoms von 74 % je 100.000 Personen in 10 Jahren gering (Vergl. Ovarialkarzinom: 33 % je 100.000 Personen in 10 Jahren)³.



Graphik 1: Anzahl der Endometriumkarzinom-Neuerkrankungen und -Sterbefälle pro Jahr zwischen 1999 und 2019³.

2.1.3. Risikofaktoren

Der größte Teil aller malignen Neubildungen des Endometriums (circa 80 %) sind abhängig von Hormonen, so dass besonders eine langjährige Östrogenexposition ein Risikofaktor für diese Erkrankung darstellt. Dementsprechend wird das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken durch eine frühe Menarche und ein spätes Klimakterium, sowie durch Kinderlosigkeit oder Erkrankungen der Eierstöcke, erhöht³. Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht, Diabetes mellitus, Tamoxifen-Einnahme und ein erhöhtes Alter⁴. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren (Graphik 2)³. Die weltweite Zunahme von Obesitas und die Überalterung der Bevölkerung wird als möglich ursächlich für die kontinuierlich steigende Inzidenz des Endometriumkarzinoms vermutet⁵.



Graphik 2: Anzahl der altersspezifischen Endometriumkarzinom-Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen in den Jahren 2017/2018³.

2.1.4. Histologie

Der größte Anteil aller Endometriumkarzinome sind endometrioid (70- 80 %), gefolgt von serösen (5- 10 %) und klarzellig (1- 5 %) Karzinomen. Seltene histologische Varianten sind das de- bzw. undifferenzierte Karzinom und das Karzinosarkom, welches aus einem epithelialen und mesenchymalen Anteil besteht⁶. Endometrioid Karzinome haben typischerweise ein glanduläres oder siebartiges Wachstum, wohingegen seröse Karzinome ein papilläres Wachstum aufweisen⁷.

Die endometrioiden Tumorentitäten werden anhand des Nachweises von soliden Anteilen eingeteilt. Beträgt der solide Anteil < 5%, liegt eine gute Differenzierung (G1 Grading) vor. Beträgt der solide Anteil zwischen 6- 50%, liegt eine mäßige Differenzierung (G2 Grading) vor. Liegt der solide Anteil > 50%, wird von einem schlecht differenzierten Endometriumkarzinom ausgegangen. Das Grading des Endometriumkarzinoms erfolgt in zwei Kategorien: „low grade“ (G1 und G2) und „high grade“ (G3)⁸. Seröse, klarzellige, de- und undifferenzierte Endometriumkarzinome und Karzinosarkome sind als high grade Karzinome definiert⁸.

Die Klassifizierung des Endometriumkarzinoms erfolgte über viele Jahrzehnte auf Basis der bereits beschriebenen histomorphologischen Erscheinung in einem binären Model. Typ 1 Karzinome sind endometrioid, werden meist in einem frühen Stadium erkannt und sind prognostisch günstig. Im Gegensatz dazu sind Typ 2 Karzinome serös oder klarzellig, werden meist in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und sind prognostisch ungünstig⁹. Inzwischen sind moderne molekulare Marker verfügbar, welche es erlauben das Endometriumkarzinom detaillierter zu differenzieren und präzisere Aussagen über Therapieempfehlungen und Prognosen zu verfassen.

2.1.5. Rezidive und Metastasen des Endometriumkarzinoms

Ungeachtet einer optimalen initialen Behandlung liegt die Rezidivrate beim Endometriumkarzinom bei circa 10- 15 %¹⁰. Hiervon befinden sich etwa 50 % aller Rezidive oder Metastasen lokal im Bereich des Beckens oder der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten¹¹. Peritoneale Rezidive werden in 28 % aller Fälle verzeichnet. Rezidive in der Lunge (20 %), der Leber (7 %) und der Milz (1 %) treten deutlich seltener auf. Knochenmetastasen werden in 4- 7 % der Fälle beschrieben. Die Prävalenz von extraabdominalen Lymphknotenmetastasen (z. B. supraclavikulär) ist mit 0.4- 1 % deutlich geringer. Hirnmetastasen haben mit < 0.1 % die geringste Prävalenz¹².

2.1.6. TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Die Ausbreitung des Endometriumkarzinoms wird analog zu anderen Krebsarten mit der sogenannten TNM-Klassifikation wiedergegeben. Die Größe des Primärtumors wird in der TNM-Klassifikation durch das „T“ angegeben. Die Infiltration des Myometriums ist als wichtiger prognostischer Faktor bekannt und wird prozentual zu dem Gesamtdurchmesser des Myometriums angegeben. Die in der FIGO-Klassifikation angewendeten Stufen der Myometriuminfiltration sind 0 %, < 50 % (T1a) und > 50 % (T1b)^{13,14}. Eine Infiltration des Stromas der Zervix, ungeachtet des Ausmaßes, wird als T2 klassifiziert¹⁵. Eine Tumorausbreitung in die Serosa des Uterus und/ oder die Adnexen wird als T3a klassifiziert. Eine T3b Klassifikation kennzeichnet eine vaginale oder parametrane Infiltration¹⁵. Ein Nachweis von metastatischen Absiedelungen in den pelvinen Lymphknoten (pN1) oder paraaortalen Lymphknoten (pN2) ist ebenfalls ein wichtiger Prognosefaktor¹⁵.

Die Art der Lymphgefäßinvasion (LVSI) des Karzinoms wird in keine (L0), fokal (L1) oder extensiv (L2) eingeteilt. Eine Lymphgefäßinvasion von < 3 Lymphgefäßen gilt als fokaler und eine Lymphgefäßinvasion von > 3 Lymphgefäßen als extensiver Befall¹⁶. Eine Veneninfiltration wird ebenfalls in drei Kategorien eingeteilt: keine (V0), eine mikroskopische (V1) und eine makroskopische Infiltration (V2)¹⁷. Ein weiterer Parameter ist der Befall der Perineuralscheiden, bzw. der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen. Der Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration (Pn1) erfolgt unabhängig von der Ausdehnung des Tumorbefalls und der Infiltration des Nervus selbst¹⁸. Fernmetastasen jeglicher Art werden als pM1 klassifiziert. Ausnahmen sind Metastasen in der Vagina, den Adnexen und im Bereich des Beckenperitoneums, sowie in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten¹⁵.

2.1.7. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms folgt der Klassifikation der *Federation International of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Die seit 2009 gültige FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms wurde hauptsächlich durch die histologische Ausbreitung definiert¹⁹. Hieraus wurden die weiteren Empfehlungen, wie zum Beispiel die einer adjuvanten Therapie, abgeleitet. In den vergangenen Jahren führte die molekulare Differenzierung des Endometriumkarzinoms und die daraus resultierende Risikoeinteilung zu adaptierten Therapieempfehlungen. Eine wesentliche Änderung war die Empfehlung einer Lymphonodektomie und/ oder einer adjuvanten Therapie auch in frühen FIGO-Stadien, falls das Karzinom über ungünstige molekulare Eigenschaften verfügt. Auch den histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms wurde eine grössere Bedeutung zugeschrieben²⁰. Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse wurde im Juni 2023 eine überarbeitete Version der FIGO-Klassifikation publiziert, welche die histologischen Subtypen und molekularen Marker inkludiert (Tabelle 1)²⁰.

Tabelle 1: Neue FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms²⁰.

Stadium	Definition
Stadium I	Begrenzt auf den Corpus uteri und Ovarien ¹
IA	Begrenzt auf das Endometrium oder nicht aggressive histologische Subtypen, z. B. low-grade endometrioid, mit Infiltration von < 50% des Myometriums mit keiner oder fokaler Lymphgefäßinvasion (LVSI) <u>IA1</u> : nicht aggressiver histologischer Subtyp, begrenzt auf einen Endometrium-Polypen oder das Endometrium <u>IA2</u> : nicht aggressiver histologischer Subtyp mit < 50% Myometrium-Infiltration mit keiner oder fokaler (LVSI) <u>IA3</u> : low-grade endometrioid Karzinome begrenzt auf den Corpus uteri und Ovarien ¹
IB	Nicht aggressive histologische Subtypen mit Infiltration von > 50% des Myometriums mit keiner oder fokaler LVSI
IC	Aggressive histologische Subtypen begrenzt auf einen Polypen oder das Endometrium
Stadium II	Infiltration des Zervixstromas ohne extra-uterines Wachstum oder mit ausgeprägter LVSI oder aggressive histologische Subtypen mit Infiltration des Myometriums
IIA	Infiltration des Zervixstromas durch nicht aggressive histologische Subtypen
IIB	Ausgeprägte LVSI durch nicht aggressive histologische Subtypen

IIC	Aggressive histologische Subtypen mit jeder Form von Myometrium-Infiltration
Stadium III	Lokale und/ oder regionale Tumorausbreitung jedes histologischen Subtypen
IIIA	Infiltration der Serosa des Uterus, Adnexen oder beider Strukturen durch direktes Wachstum oder Metastasierung <u>IIIA1</u> : Ausbreitung zu den Ovarien oder Tuben (mit Ausnahme, wenn Stadium IA3-Kriterien erfüllt werden ¹) <u>IIIA2</u> : Infiltration der Uterus Subserosa oder Ausbreitung durch die Uterus Serosa
IIIB	Metastasierung oder kontinuierliche Ausbreitung zu der Vagina, den Parametrien oder dem Beckenperitoneum <u>IIIB1</u> : Metastasierung oder kontinuierliche Ausbreitung zu der Vagina und/ oder den Parametrien <u>IIIB2</u> : Metastasierung im Bereich des Beckenperitoneums
IIIC	Metastasierung in die pelvinen und/ oder paraaortalen Lymphknoten <u>IIIC1</u> : Pelvine Lymphknotenmetastasen <u>IIIC1i</u> : Mikrometastasen <u>IIIC1ii</u> : Makrometastasen <u>IIIC2</u> : Paraaortale Lymphknotenmetastasen, mit/ ohne pelvine Lymphknotenmetastasen <u>IIIC2i</u> : Mikrometastasen <u>IIIC2ii</u> : Makrometastasen
Stadium IV	Ausbreitung auf die Mukosa der Harnblase und/ oder des Darms und/ oder Fernmetastasen
IVA	Infiltration der Mukosa der Harnblase und/ oder des Darms
IVB	Peritoneale Metastasierung außerhalb des Beckens
IVC	Fernmetastasierung, welche jeder Lymphknotenmetastase oberhalb der Nierengefäße mit einbezieht, sowie Lungen-, Leber, Knochen- und Hirnmetastasen

¹ Low-grade Endometriumkarzinome

2.1.8. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Im Jahr 2013 gelang es im Rahmen des *The Cancer Genome Atlas Project* (TCGA) durch die Analyse von insgesamt 373 Endometriumkarzinom- Gewebeproben verschiedene genetische Gruppen zu identifiziert, welche eine prognostische Relevanz aufwiesen. Die identifizierten Subtypen waren: POLE ultramutiert, Mikrosatelliten instabil, copy-number high und copy-number low²¹. Angelehnt an diese Erkenntnisse wurde in den darauffolgenden Jahren nach einer korrespondierenden molekularen Klassifikation geforscht. Dies führte im Jahr 2018 zu der Validierung des *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*

(ProMise)²². ProMise differenziert vier molekulare Endometriumkarzinom- Subtypen: Mismatch- Repair defizient, p53 abnormal, p53 Wildtyp und POLE mutiert.

