



Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Straube)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Untersuchungen zum Einfluß des Menopausenalters auf
Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von: Fabian Meisel
geb. 05. 10. 1973
in Potsdam-Babelsberg

Dekan: Prof. Dr. H. Kroemer
1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Römer
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Straube

Tag der Disputation: 19. 12. 2000

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Das Endometriumkarzinom – Eine Einführung	5
2.1 Epidemiologie	5
2.2 Ätiologie und Pathogenese	5
2.3 Histopathologie und Tumorklassifikation	6
2.4 Metastasierung	10
2.5 Symptomatik des Endometriumkarzinoms	10
2.6 Diagnostik	11
2.7 Therapie des Endometriumkarzinoms	12
2.8 Verlauf und Prognose	13
2.9 Zwei Subtypen des Endometriumkarzinoms	15
3. Material und Methoden	17
3.1 Datenerhebung	17
3.2 Datenauswahl	17
3.3 Zuordnung der Patienten	18
3.4 Statistische Auswertung der Daten	19
3.5 Labor-Methodik	21
4. Ergebnisse	24
4.1 Anamnestische Daten	24
4.2 Makroskopische Befunde	30
4.3 Histopathologische Befunde	31
4.4 Grading	33
4.5 FIGO-Klassifikationen	34
4.6 Prognosefaktoren	37
4.7 Tumormarker	47

5. Diskussion	50
5.1 Anamnestische Daten	50
5.2 Makroskopische Befunde	56
5.3 Histopathologische Befunde	56
5.4 Grading	57
5.5 FIGO-Klassifikationen	58
5.6 Prognosefaktoren	59
5.7 Tumormarker	62
5.8 Schlußfolgerungen und Ausblick	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literaturverzeichnis	70

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

Thesen

1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich zwischen 8.000 und 10.000 Neuerkrankungen an Endometriumkarzinomen, die Vorstufen nicht mitgerechnet, festgestellt. Diese Zahlen zeigen, daß es sich hierbei um das zweithäufigste Karzinom des weiblichen Genitaltrakts handelt. Andere Zahlen aus den USA belegen bei 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr, daß es sich bei dem Endometriumkarzinom um den häufigsten Tumor der Reproduktionsorgane handelt (18, 58).

Der absolute Anteil an allen bösartigen Tumoren von 5,6 % weist das Endometriumkarzinom als dritthäufigstes Malignom der Frau aus.

Die jährliche Inzidenz pro 100.000 Frauen liegt in den entwickelten Industriestaaten zwischen 17,8 in den USA und 10,5 in Finnland. Für Deutschland zeigt sich eine Inzidenz von 13,0 pro 100.000 Frauen. In Asien beziehungsweise in den Entwicklungsländern ist die Inzidenz geringer (26).

Der Häufigkeitsgipfel liegt hierbei um das 55.-60. Lebensjahr. Bei jüngeren Frauen ist die Inzidenz gering, nur etwa 2-5 % dieser Patientinnen entfallen auf diese Altersgruppe.

Die demographischen Veränderungen unserer Zeit, welche einen steigenden Anteil älterer Frauen an der Gesamtbevölkerung prognostizieren, lassen auf einen weiteren Anstieg dieser Erkrankung schließen (5, 26).

Leider ist es bis zum heutigen Tage nicht gelungen, eine zuverlässige Screening-Methode zum rechtzeitigen Erkennen eines Endometriumkarzinoms zu etablieren. Zunehmend wird die Vaginalsonographie als einfach durchzuführende und wenig belastende Untersuchung zur Beurteilung des Endometriums eingesetzt.

Auch ist die Suche nach Risikofaktoren und Subtypen des Endometriumkarzinoms zu intensivieren.

Hierzu möchte die vorliegende Studie folgenden Fragestellungen nachgehen:

Ist es möglich, die Patientinnen in verschiedene Altersklassen bezüglich des Auftretens des Karzinoms in Relation zur Menopause einzuteilen?

Welche anamnestischen, konstitutionellen, klinischen und paraklinischen Befunde können aus der Untersuchung der Patientinnen abgeleitet werden?

Bestehen Unterschiede in verschiedenen Altersstadien des Endometriumkarzinoms hinsichtlich mikroskopischer und makroskopischer Eigenschaften?

Bestehen Zusammenhänge zwischen individuellen Merkmalen der Patientinnen und der Morphologie der Karzinome?

2. Das Endometriumkarzinom – Eine Einführung

2.1. Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalkarzinom der Frau, mit steigender Inzidenz, vor allem in den industrialisierten Ländern (9, 14, 26, 58, 59). Außerdem wird ein unterschiedliches Auftreten bei einzelnen Rassen, gehäuft bei der weißen, beobachtet (14, 52, 58, 74, 75). Eine vermehrte Expression wird weiterhin bei sozioökonomisch stärkeren Schichten beschrieben (10, 75).

Dieser Tumor stellt vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters dar, mit steigendem Risiko bei zunehmendem Alter.

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (29, 35, 75). Das Endometriumkarzinom manifestiert sich zu etwa 80 % der Betroffenen in der Postmenopause, nur bei etwa 20 % wird ein Auftreten bereits prämenopausal beobachtet (9, 58).