Die Mismatch- Repair Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 sind für die Reparatur von DNA- Schäden verantwortlich. Das Prinzip des Mismatch- Repair- Systems ist die Identifikation und Entfernung fehlerhafter Nukleotidsequenzen, welche im Rahmen der DNA- Replikation durch die DNA- Polymerase entstehen. Anschließend synthetisiert die DNA- Polymerase die korrekte Nukleotidsequenz mit Hilfe des gegenüberliegenden DNA-Strangs, welcher als Vorlage dient.²³ Ein Ausfall eines oder mehrerer dieser Proteine wird als Mismatch- Repair defizient (MMRd) beschrieben, wohingegen eine normale Funktion dieser Proteine als Mismatch- Repair profizient definiert ist. Ein defizientes Mismatch- Repair- System kann in circa 23- 36% aller Endometriumkarzinome nachgewiesen werden und führt zu einem deutlichen Anstieg spontaner Mutationen²⁴. Diese Mutationen treten in dem gesamten Genom auf. Auch repetitive DNA- Sequenzen, bekannt als Mikrosatelliten, werden hierdurch beeinflusst und resultieren in einer Mikrosatelliten- Instabilität. Diese ist definiert als der Verlust oder Zugewinn von repetitiven Nukleotidsequenzen in der DNA und die daraus resultierende Längenveränderung als Konsequenz defekter DNA-Reparaturproteine. Hierdurch werden essenzielle Zell- Regulations- Mechanismen wie zum Beispiel die Apoptose oder die Immunreaktion eingeschränkt²³. Bei einer Vielzahl von malignen Erkrankungen, vor allem jedoch bei Karzinomen des Kolo- Rektums, des Gastro- Intestinums und des Endometriums, kann eine Mikrosatelliten- Instabilität nachgewiesen werden²⁵. Etwa 2- 5% der Endometriumkarzinome haben eine erbliche Komponente. Das Lynch- Syndrom, auch bekannt als hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC), ist mit einem hohen Risiko für das Auftreten verschiedener Tumorerkrankungen, im Besonderen des Kolorektalen- und Endometriumkarzinom, assoziiert. Das Lynch- Syndrom ist auf eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation in einem der Mismatch- Repair Genen MLH1 oder MSH2 zurückzuführen²⁶.

Eine Alteration, im Sinne einer Überexpression oder Unterexpression, des Tumorsuppressorgens *TP53* (p53 abnormal), ist mit aggressivem Tumorwachstum, hohem Rezidiv- Risiko und einer schlechten Prognose assoziiert. Eine Mutation kann in 8- 24% aller Endometriumkarzinome nachgewiesen werden und resultiert in einer intermediate bis high-risk Klassifikation²⁷.

Im Gegensatz dazu sind Mutationen der *DNA Polymerase Epsilon* (POLE) mit einer guten Prognose assoziiert und treten in circa 10% aller Endometriumkarzinome auf. Das Protein POLE hat eine wichtige Funktion in der DNA-Reparatur und Vervielfältigung. Aufgrund der exzellenten Prognose werden POLE mutierte Endometriumkarzinome als low- risk eingestuft²⁴. 98% aller Patientinnen mit einer POLE-Mutation sind nach fünf Jahren

rezidivfrei. Im Vergleich hierzu sind bei einer nachgewiesenen p53-Mutation lediglich 46.6 % aller Patientinnen nach fünf Jahren rezidivfrei¹.

Ein wesentlicher Vorteil dieser molekularen Klassifikation ist die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit durch verschiedenen Pathologen. Im Gegensatz zur genetischen Klassifizierung, welche per Gen- Sequenzierung erfolgt, ist die molekulare Klassifizierung mittels Immunhistochemie kostengünstig und benötigt Materialien, welche in jeder onkologischen Pathologie zur Verfügung stehen²². Eine Ausnahme bildet die POLE- Analyse, diese erfolgt ebenfalls durch eine Sequenzierung.

In Ergänzung zu der durch ProMise festgelegten Klassifizierung erscheint ein weiteres Molekül die Risiko- Einteilung des Endometriumkarzinoms zusätzlich zu beschreiben. Das Zelladhäsionsmolekül L1CAM konnte als ein unabhängiger prognostischer Biomarker isoliert werden. Eine Überexpression (definiert als > 10%) dieses Moleküls gilt als hilfreicher Indikator für ein erhöhtes Rezidiv- Risiko in der low- und intermediate risk Klassifikation²⁸. In circa 7- 18% aller Endometriumkarzinome kommt diese Überexpression vor²⁹.

Die *Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie* (ESGO) hat anhand der genannten molekularen Parameter fünf verschiedene Risikogruppen definiert, welche in Tabelle 2 zusammengefasst sind³⁰.

Tabelle 2: Molekulare Risiko- Klassifikation des Endometriumkarzinoms³⁰.

Risiko-Gruppe	Molekulare Klassifikation
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I-II, POLE-mutiert, vollständig entfernt • Stadium IA, MMRd, endometrioid + low-grade + LVSI negativ/ fokal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium IB, MMRd, endometrioid + low-grade + LVSI negativ/ fokal • Stadium IA, MMRd, endometrioid + high-grade + LVSI negative/ fokal • Stadium IA, p53 abnormal und/oder nicht-endometrioid ohne Myometriuminfiltration
High-Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I, MMRd, endometrioid + extensive LVSI • Stadium IB, MMRd, endometrioid, high-grade • Stadium II, MMRd, endometrioid
High	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium III- IVA, MMRd, endometrioid, vollständig entfernt • Stadium I- IVA, p53 abnormal, endometrioid mit Myometriuminfiltration, vollständig entfernt • Stadium I- IVA, MMRd, serös/ undifferenziert/ Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, vollständig entfernt
Fortgeschritten metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium III- IVA, nicht vollständig entfernt • Stadium IVB

Etwa 25- 30% aller serösen Endometriumkarzinome weisen eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor (Her2/neu) auf, welcher eine wesentliche Funktion in dem Wachstum und Überleben von Krebszellen hat. Ähnlich wie beim Mammakarzinom ist eine Her2/neu- Überexpression beim Endometriumkarzinom mit einer schlechten Prognose assoziiert³¹.

2.1.9. Diagnostik

Bei dem Verdacht auf ein Vorliegen eines Endometriumkarzinoms sollte zwingend eine transvaginale Sonographie erfolgen. Die sonographische Dicke des Endometriums sollte bei postmenopausalen Frauen maximal 5 mm betragen. Bei symptomatischen postmenopausalen Frauen weist dieser Grenzwert eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 61% zur Diagnose eines Endometriumkarzinoms auf³². Sollte sich hierbei der Verdacht erhärten, ermöglicht es diese Untersuchung weiterhin eine Myometriuminfiltration und/ oder eine Zervixinfiltration nachzuweisen³³. Beide Parameter sind wichtig für die Festlegung des vorläufigen Stadiums und die Wahl der folgenden Therapie. Im weiteren Verlauf ist eine histologische Sicherung des Befundes mit konsekutiver Analyse des histopathologischen und molekularen Risikoprofils essenziell. Empfohlen wird zunächst eine diagnostische Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio durchzuführen. In einem systematischen Review mit 65 einbezogenen Studien (insgesamt > 26.000 Patientinnen) konnte für diese diagnostische Methode eine Sensitivität 99.2% und eine Spezifität von 86% für die Diagnose eines Endometriumkarzinoms ermittelt werden³⁴. Anhand des gewonnenen Untersuchungsmaterials sollte eine p53-, L1CAM- und Mismatch- Repair- Analyse und parallel dazu eine bildgebende Diagnostik erfolgen³⁵. Hierfür eignet sich eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Karzinoms³³. Die Computer-Tomographie (CT) des Abdomens und Thorax wird in fortgeschrittenen Tumor-Stadien empfohlen und dient zur Festlegung des Lymphknoten-Status und zum Ausschluss einer etwaigen Filialisierung. Mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 42% ist die CT für die Beurteilung der Myometrium- und Zervixinfiltration nicht geeignet³⁶. Die Durchführung einer Positronen- Emission- Tomographie (PET) bei Ersterkrankung wird aufgrund des geringen Auflösungsvermögens nicht empfohlen. Mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 96% eignet sich dieses diagnostische Verfahren im Besonderen für den Nachweis von abdominellen oder extra-abdominellen Metastasen³⁶. Die Entnahme von Tumormarkern wie das Humane Epididymal Protein 4 (HE4) und Cancer- Antigen 125 (CA-125) wird im Rahmen der Diagnostik aufgrund der fehlenden Evidenz nicht routinemäßig empfohlen¹.

2.2. Therapie

Die Therapie des Endometriumkarzinoms bleibt komplex und folgt der molekularen Risikostratifizierung, dem histologischen Subtypen und dem initialen Tumorstadium. Für neu diagnostizierte und lokal begrenzte Endometriumkarzinome ist die Chirurgie die Therapie der Wahl. Diese wird anhand des individualisierten Risikoprofils, welches sich aus der molekularen und histologischen Differenzierung ergibt, gegebenenfalls von einer Radio- oder Chemotherapie gefolgt. Fortgeschrittenen, organübergreifenden oder metastasierten, Endometriumkarzinomen wird die primäre Radiochemotherapie empfohlen^{1,37}.

Die optimale Behandlung von Patientinnen mit einem rezidierten Endometriumkarzinom ist besonders herausfordernd und richtet sich vor allem nach der Lokalisation, der vorangegangenen Therapie und der Klassifizierung des Karzinoms¹⁰. Die Patientenpopulation mit einem rezidierten Endometriumkarzinom ist sehr heterogen und weist unterschiedliche histologische Subtypen, initiale Therapien und Nebenerkrankungen auf. Diese Eigenschaften erschweren ein standardisiertes Vorgehen in der Therapie des rezidierten Endometriumkarzinoms und fordern oft individualisierte Therapieansätze³⁸.

2.2.1. Operative Therapie

Ein wesentlicher Bestandteil der initialen Behandlung des Endometriumkarzinoms ist die Chirurgie. Standardmäßig sollte eine vollständige Entfernung des Uterus mit Tuben und Ovarien, sowie eine Entfernung des Wächter- beziehungsweise Sentinel- Lymphknoten erfolgen. Als Operationsverfahren steht die Laparotomie oder die Laparoskopie zur Verfügung. Der Uterus wird hauptsächlich durch die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten drainiert. Das Auftreten paraaortaler Lymphknotenmetastasen ist auch ohne pelvine Beteiligung möglich³⁹. Im Falle eines fortgeschrittenen Stadiums oder erhöhten Risikoprofils des Karzinoms sollte zusätzlich eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden⁴⁰.

Ein Großteil der diagnostizierten Endometriumkarzinome werden in einem frühen Stadium (FIGO I) diagnostiziert. In diesem Stadium bietet die systematische Lymphonodektomie keinen Überlebensvorteil und erhöht das Risiko auf postoperative Komplikationen^{41,42}. Die Entfernung des Sentinel- Lymphknotens, nach vorangegangener intrazervikaler Einspritzung von Indocyaningrün, ist ein vielversprechender Ansatz in der Therapie des frühen Endometriumkarzinoms. Momentan ist der Nutzen Teil einer fortlaufenden Kontroverse und wird in der Literatur diskutiert^{1,39}. Aufgrund der Möglichkeit isolierter paraaortaler Lymphknotenmetastasen sollte bei einer Sentinel- Lymphonodektomie neben einer pelvinen auch eine paraaortale Darstellung erfolgen. Im Falle eines positiven oder nicht darstellbaren Sentinel- Lymphknoten wird eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen⁴. Etwa die Hälfte der positiven Sentinel- Lymphknoten sind auf Mikrometastasen

oder isolierte Tumorzellen zurückzuführen. Die therapeutische und prognostische Bedeutung dieser Befunde ist aktuell noch nicht abschließend geklärt⁴³.

2.2.2. Exenteration

Die Exenteration ist einer der radikalsten operativen Ansätze und wurde erstmalig durch den amerikanischen Chirurg Brunschwig im Jahr 1948 beschrieben⁴⁴. Dieses operative Verfahren wird als en-bloc Resektion von zwei oder mehr Beckenorganen und deren Rekonstruktion bzw. Aus-/ Umleitung definiert. Eine vordere oder anteriore Exenteration beinhaltet die Entfernung von Vagina, Uterus, Adnexen und Harnblase (ggfs. mit Ureter). Eine hintere oder posteriore Exenteration wird als Entfernung von Vagina, Uterus, Adnexen und Rektum definiert. Die Kombination einer anterioren und posterioren Exenteration wird als vollständige oder totale Exenteration klassifiziert⁴⁵. Aufgrund des Umfangs dieser Operation ist diese mit einer langen Operationszeit (5- 14 Stunden), einem hohen Risiko auf Blutverlust und einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert⁴⁶. Die Exenteration ist ein sehr anspruchsvolles Operationsverfahren, welches ein erfahrenes interdisziplinäres operatives Team erfordert⁴⁷. Die anfangs sehr hohe Mortalität von 23% konnte in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierliche gesenkt werden. Ein verbessertes perioperatives Management und fortschrittliche Operationsverfahren führten zu einer deutlichen Senkung der Morbidität und Mortalität⁴⁷. Aufgrund des verbesserten Überlebens der Patienten, wurde die initial rein palliative Operationsindikation auch auf Patientinnen mit einem kurativen Therapieansatz ausgeweitet⁴⁸. Eine Analyse gynäkologischer Malignitäten der PelvEx Kollaboration mit 1293 Patientinnen zeigte, dass die Hauptindikationen für eine Exenteration das Zervix- und Ovarialkarzinom sind⁴⁹. Die Fallzahlen einer Exenteration im Rahmen der Endometriumkarzinom Therapie sind gering^{47,50}. Aufgrund der spezifischen Charakteristiken der Patientenpopulation (adipös, hohes Alter und multimorbid) sind diese Patienten meistens nicht für eine Exenteration geeignet⁵¹. Fortgeschrittene oder rezidierte lokale Endometriumkarzinome, welche im präoperativen Staging vollständig rezidierbar erscheinen, stellen eine Indikation für eine Exenteration dar¹⁰. Auch selektierte palliative Patientinnen können durch eine Exenteration profitieren und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielen⁴⁶.

Als besonderer Aspekt ist das Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit zu nennen, welches regelmäßig eine operative Therapie erfordert, die über die gängigen Definitionen und Grenzen einer Exenteration hinaus geht. Diese adaptierten operativen Ansätze verlassen die gängigen anatomischen Räume, wie die abdominale Höhle oder den retroperitonealen Raum, und prägen den Begriff *out of the box Surgery*. Hierbei können unter anderem die lateralen Beckenstrukturen oder knöcherne Strukturen (z. B. os Sacrum) entfernt werden (Abbildung 2)⁵²⁻⁵⁴.

Infolge der hohen operativen Ansprüche und der daraus resultierenden geringen Fallzahlen liegen nur wenig wissenschaftliche Artikel vor, welche die Effektivität der Exenteration untersucht haben. Eine geplante Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 konnte keine Studien identifizieren, welche die Effektivität der Exenteration gegenüber anderen Therapie-Optionen untersucht haben, und war somit nicht durchführbar⁵⁵.

2.2.3. Strahlentherapie

Abhängig vom Tumorstadium ist eine adjuvante perkutane Bestrahlung und/ oder eine Brachytherapie indiziert. Bei nachgewiesenen Risiken für das Entstehen eines vaginalen Rezidivs kann zu der adjuvanten Bestrahlung auch eine Brachytherapie als Boost angeboten werden. Im Stadium I wird das Risiko auf ein lokoregionäres Rezidiv durch eine adjuvante Bestrahlung reduziert, jedoch sorgt dies nicht für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Eine adjuvante Bestrahlung wird bei low- und intermediate risk Endometriumkarzinomen nicht empfohlen⁵⁶. Bei Patientinnen mit einem ungünstigen Risikoprofil (L1CAM-Überexpression, p53- Mutation oder LVSI) sollte eine adjuvante Bestrahlung zur besseren Kontrolle des Beckens folgen⁵⁷.

Aufgrund der exzellenten Prognose kann bei allen Endometriumkarzinomen im Stadium I und II mit einer POLE- Mutation und Tumorfreiheit auf eine adjuvante Strahlen- und Chemotherapie verzichtet werden⁵⁸.

Im Rezidiv wird die Strahlentherapie vor allem für lokale Befunde im Becken angewendet, sofern zuvor keine Bestrahlung erfolgt ist. Eine erneute Strahlentherapie nach vorangegangener Bestrahlung ist eine relative Kontraindikation und erfolgt nur in Einzelfällen¹⁰.

2.2.4. Chemotherapie

Die meisten Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Endometriumkarzinom erhalten eine adjuvante Chemotherapie. Die Standardtherapie beinhaltet sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel 175 mg/m² alle drei Wochen⁵⁹. Bei Patientinnen mit einem high- risk Endometriumkarzinom sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie auch eine Bestrahlung folgen. Das sogenannte PORTEC 3 Schema umfasst eine fünfwöchige Bestrahlung mit zweimaliger Gabe von Cisplatin. Im Anschluss erhalten die Patienten nach vier Wochen Pause vier Zyklen Carboplatin und Paclitaxel³⁷.

Im Rezidiv wird die Chemotherapie vor allem für die Behandlung von Fernmetastasen oder lokal nicht therapierbaren Rezidiven empfohlen. Auch im Rezidiv sollte eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel angeboten werden. Alternativ bleibt eine Therapie mit Doxorubicin, Cisplatin und Paclitaxel, welche jedoch für Patienten aufgrund der erhöhten Toxizität schlechter verträglich ist^{59,60}.

Etwa 25% aller serösen Endometriumkarzinome weisen eine Überexpression von HER2 auf. In diesem Fall steht eine kombinierte Therapie mit dem monoklonalem Antikörper Trastuzumab mit Carboplatin und Paclitaxel zur Verfügung^{31,61}.

2.2.5. Immunotherapie

In den vergangenen Jahren hat sich die zielgerichtete Therapie mit Checkpoint- Inhibitoren rasant weiterentwickelt. Nicht nur bei der Therapie des Lungenkarzinoms und des Melanoms, sondern auch bei der Therapie des Endometriumkarzinom haben sich die Checkpoint- Inhibitoren inzwischen etabliert⁵. Die Effektivität ist besonders hoch bei Endometriumkarzinomen mit einem defizienten Mismatch- Repair- System oder einer Mikrosatelliten- Instabilität. Der monoklonale Antikörper Pembrolizumab wurde bereits in mehreren Studien erfolgreich mit der Standardtherapie verglichen. Pembrolizumab gehört zu der Gruppe der *programmed cell death protein 1* (PD-1)- Inhibitoren. Die Aktivierung des PD-1 Rezeptors führt zu einer konsekutiven Hemmung der zytotoxischen T- Zellen und damit zu einer reduzierten Immunreaktion. Pembrolizumab verursacht durch die Blockade des PD-1 Rezeptors eine gesteigerte Immunreaktion gegen tumoröses Gewebe⁵. Die Phase III Studie KEYNOTE- 775 wies ein signifikant längeres Überleben von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nach, die bereits einmal Chemotherapie erhalten hatten, und dann Pembrolizumab mit Levantinib bekamen, gegenüber Patientinnen, die alleinige Chemotherapie erhielten⁶². Des Weiteren zeigte auch die Ergänzung von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie einen deutlichen Überlebensvorteil bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom⁶³. Der gleiche Effekt konnte auch für einen weiteren Checkpoint- Inhibitor Dostarlimab festgestellt werden⁶⁴.

In Deutschland ist Pembrolizumab momentan als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen oder rezidierten dMMR oder MSI-H Endometriumkarzinomen, die während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie einen Progress aufwiesen, zugelassen, wenn eine chirurgische oder strahlentherapeutische Therapie nicht durchführbar ist⁶⁵.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Aktuell liegen nur wenige wissenschaftlicher Arbeiten vor, welche die Exenteration im Rahmen der Therapie des Endometriumkarzinom- Rezidivs untersucht haben. Der hohe Erfahrungsanspruch an die Operateure und die oft multifokalen Rezidive erklären die geringen Anzahlen an durchgeführten Exenterationen bei rezidierten

Endometriumkarzinomen. Hieraus resultiert die Frage, ob eine Exenteration eine valide Therapie- Option in der Behandlung des rezidierten Endometriumkarzinoms darstellt.

In der folgenden Arbeit soll das Überleben von Patienten mit einem Rezidiv eines Endometriumkarzinoms untersucht werden, welche im Rahmen der Behandlung eine Exenteration erhalten haben. Das Ziel ist es, mögliche Faktoren zu identifizieren, die das Überleben der Patienten positiv beeinflussen. Hierfür werden die vorliegenden Daten aus dem Florence-Nightingale-Krankenhaus analysiert. Des Weiteren erfolgt eine systematische Analyse der bestehenden Literatur mit einer Diskussion aller Ergebnisse.

3. Material und Methoden

3.1. Studien Design

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten mit einem rezidierten Endometriumkarzinom, welche eine Exenteration im Florence-Nightingale-Krankenhaus zwischen 2007 und 2022 erhalten haben. Dieses Krankenhaus ist durch die *European Society of Gynecologic Oncology* (ESGO) als *Centre of training* benannt und hat in den vergangenen 16 Jahren mehr als 300 Exenterationen durchgeführt. Die Patientendaten wurden aus den vorliegenden medizinischen Unterlagen (z. B. Arztbriefe, Tumorkonferenzprotokolle, etc.) entnommen, welche in dem Krankenhausdokumentationssystem iMedOne® und Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) gespeichert waren und in einer retrospektiven Datenbank aufgenommen.

Ein Tumorrezidiv wurde als Nachweis von (Fern-) Metastasen oder erneutem lokoregionären Tumorwachstum definiert. Alle Rezidive wurden durch eine vaginale Biopsie oder durch eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung histologisch gesichert.

Die erfolgte operative Therapie wurde in vordere, hintere und totale Exenteration unterteilt. Im Rahmen der Ersterkrankung wurde bei allen Patientinnen bereits der Uterus operativ entfernt, somit wurden adaptierte Definitionen der Exenterationen benutzt. Eine Resektion der Adnexen (Tuben und Ovarien), der Vagina und der Blase wurde als vordere Exenteration definiert. Eine hintere Exenteration wurde als operative Entfernung der Adnexe, der Vagina und des Rektums definiert. Die Kombination einer vorderen und hinteren Exenteration wurde als totale oder vollständige Exenteration definiert.

Die Analyse der Patientendaten erfolgte durch Berechnung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen. Alle Patientinnen erhielten präoperativ eine CT des Abdomens und des Thorax und die Tumorgöße wurde per MRT festgelegt. Jede Patientin wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Diese war mit einem Radiologen, einem Onkologen, einem Pathologen, einem Strahlentherapeuten und einem Gynäkologen mit der Zusatzbezeichnung „Spezielle Onkologie“ besetzt.

Der primäre Endpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben (OS), dieses war als der Zeitraum zwischen Exenteration und Zeitpunkt des Versterbens beziehungsweise des letzten Kontakts festgelegt. Es erfolgte eine univariate Cox- Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Faktoren, welche das OS beeinflussen. Hierbei wurde die abhängige Variabel als das Überleben (in Monaten) der Patientinnen nach erfolgter Exenteration definiert. Die analysierten unabhängigen Variablen waren: Indikation der Operation (kurativ vs. palliativ), Tumorgrading (G1/ G2 vs. G3), p53- Mutationsstatus (mutiert vs. Wildtyp), L1CAM- Status (positiv vs. negativ) und Tumorfreiheit (R1 vs. R0). Alle inkludierten Patientinnen wiesen ein lokales Rezidiv auf. Patientinnen ohne Fernmetastasen und mit einem lokoregionären

Rezidiv, welches als operativ vollständig resektabel eingeschätzt wurden, erhielten eine kurative Operationsindikation. Als palliative Operationsindikation wurde der Nachweis von Fernmetastasen definiert.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit Chi-Quadrat-Testen durchgeführt und das Signifikanzlevel als $p \leq 0.05$ definiert. Die Analyse der Unterschiede des Überlebens der Patientengruppen erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode mit Long-Rank-Test und Cox's Proportional-Hazard-Modellen für univariate Analysen. Für die durchgeführten Analysen wurde die Statistical Product and Service Solution (SPSS®) von IBM Software Version 28.0.1.1. (Armonk, NY, USA) verwendet.

3.2. Studienpopulation

Alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Endometriumkarzinom- Rezidiv, welche eine Exenteration erhalten haben, wurden in die Studie mit aufgenommen. Aufgrund der mit einer schlechteren Prognose assoziierten Typ II Endometriumkarzinome und mit dem Ziel der Homogenisierung der Studienpopulation wurden nur Typ I Endometriumkarzinome, entsprechend der Definition der Weltgesundheitsorganisation, inkludiert. Alle Formen der Exenteration (vordere, hintere und totale) wurden ebenfalls inkludiert. Typ II Endometriumkarzinome (serös oder klarzellig) wurde exkludiert. Des Weiteren wurden Patientinnen mit einem Sarkom oder Karzinosarkom nicht mit in die Studie aufgenommen. Ein weiterer Exklusionsfaktor war eine alleinige System-, Radio- oder Immunotherapie im Rezidiv.

3.3. Literaturrecherche

Mit Hilfe der gängigen Datenbanken (Pubmed/MEDLINE, Elsevier und Cochrane Bibliothek) wurde eine gründliche und systematische Literatur-Recherche durchgeführt. Zur Verfeinerung der Suche wurde eine logische Kombination von MESH-Terms („pelvic exenteration“ und „endometrial neoplasm“) benutzt. Zur Gewährleistung einer systematischen Suche, wurden die Standards der PRISMA-Gruppe befolgt⁶⁶. In die Literaturrecherche fielen alle Artikel der letzte 30 Jahre, weiterhin jene Veröffentlichungen mit klarer Methodik zu rezidierten Endometriumkarzinomen und Exenterationen. Folgende Ausschlusskriterien sollten angewendet werden: eine fehlende statistische Analyse der Ergebnisse, Fall-Berichte, Kohorten-Analysen ohne klare Differenzierung der Tumor-Entitäten, laparoskopische oder roboter-assistierte Operationsverfahren und Artikel, welche nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden. Der letzte Tag der Literatur-Recherche war der erste April 2023.

4. Ergebnisse

3.4. Daten Analyse

Insgesamt wurden 326 durchgeführte Exenterationen aus der Datenbank extrahiert und analysiert. Die häufigste Indikation für eine Exenteration war das Zervixkarzinom (39%), gefolgt vom Vulva- oder Vaginakarzinom (28%), dem Ovarialkarzinom (17%), Karzinomen des Uterus (9%) und anderen Malignitäten (7%). 25 Exenterationen wurden aufgrund eines Endometriumkarzinoms durchgeführt. Nach Verwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden fünfzehn Patientinnen aus der Datenbank isoliert, welche eine Exenteration aufgrund eines rezidierten Endometriumkarzinoms erhielten (Tabelle 3). Das Rezidiv wurde zuvor mit Hilfe einer MRT oder CT diagnostiziert und präoperativ oder intraoperativ (durch eine Schnellschnitt-Untersuchung) histologisch gesichert. Das gemittelte Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Operation bei 65.9 Jahren. Die jüngste Patientin erhielt eine Exenteration mit 54 Jahren und die älteste mit 76 Jahren. Alle Patientinnen wurden im Rahmen der Erstbehandlung chirurgisch therapiert. Fünf Patientinnen (33.3%) erhielten daraufhin eine adjuvante Radiochemotherapie. Vier Patientinnen (26.7%) erhielten eine Radiotherapie, drei (20%) eine Chemotherapie und drei weitere Patientinnen (20%) wurden nur chirurgisch therapiert. Die Exenteration wurde bei zehn Patientinnen (66%) im ersten Rezidiv durchgeführt. Die Therapie des zweiten Rezidivs erfolgte bei drei Patientinnen (20%) mit einer Exenteration. Jeweils eine Patientin (7%) erhielt während des dritten und vierten Rezidivs eine Exenteration. Bei einer Patientin konnte eine Lymph- und Blutgefäßinvasion im Rahmen der Exenteration nachgewiesen werden. Von den fünfzehn Patientinnen erhielten neun (60%) eine vollständige Exenteration, drei (20%) eine hintere Exenteration und drei (20%) eine vordere Exenteration. Keine Patientin erhielt eine intraoperative Radiotherapie. Eine vaginale Rekonstruktion wurde nicht routinemäßig durchgeführt.

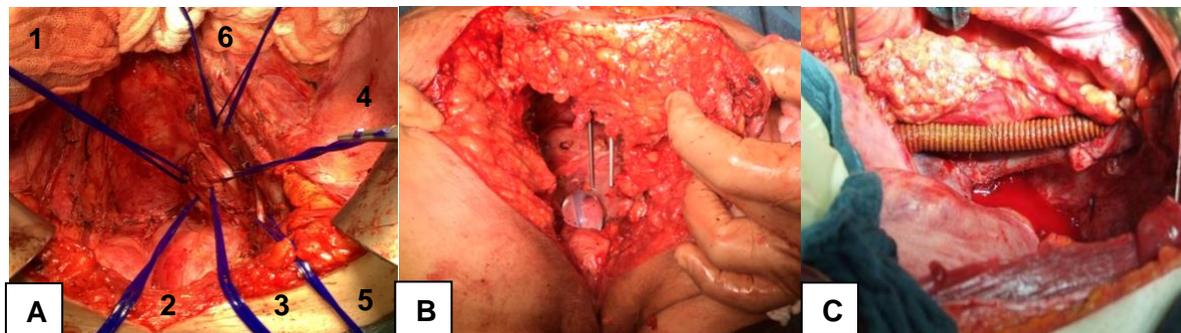


Abbildung 2: Operatives Spektrum der Exenteration; A: Komplette Exenteration des Beckens unter Mitnahme der Vagina, des Uterus, der Adnexen, der Blase und des Rektums mit Resektion der linken Beckenwand. Mit einem Zügel dargestellt sind der Plexus sacralis (1- 4), der Nervus obturatorius (5) und der Nervus femoralis (6); B: Resektion des Os sacrum während einer kompletten Exenteration; C: Resektion der linken Arteria iliaca externa mit Implantation eines Gefäßprothese.

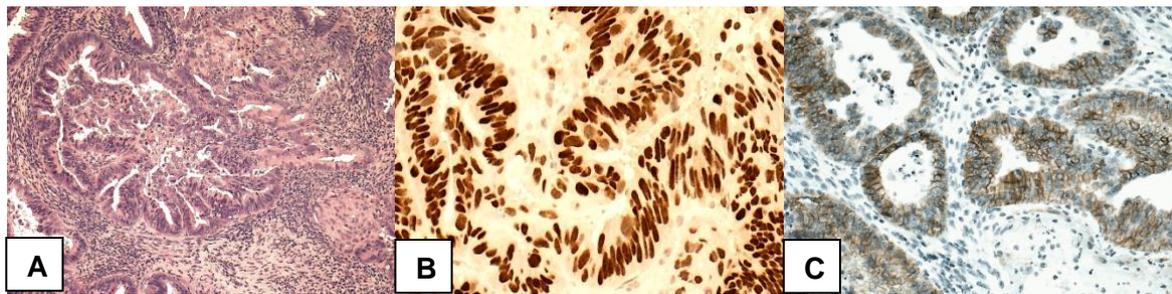


Abbildung 3: Mikroskopische Aufnahme eines endometrioidem Adenokarzinoms mit 200facher Vergrößerung; A: Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines typischen endometrioidem Adenokarzinom Präparats mit atypischen Zellkernen und normal angelegten Drüsen; B: p53-abnormales endometrioides Adenokarzinom mit starker Färbung (> 90%) des Zellkerns; C: L1CAM-positives Endometriumkarzinom sind definiert durch die spezifische Anfärbung von > 10% der membranär positiven Tumorzellen.

Alle fünfzehn Patientinnen hatten ein nachgewiesenes endometrioides Adenokarzinom des Uterus. Eine abnormale Expression des Tumorsuppressors p53 wurde in 3 Patientinnen (20%) nachgewiesen. Eine L1CAM Überexpression lag bei zwei Patientinnen (13,3%) vor (Abbildung 3). Es konnte kein Einfluss von p53 oder L1CAM Expression auf das Überleben der Patientinnen nachgewiesen werden. Auch die univariate Analyse der Lymphgefäß- und Veneninvasion zeigte keinen Effekt auf das Überleben der Patientinnen (Tabelle 4). Eine Übersicht aller inkludierten Patientinnen, mit den jeweiligen tumorspezifischen Eigenschaften, wird in Tabelle 3 gegeben.

Tabelle 3: Von allen 25 Patienten mit einem Endometriumkarzinom, die eine Exenteration erhalten haben, waren fünfzehn an einem Rezidiv erkrankt. Alle Patienten hatten ein endometrioides Adenokarzinom (Typ I).

Patient	Alter bei OP (Jahre)	PE ⁵	Initiale Behandlung	Rezidiv	Indikation	Grading	Tumorfreiheit	LVS1	Veneninfiltration	p53	L1CAM	Komplikationen (Clavien-Dindo)
1.	72	Total	OP ¹ + RT ²	Zweites	Kurativ	G2	R0	L1	V1	M	-	1
2.	63	Total	OP ¹ + RCT ⁴	Erstes	Kurativ	G2	R1	LX	VX	M	+	1
3.	67	Posterior	OP ¹ + RT ²	Zweites	Kurativ	G2	R0	LX	VX	WT	-	1
4.	66	Total	OP ¹ + RCT ⁴	Viertes	Palliativ	G2	R0	L0	V0	WT	-	5
5.	66	Total	OP ¹ + RT ²	Zweites	Kurativ	G2	R0	L0	V0	WT	-	3b
6.	60	Anterior	OP ¹ + RT ²	Erstes	Kurativ	G2	R0	L0	V0	WT	-	2
7.	61	Anterior	OP ¹ + RCT ⁴	Erstes	Kurativ	G2	R0	L0	V0	WT	-	1
8.	65	Posterior	OP ¹	Erstes	Palliativ	G2	R1	LX	VX	WT	-	1
9.	64	Total	OP ¹ + RCT ⁴	Erstes	Kurativ	G2	R0	L0	V0	WT	-	1
10.	70	Total	OP ¹ + CT ³	Erstes	Palliativ	G3	R1	L0	V0	WT	-	5
11.	74	Total	OP ¹ + RCT ⁴	Drittes	Palliativ	G3	R0	LX	VX	WT	-	5
12.	54	Posterior	OP ¹ + CT ³	Erstes	Palliativ	G3	R1	L0	V0	WT	-	2
13.	67	Total	OP ¹	Erstes	Palliativ	G1	R1	L0	V0	WT	-	3b
14.	63	Total	OP ¹	Erstes	Palliativ	G3	R0	L0	V0	M	+	2
15.	76	Anterior	OP ¹ + CT ³	Erstes	Palliativ	G2	R1	L0	V0	Unbekannt	Unbekannt	2

¹ Operation

² Radiotherapie

³ Chemotherapie

⁴ Radiochemotherapie

⁵ Exenteration

p53 M: mutiert

p53 WT: Wildtyp

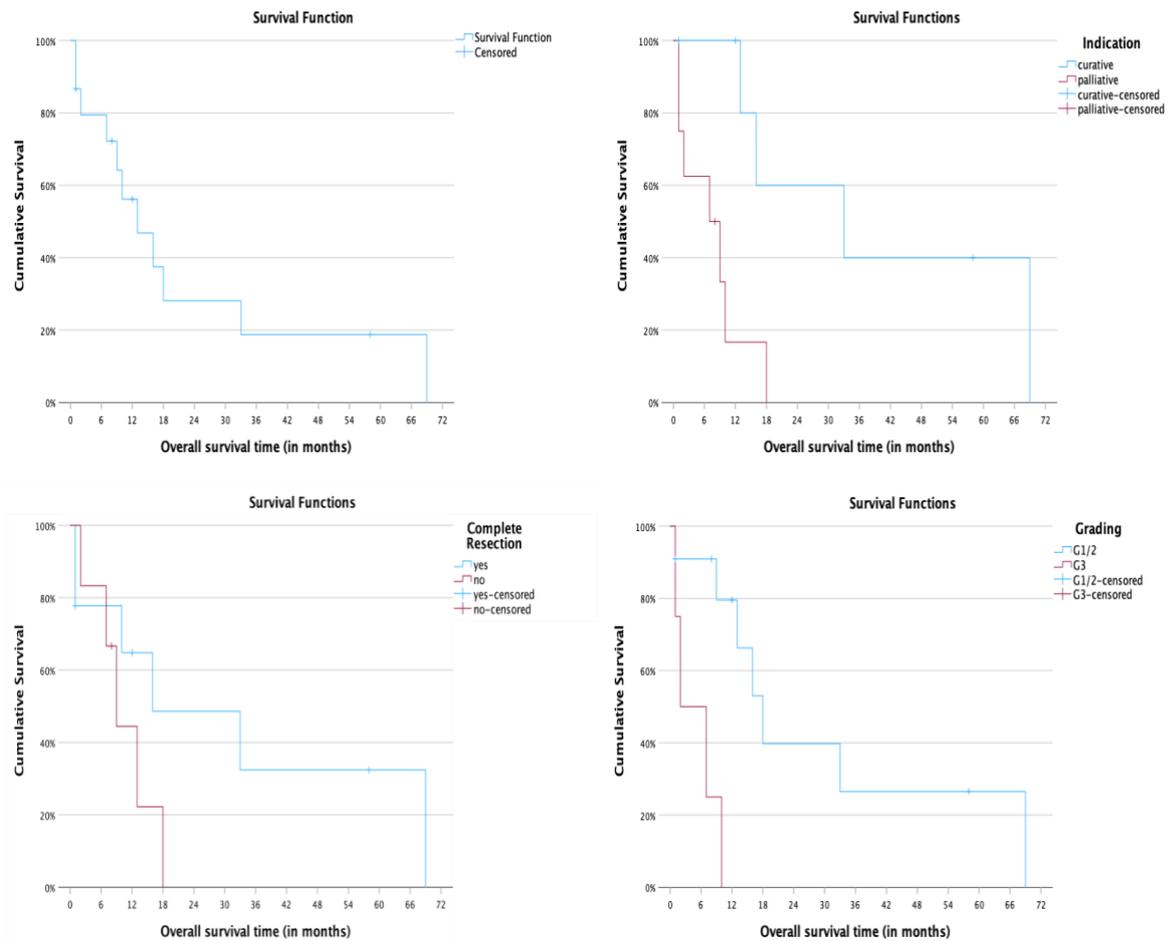
L1CAM +: positiv

L1CAM -: negativ

Das durchschnittliche Überleben der gesamten Patientenpopulation nach erfolgter Exenteration betrug 22,7 Monate. Das längste Überleben nach Operation war 69 Monate. Bei fünf Patientinnen (33,3%) wurden Komplikationen angegeben, welche eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention bedurften (Clavien- Dindo ≥ 3). Drei Patientinnen mit einer palliativen Operationsindikation verstarben komplikationsbedingt einen Monat nach erfolgter Exenteration. Das Überleben der Patientinnen wurde durch die Indikation der Operation (kurative vs. palliativ) beeinflusst. Patientinnen, die aufgrund einer palliativen Indikation eine Exenteration erhielten, hatten ein medianes Überleben von 7,5 Monaten nach der Operation. Patientinnen mit einem kurativen operativen Ansatz hatten ein medianes postoperatives Überleben von 40,0 Monaten. Der Unterschied des Überlebens von beiden Patientengruppen war signifikant ($p = 0,015$). Das Erzielen der vollständigen Tumorfreiheit, welches durch den Pathologen als mikroskopische tumorfreie Schnittränder des Präparats bestätigt wurde, gelang bei neun Patientinnen (60%) und führte zu einem medianen Überleben von 32 Monaten. Wenn keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte, lag das mediane Überleben bei zehn Monaten ($P = 0,19$). Die Analyse der Differenzierung der Endometriumkarzinome zeigte ein medianes Überleben von 30,0 Monaten für gut bis mäßig differenzierte (G1 & G2) Tumore und fünf Monate für schlecht differenzierte (G3) Tumore ($p = 0,014$) (Graphik 3). Eine Übersicht aller durchgeführten univariater Analysen wird in Tabelle 4 gegeben.

Tabelle 4: Ergebnisse der durchgeführten univariaten Analysen der unabhängigen Variablen mit Hazard Ratios und den dazugehörigen Konfidenzintervallen.

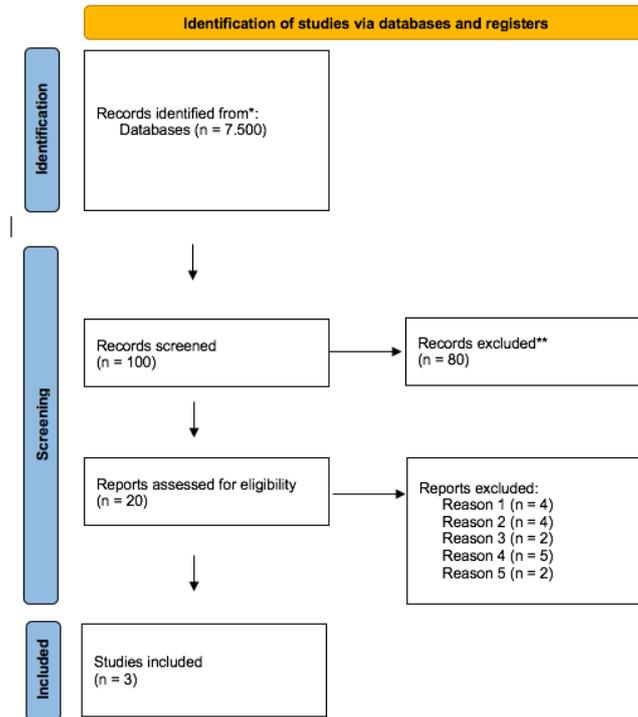
Unabhängige Variablen	Hazard Ratio
Alter bei Operation	HR = 0,98 [95% CI 0,86 – 1,12]
Operationsindikation	HR = 7,47 [95% CI 1,47 – 37,96]
Vollständige Tumorfreiheit	HR = 0,41 [95% CI 0,11 – 1,57]
Tumor Differenzierung	HR = 8,72 [95% CI 1,54 – 49,42]
Lymphgefäßinvasion	HR = 0,04 [95% CI nicht anwendbar]
Blutgefäßinvasion	HR = 0,04 [95% CI nicht anwendbar]
p53-Status	HR = 1,59 [95% CI 0,33 – 7,55]
L1CAM-Status	HR = 1,75 [95% CI 0,34 – 9,13]



Graphik 3: Gesamtüberleben aller inkludierten Patientinnen nach Exenteration. Das Gesamtüberleben analysiert nach Operationsindikation war signifikant unterschiedlich ($p = 0,015$). Die vollständige makroskopische und mikroskopische Entfernung des Tumors zeigte einen begünstigen Effekt auf das Gesamtüberleben ($p = 0,19$). Die Differenzierung des Endometriumkarzinoms wies ebenfalls einen Einfluss auf das Gesamtüberleben auf. Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Endometriumkarzinom hatten ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben ($p = 0,014$).

3.5. Literaturrecherche

Mit Hilfe der wissenschaftlichen Datenbanken Pubmed/ MEDLINE, Elsevier und Cochrane Library wurden insgesamt 7.500 Artikel identifiziert. Nach Einbezug der definierten MESH-Terms, Entfernung von Duplikaten und Festlegung des Publikationszeitraums auf die vergangenen 30 Jahre verblieben 100 Artikel, von welchen der Titel und der Abstract überprüft wurde. Abschließend konnten 20 Publikationen der folgenden detaillierten Analyse unterzogen werden. Die Methodik filterte drei Publikationen heraus, welche die Anforderungen der Inklusion- und Exklusionskriterien erfüllte (Abbildung 4).



Reason 1: Case Reports

Reason 2: Laparoscopic/ robotic pelvic exenteration

Reason 3: Sarcoma

Reason 4: No differentiation between tumor entities (uterine malignancies)

Reason 5: Advanced endometrial adenocarcinoma

Abbildung 4: Literatur-Recherche nach dem Standards den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA).

4. Diskussion

Patientinnen mit einem rezidierten Endometriumkarzinom stehen vor einer aussichtslosen prognostischen Situation und haben nur wenige palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Rezidive des Endometriumkarzinoms treten lokal und auch an anderen Lokalisationen der Bauchhöhle auf oder metastasieren in andere Organe (z. B. in Leber oder Lunge)⁶⁷. Das lokale Tumorrezidiv stellte eine der Hauptindikationen für einen operative Herangehensweise im Rezidiv dar. Rezidive Tumorherde des Endometriumkarzinoms treten oftmals nicht lokoregionär auf, was die Seltenheit der Indikationsstellung zur Exenteration bedingt. Ziel dieser Arbeit war es, das Überleben von Patientinnen zu analysieren, die in dieser Situation eine Exenteration erhalten haben.

Aktuell sind nur wenige wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht worden, in denen der Stellenwert der Exenteration in der Behandlung des rezidierten Endometriumkarzinoms analysiert wurde. Die drei identifizierten Artikel wurden 1996, 1999 und 2014 veröffentlicht und umfassen insgesamt 85 Patientinnen (Tabelle 5). Keiner der drei Artikel weist eine Kontrollgruppe auf, wodurch die Durchführung einer Meta-Analyse anhand dieser Daten nicht möglich ist. Eine Extraktion der publizierten Ergebnisse zu einer weiteren zusammenführenden Datenanalyse war nicht möglich, da Schlussfolgerungen vorlagen, ohne die Rohdaten zu nennen. Hierfür wären die individuellen Daten jeder einzelnen Patientin erforderlich gewesen. Morris et al. (1996) nahm in seine Analyse insgesamt 20 Patientinnen mit einem rezidierten Endometriumkarzinom auf, die sich in kurativer Absicht einer Exenteration unterzogen hatten³⁵. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 27 Jahren in vier verschiedenen Einrichtungen gesammelt. Bei 90% der Patientinnen lag ein lokoregionäres Rezidiv vor und bei 60% traten schwere postoperative Komplikationen auf (z. B. gastrointestinale oder urogenitale Fistel, paralytischer Ileus oder Abszessbildung). Die 5-Jahres- Gesamtüberlebensrate betrug 56%.

Barakat et al. (1999) publizierte ihre Analyse von insgesamt 44 Patientinnen, welche in einer Einrichtung in kurativer Intention bei rezidiertem Endometriumkarzinom eine Exenteration erhielten. Die Ergebnisse wurden in einem Zeitraum von 40 Jahren erhoben⁶⁸. Das berichtete Gesamtüberleben nach fünf Jahren betrug 20% mit einer postoperative Komplikationsrate von 80%.

Chiantera et al. (2014) veröffentlichten die Ergebnisse von insgesamt 21 Patientinnen mit rezidiertem Endometriumkarzinom, die in vier verschiedenen Krankenhäusern in zwei Ländern über einen Zeitraum von 11 Jahren eine Exenteration in kurativer Intention erhielten⁶⁹. Die 5- Jahresgesamtüberlebensrate lag bei 40% mit einer Komplikationsrate von 43%.

Alle drei Artikel kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Exenteration trotz hoher Komplikationsraten als mögliche Behandlungsoption bei selektierten Patientinnen in Betracht

gezogen werden sollte. Einschließlich dieser Arbeit wurden in den letzten 27 Jahren nur vier wissenschaftliche Studien veröffentlicht, in denen der Stellenwert der Exenteration in der Behandlung des rezidierten Endometriumkarzinoms untersucht wurde. Dies verdeutlicht wie groß der Bedarf nach weiterer Forschung zu diesem Thema ist.

Tabelle 5: Identifizierte Artikel mit einer Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse.

Autor	Jahr	Studiendesign	N	Gemittelttes Alter (Jahre)	Komplikationsrate	5-Jahres Überlebensrate
Chiantera et al.	2014	retrospektiv	21	66	43%	40%
Barakat et al.	1999	retrospektiv	44	60	80%	20%
Morris et al.	1996	retrospektive	20	65	60%	56%

Eine Herausforderung für die Interpretation des Langzeitüberlebens nach Exenteration ist die Heterogenität der Patientenpopulation. Die separate Analyse der verschiedenen Tumorentitäten erfolgt meistens nicht, ebenso wie eine Differenzierung zwischen fortgeschrittenen und rezidivierenden Karzinomen. Hierdurch ist eine Zusammenführung der veröffentlichten Daten mit einer anschließenden gemeinsamen Betrachtung aller Ergebnisse nicht möglich. Dahingegen werden die Mortalität und Morbidität der Exenteration häufig beschrieben und analysiert. Wichtig ist, dass diese nicht gleichmäßig über die verschiedenen gynäkologischen Malignitäten verteilt sind und somit keine explizite Aussage für das jeweilige Karzinome getroffen werden kann^{48,70-74}. Die große Erfahrung und die multidisziplinäre Beteiligung, die für die Durchführung einer Exenteration erforderlich sind, führen zu kleinen Fallserien oder Fallberichten^{11,75}. Aufgrund der Seltenheit der Exenteration in der Therapie des rezidierten Endometriumkarzinoms werden Daten oft aus verschiedenen Krankenhäusern und Ländern zusammengetragen, um eine ausreichende Anzahl von Patienten zu erhalten^{55,69}.

Bei begrenzten Therapieoptionen des rezidierten Endometriumkarzinoms stellt das Errichten einer Kontrollgruppe eine besonders große Herausforderung dar. Aufgrund bereits erfolgter Strahlentherapien oder multipler Voroperationen steht den Patientinnen oftmals nur eine der kurativen Therapieoptionen zur Verfügung. Mehrere Therapiestrategien liegen nur in den seltensten Fällen vor. Diese Limitation liegt auch dieser Arbeit zu Grunde und verhinderte das Erstellen einer Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe. Des Weiteren war das Ziel dieser Arbeit die Exenteration in der Therapie des rezidierten Endometriumkarzinoms zu

analysieren, weshalb andere Therapie-Ansätze (Strahlen-, Chemo- und Immunotherapie) im Studien-Design exkludiert wurden.

Die geringe Anzahl durchgeführter Exenteration und eine fehlende Kontrollgruppe sind die wesentlichen Hindernisse für die Durchführung einer Meta-Analyse. Nach einer umfangreichen Literaturrecherche konnten keine randomisiert kontrollierten Studien gefunden werden, in denen die Exenteration gegenüber anderen Therapieoptionen in der Behandlung des rezidierten Endometriumkarzinoms analysiert wurde. Dies unterstreicht die Notwendigkeit differenzierter multizentrischer Studien, die umfangreiche chirurgische und nicht-chirurgische Behandlungen miteinander vergleichen.

Entsprechend der publizierten wissenschaftlichen Literatur ist der Status der Resektionsränder einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben nach einer Exenteration, welches auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt wird (HR = 0,41; 95% CI 0,11 - 1,57)⁵⁰. Eine Metaanalyse von Barlin et al. (2010), die fortgeschrittene und rezidierte Endometriumkarzinome untersuchte, schlussfolgerte dass eine vollständige Zytoreduktion mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist⁷⁶. Moukarzel et al. (2021) analysierten in einer retrospektiven Studie mit 376 Patientinnen die nicht-exenterative chirurgische Therapie des rezidierten Endometriumkarzinoms. Insgesamt wurden 61 Patientinnen operiert. Die Mehrheit (75,4%) dieser Patientinnen konnte makroskopisch tumorfrei operiert werden, woraus ein signifikant besseres Überleben resultierte. Laut der Autoren seien mögliche Erklärungen hierfür die kleine Vergleichsgruppe von 24,6% zur gesamten Patientenpopulation und die geringe Resttumorgröße (<3 cm) in dieser Gruppe³⁸. Patienten mit einem gut oder mäßig differenzierten Endometriumkarzinom profitieren am meisten von einer Exenteration (p = 0,014). Die L1CAM-Positivität zeigte keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten, was durch die geringe Anzahl der Patienten mit einer L1CAM-Positivität (13,3 %) erklärt werden kann. Nichtsdestotrotz ist eine L1CAM-Positivität mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Dies konnte in diesem Jahr durch Kim et al. (2023) belegt werden, welche in einer Analyse von 162 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose für L1CAM positive Patientinnen nachwies²⁹.

Das Fernmetastasen aktuell keine Kontraindikation für eine Exenteration mehr darstellen, konnte die PelvEx- Kollaboration in einer Studie mit 128 Patienten mit einem Rektumkarzinom darlegen, die synchron zu einer Exenteration eine Leberresektion erhielten. Das angegebene 5- Jahresgesamtüberleben lag bei 55% mit einer 30- Tages- Mortalität von 1,6%⁷⁷. In den vergangenen Jahren wurden die Grenzen der Exenteration kontinuierlich weiter ausgedehnt. Patienten mit einer vormals palliativen Prognose kommen nun für eine kurative operative Therapie in Betracht. Eine Tumorausbreitung jenseits des Beckens, einst ein limitierender Faktor für eine kurative Operation, kann nun in bis zu 75% aller Fälle

vollständig operative entfernt werden, mit einer akzeptablen Morbiditätsrate von 28%. Hierdurch wurde im Wesentlichen der Begriff der *Out of the Box Chirurgie* geprägt (Abbildung 2)^{52,53,78,79}. Das Gesamtüberleben von Patienten mit gynäkologischen Malignomen, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit im Rahmen einer *Out of the Box* Operation durchgeführt wurde, betrug zwischen 32 und 60 Monate^{79,80}. Darüber hinaus wies die Tumordinfiltration der Beckenwand, wenn vollständig entfernt, keinen negativen Einfluss auf das Überleben auf⁵¹.

Der Effekt verschiedener Komorbiditäten sollten ebenfalls als prognostischer Faktor für die Prognose berücksichtigt werden. Übergewicht und eine hohe Anzahl begleitender Erkrankungen sind bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom weit verbreitet⁴. Der *Charlson Comorbidity Index* (CCI), welcher eine Aussage über die Mortalität von Patienten durch die Wertung unterschiedlicher Begleiterkrankungen ermöglicht, ist ein nützliches Scoring- System. Di Donato et al. (2021) berechneten einen adaptierten altersadaptierten *Charlson Comorbidity Index* (A-CCI) für operativ therapierte Endometriumkarzinom Patienten. Ein A-CCI ≥ 3 korrelierte signifikant mit aggressiveren Tumormerkmalen, einem erhöhten Rezidivrisiko und dem Tod der Patientin⁸¹. Sowohl patienten- als auch tumorspezifische Merkmale sollten die Therapieentscheidungen im Sinne eines ganzheitlichen und individuellen Therapieansatzes beeinflussen. Der CCI ist hierbei ein vielversprechendes Instrument zur Auswahl von geeigneten Patienten für eine Exenteration. Ungeachtet der Tatsache das sich die meisten wissenschaftlichen Arbeiten mit Exenterationen befassen, die in kurativer Intention erfolgen, ist die Analyse von Exenterationen in der Palliation vielversprechend. Entsprechend der Ergebnisse dieser Arbeit können palliative Patientinnen mit Fernmetastasen oder inoperablen Lokalrezidiven von einer Exenteration profitieren und somit ein postoperatives Überleben von bis zu 18 Monaten erreichen. Dies trifft für palliative Patientinnen zu, die durch eine Erhaltung oder Verbesserung ihrer Lebensqualität profitieren^{82,83}. Dies belegen mehrere Studien, die nachwiesen dass die Lebensqualität von palliativen Patienten mit Exenteration, höher ist, als von Patienten, ohne Exenteration⁷⁸. Im Falle von Komplikationen, welche in körperlichen Beeinträchtigungen resultierten, konnten sich die Patienten daran adaptieren und trotzdem eine zufriedenstellende Lebensqualität erhalten⁸³. Bei Patienten, welche keine Exenteration erhalten haben, verschlechterte sich die Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung kontinuierlich (z. B. durch Fistelbildung, Blutungen oder rezidivierende Infektionen)⁷⁸. Obwohl die Exenteration bei Palliativpatienten das Überleben nicht verlängert, kann diese Operation bei einer ausgewählten Patientenpopulation mit erheblich eingeschränkter Lebensqualität folglich angezeigt sein.

Verbesserte Operationstechniken, ein optimiertes peri- und postoperatives Management in Kombination einer interdisziplinäre Zusammenarbeit haben zu einem kontinuierlichen

Rückgang der Morbidität und Mortalität der Exenteration geführt⁴⁷. Bei Erstbeschreibung dieses operativen Verfahrens lag die Mortalität bei 23%⁸⁴. Eine Datenbankanalyse von 2305 Patienten, die zwischen 2005 und 2016 in den Vereinigten Staaten von Amerika einer totalen Exenteration unterzogen wurden, ergab eine Rate von hochgradige Komplikationen von 15% und eine Mortalität von 2%⁷⁵. Im Vergleich dazu sind alternative Therapieoptionen wie die Chemo- oder Immuntherapie für schweren Nebenwirkungen bekannt. In den diesjährigen veröffentlichten Ergebnissen der KEYNOTE-775-Studie zum fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom wurde berichtet, dass bei 90 % der Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, und bei 73 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten unerwünschte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher auftraten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18 Monate für Patienten, die eine Immuntherapie erhielten und 12 Monate für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten^{5,85}. In dieser Arbeit wurde ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten nach Exenteration (einschließlich palliativer Operationsindikationen) ermittelt. 33,3% der Patienten hatten schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Dindo \geq 3). Im Vergleich zu anderen Studien war die Komplikationsrate somit niedriger^{46-48,51,72,80}. Wenn die Patientin über einen stabilen Allgemeinzustand verfügt, der Tumor vollständig zu entfernen erscheint und keine Fernmetastasen vorliegen, dann sollte die Exenteration im Falle eines rezidierten Endometriumkarzinoms als Therapieoption in Betracht gezogen werden.

Der monozentrische und retrospektive Ansatz ist der wesentlichste Schwachpunkt dieser Arbeit. Weitere Einschränkungen sind das Fehlen der POLE, der Mismatch- Reparatur-Proteinen und die konsekutiv ausbleibende molekulare Risikoklassifizierung in der Datenanalyse. Hierbei gilt zu beachten, dass die meisten Patienten (12/15) eine Exenteration vor der ProMise- Validierung im Jahr 2018 erhielten, weshalb zu diesem Zeitpunkt keine molekulare Klassifizierung erfolgte. Unterschiedliche Therapien im Rahmen der Ersterkrankung steigern die Heterogenität der mit 15 Patientinnen kleinen Studienpopulation. Eine p53-Mutation konnte lediglich bei drei Patientinnen nachgewiesen werden. Eine L1CAM-Positivität lag nur bei zwei Patientinnen vor. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit sehr gering. Die Ableitung genereller Aussagen ist nicht möglich und bedarf weiterer Studien mit größeren Patientenpopulationen.

Die Fokussierung auf eine einzige Tumorentität in der Analyse der Exenteration und das Publizieren der Daten jeder einzelnen Patientin können zukünftig das Entstehen einer Meta-Analyse ermöglichen. Um den Stellenwert der Exenteration besser bewerten zu können, sind multizentrische prospektive Studien erforderlich.

4.1. Schlussfolgerung

Frauen mit einem rezidierten Endometriumkarzinom sind häufig übergewichtig, haben ein fortgeschrittenes Alter und sind multimorbid, wodurch sie keine geeigneten Kandidaten für sekundäre Operationen sind. Die Exenteration ist für eine ausgewählten Patientengruppe vorbehalten, da das Verfahren Patienten in einem stabilen Allgemeinzustand erfordert. Unter Berücksichtigung der Tumorbiologie, der tumorbedingten Symptome, der Patientenwünsche und der Möglichkeit einer vollständigen Zytoreduktion sollte die Indikation zur Exenteration individuell gestellt werden. Fernmetastasen oder eine Infiltration der Beckenwand beeinträchtigen das Überleben nach Exenteration bei ausgewählten Patientinnen nicht. Die große Variabilität des Überlebens zwischen 1 und 69 Monaten der untersuchten Patienten deutet darauf hin, dass ein Teil der Patienten von einer Exenteration profitiert. Ein uniformer Therapieansatz, welcher bei allen Patienten mit einem rezidierten Endometriumkarzinom angewendet wird, sollte aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation mit Vorsicht diskutiert werden.

Zusammenfassend stellt die Exenteration eine mögliche Behandlungsoption für ausgewählte Patienten dar, welche zu einem medianen Überleben von fast zwei Jahren führt und damit eine wesentliche Verbesserung der Prognose für Patienten mit stark eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten bietet.

5. Literaturverzeichnis

1. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**(1): 88.
2. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023; **128**(7): 1360-8.
3. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: Robert Koch Institut; 2021.
4. Gordhandas S, Zammarrelli WA, Rios-Doria EV, Green AK, Makker V. Current Evidence-Based Systemic Therapy for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; **21**(2): 217-26.
5. El-Ghazzi N, Durando X, Giro A, Herrmann T. Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab. *Onco Targets Ther* 2023; **16**: 359-69.
6. Gordon M, Ireland, K. Pathology of Endometrial Carcinoma. *The Global Library of Women's Medicine* 2008.
7. Hong R, Liu W, DeLair D, Razavian N, Fenyö D. Predicting endometrial cancer subtypes and molecular features from histopathology images using multi-resolution deep learning models. *Cell Rep Med* 2021; **2**(9): 100400.
8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; **105**(2): 103-4.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; **15**(1): 10-7.
10. Dhanis J, Blake D, Rundle S, Pijnenborg JMA, Smits A. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: A new paradigm for surgical management? *Surg Oncol* 2022; **43**: 101811.
11. Kojima M, Soeda S, Okabe C, et al. Successful management of pelvic recurrence of MSI-High endometrial cancer by total pelvic exenteration followed by administration of pembrolizumab: A case report. *Fukushima J Med Sci* 2022; **68**(3): 191-5.
12. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 2013; **13**(1): 113-22.
13. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; **60**(8 Suppl): 2035-41.
14. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003; **91**(3): 547-51.
15. Prof. Dr. C. Wittekind BO. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2010; **Auflage 7**.
16. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; **51**(13): 1742-50.
17. Wittekind C. [Lymph nodes, tumour deposits, and TNM: are we getting better? 7th edition of UICC 2010 TNM classification of malignant tumors]. *Strahlenther Onkol* 2012; **188**(2): 191-2.
18. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 2009; **115**(15): 3379-91.
19. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; **105**(2): 109.
20. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; **162**(2): 383-94.
21. Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; **497**(7447): 67-73.
22. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; **29**(5): 1180-8.

23. Martín-López JV, Fishel R. The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; **12**(2): 159-68.
24. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(6).
25. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016; **22**(11): 1342-50.
26. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009; **16**(1): 14-22.
27. Edmondson RJ, Crosbie EJ, Nickkho-Amiry M, et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A TransPORTEC initiative. *Gynecol Oncol* 2017; **146**(2): 327-33.
28. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* 2016; **29**(2): 174-81.
29. Kim J, Kim SI, Kim NR, et al. Prognostic significance of L1CAM expression in addition to ProMisE in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023; **174**: 231-8.
30. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; **31**(1): 12-39.
31. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res* 2020; **26**(15): 3928-35.
32. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama* 1998; **280**(17): 1510-7.
33. Bennett GL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(®) on abnormal vaginal bleeding. *J Am Coll Radiol* 2011; **8**(7): 460-8.
34. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *Jama* 2002; **288**(13): 1610-21.
35. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol* 2019; **154**(3): 467-74.
36. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019; **40**(4): 287-94.
37. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**(9): 1273-85.
38. Moukarzel LA, Braxton KF, Zhou QC, et al. Non-exenterative surgical management of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2021; **162**(2): 268-76.
39. Daniilidis A, Margioulas-Siarkou C, Margioulas-Siarkou G, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer to reduce surgical morbidity: always, sometimes, or never. *Prz Menopauzalny* 2022; **21**(3): 207-13.
40. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**(21): 2053-64.
41. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; **373**(9658): 125-36.
42. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**(23): 1707-16.

43. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017; **146**(2): 240-6.
44. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948; **1**(2): 177-83.
45. Mäenpää JU, Kangasniemi K, Luukkaala T. Pelvic exenteration for gynecological malignancies: an analysis of 15 cases operated on at a single institution. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; **89**(2): 279-83.
46. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2019; **45**(10): 1787-95.
47. Ter Glane L, Hegele A, Wagner U, Boekhoff J. Pelvic exenteration for recurrent or advanced gynecologic malignancies - Analysis of outcome and complications. *Gynecol Oncol Rep* 2021; **36**: 100757.
48. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014; **134**(3): 546-51.
49. Pelvic Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. *Ann Surg* 2019; **270**(5): 899-905.
50. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, et al. Pelvic Exenteration for Locally Advanced and Relapsed Pelvic Malignancies - An Analysis of 100 Cases. *In Vivo* 2019; **33**(6): 2205-10.
51. Khoury-Collado F, Einstein MH, Bochner BH, et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies. *Gynecol Oncol* 2012; **124**(1): 42-7.
52. Daix M, Martinez Gomez C, Angeles MA, et al. Extended pelvic resection for gynecological malignancies: A review of out-of-the-box surgery. *Gynecol Oncol* 2022; **165**(2): 393-400.
53. Lee P, Francis KE, Solomon MJ, Ramsey-Stewart G, Austin KKS, Koh C. Triangle of Marcille: the anatomical gateway to lateral pelvic exenteration. *ANZ J Surg* 2017; **87**(7-8): 582-6.
54. Caceres A, Mourton SM, Bochner BH, et al. Extended pelvic resections for recurrent uterine and cervical cancer: out-of-the-box surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2008; **18**(5): 1139-44.
55. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**(2): Cd010449.
56. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**(4): e631-8.
57. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018; **119**(9): 1067-74.
58. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; **22**(16): 4215-24.
59. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020; **38**(33): 3841-50.
60. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(8): Cd003915.
61. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018; **36**(20): 2044-51.
62. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**(5): 437-48.

63. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; **388**(23): 2159-70.
64. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; **388**(23): 2145-58.
65. Keytruda. 15.09.2023 (accessed 20th of November 2023).
66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021; **372**: n71.
67. Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996; **60**(2): 288-91.
68. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; **75**(1): 99-102.
69. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014; **24**(5): 880-4.
70. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic Exenterations for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer: Clinical Outcomes of 40 Patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016; **26**(4): 716-21.
71. Kaur M, Joniau S, D'Hoore A, et al. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: a study of 36 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**(5): 889-96.
72. Fotopoulou C, Neumann U, Kraetschell R, et al. Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. *J Surg Oncol* 2010; **101**(6): 507-12.
73. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol* 2011; **122**(1): 14-8.
74. de Wilt JH, van Leeuwen DH, Logmans A, et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent gynaecological malignancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; **134**(2): 243-8.
75. Vigneswaran HT, Schwarzman LS, Madueke IC, et al. Morbidity and Mortality of Total Pelvic Exenteration for Malignancy in the US. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**(5): 2790-800.
76. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; **118**(1): 14-8.
77. Simultaneous pelvic exenteration and liver resection for primary rectal cancer with synchronous liver metastases: results from the PelvEx Collaborative. *Colorectal Dis* 2020; **22**(10): 1258-62.
78. Shine RJ, Glyn T, Frizelle F. Pelvic exenteration: a review of current issues/controversies. *ANZ J Surg* 2022; **92**(11): 2822-8.
79. Vizzielli G, Naik R, Dostalek L, et al. Laterally Extended Pelvic Resection for Gynaecological Malignancies: A Multicentric Experience with Out-of-the-Box Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**(2): 523-30.
80. Höckel M. Ultra-radical compartmentalized surgery in gynaecological oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006; **32**(8): 859-65.
81. Di Donato V, D'Oria O, Giannini A, et al. Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Predicts Survival in Endometrial Cancer Patients. *Gynecol Obstet Invest* 2022; **87**(3-4): 191-9.
82. Roos EJ, de Graeff A, van Eijkeren MA, Boon TA, Heintz AP. Quality of life after pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2004; **93**(3): 610-4.
83. Fernandes A, Bryan S, Kolomainen D, et al. What is life like after pelvic exenteration? The longitudinal assessment of quality of life after pelvic exenteration for recurrent/persistent gynaecological cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019; **29**(Suppl 4): A34-A.
84. Margolis B, Kim SW, Chi DS. Long-term survival after anterior pelvic exenteration and total vaginectomy for recurrent endometrial carcinoma with metastatic inguinal nodes at the time of surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2017; **19**: 39-41.
85. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From

the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023; **41**(16): 2904-10.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie des Uterus mit Adnexen ¹	9
Abbildung 2 Operatives Spektrum der Exenteration.....	25
Abbildung 3 Mikroskopische Aufnahmen eines endometrioidem Adenokarzinoms.....	26
Abbildung 4 Literatur-Recherche.....	30

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Neue FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms ²⁰	13
Tabelle 2 Molekulare und histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms ²⁰	16
Tabelle 3 Übersicht aller inkludierten Patientinnen.....	27
Tabelle 4 Ergebnisse der durchgeführten univariaten Analysen.....	28
Tabelle 5 Identifizierte Artikel.....	32

6.3. Graphikverzeichnis

Graphik 1 Anzahl der Endometriumkarzinom-Neuerkrankungen und -Sterbefälle ³	10
Graphik 2 Anzahl der altersspezifischen Endometriumkarzinom-Neuerkrankungen ³	11
Graphik 3 Überlebensanalysen der inkludierten Patientinnen.....	29

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Fix N, Classen-von Spee S, Baransi S, Luengas-Würzinger V, Rawert F, Lippert R, Mallmann P, Lampe B. Pelvic Exenteration for Recurrent Endometrial Cancer: A 15-Year Monocentric Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 26; **15**(19):4725. doi: 10.3390/cancers15194725. PMID: 37835424; PMCID: PMC10571688.