2.2. Ätiologie und Pathogenese

Für das Endometriumkarzinom insbesondere jüngerer Patientinnen sind verschiedene Risikofaktoren gefunden worden.

Dabei handelt es sich oft um endogen-konstitutionelle Faktoren wie frühe Menarche, Nulliparität und Zyklusstörungen (14, 37, 44, 75, 90). Ganz allgemein sind fortgeschrittenes Alter und späte Menopause typisch für das Endometriumkarzinom. Adipositas, Hypertonus und Diabetes mellitus sind mit der Erkrankung oftmals assoziiert (4, 9, 10, 14, 17, 28, 37).

Des Weiteren gilt das Vorhandensein eines Uterus myomatosus als potentieller Risikofaktor für das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms. Wenngleich beide koexistieren können werden daher gemeinsame Risikofaktoren für beide angenommen (58).

Exogene Faktoren, wie langjährige Östrogeneinnahme oder die Strahlenexposition des kleinen Beckens, spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Tumorentstehung (5, 10, 27, 37, 79, 80, 82, 103).

Diskutiert wird auch der Einfluß des Stein-Leventhal-Syndroms als Risikofaktor für die Genese eines Endometriumkarzinoms (28, 58, 75).

Hypothyreose, Arthritis und das familiäre Karzinomsyndrom sind weitere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Endometriumkarzinom stehen sollen (29, 58, 75).

Als protektiver Faktor werden die Gestagene angesehen.

Bei Mangel an Gestagenen, zum Beispiel bei östrogenproduzierenden Tumoren des Ovars oder bei Anovulation, erhöht sich das Risiko für ein Endometriumkarzinom (18, 21, 30).

Ungeklärt ist, ob es ein erbliches Risiko für die Ausbildung eines solchen Karzinoms gibt. Es empfiehlt sich aber, Patientinnen mit Mamma-, Endometrium- oder kolorektalem Karzinom in der Eigen- oder Familienanamnese genauer zu überwachen, da eine Koinzidenz möglich ist (5, 12, 18, 29, 54, 58).

Das Erkrankungsrisiko senken eine hohe Parität, Einnahme kombinierter (gestagenbetonter) Kontrazeptiva, aber auch langjähriger Nikotingenuß (2, 10, 37).

2.3 Histopathologie und Tumorklassifikationen

Das typische Endometriumkarzinom ist während seines Entstehens auf die Schleimhautschicht begrenzt und weist dann ein exophytisches oder endophytisches Wachstum auf. Die Übergänge zwischen beiden Formen sind fließend. Insgesamt kann bei der Tumorentstehung von einem oberflächlichen Wachstum über eine lange Zeit ausgegangen werden. Die weitaus häufigste Tumorlokalisation ist der Fundus uteri. Weitere mögliche Entstehungsorte sind der Tubenwinkel sowie Isthmus und Korpus des Uterus. In manchen Fällen kann bei fortgeschrittenem oder stark exophytem Wachstum der Entstehungsort nicht mehr lokalisiert werden.

Der Genese eines Tumors geht die Bildung von Präkanzerosen voraus (5, 9, 54, 80). Darunter versteht man Proliferationsstörungen des Endometriums, welche ein autonomes Wachstum auszeichnen.

Hierbei handelt es sich um Vorstadien eines späteren Karzinoms, wozu die adenomatöse Hyperplasie zählt. Sie wird in die Grade I bis III unterteilt, wobei Grad III als Carcinoma in situ aufzufassen ist. Der Häufigkeitsgipfel der adenomatösen Hyperplasie liegt in etwa ein Jahrzehnt vor dem des Endometriumkarzinoms. Das Entartungsrisiko der adenomatösen Hyperplasie liegt zwischen 6-12 % für die Grade I/II und 50 % für Grad III (5, 34, 54, 80, 82).

Nicht als Präkanzerose zu verstehen ist die glandulär-zystische Hyperplasie als hormonell hervorgerufene Zellteilungsstörung. Sie entartet in der Regel nur in geringerem Ausmaß, etwa zu 1,5-4 % (82).

Histologisch gesehen handelt es sich bei den meisten Karzinomen um Adenokarzinome, ihre Häufigkeit beträgt etwa 60 % (5, 11, 35, 55, 63, 71, 79, 80). Darunter werden verschiedene Untertypen subsumiert, die sich in Häufigkeit und Prognose unterscheiden.

Alle Karzinome werden nach ihrem Differenzierungsgrad eingeteilt:

- G 1 – gut differenzierter Tumor
- G 2 – mäßig differenzierter Tumor
- G 3 – schlecht differenzierter Tumor

Weitere Subtypen des Endometriumkarzinoms sind das klarzellige, das serös-papilläre und das undifferenzierte Karzinom. Sehr selten werden auch Plattenepithelkarzinome und Adenokankroide beobachtet.

Die heutige gültige Nomenklatur umfaßt folgende Subtypen des Endometriumkarzinoms:

<u>Histologischer Typ</u>	<u>Differenzierungsgrad</u>
endometrioides Adenokarzinom	
- glanduläres	G 1
- glandulär-papilläres	G 2
- sekretorisches	G 1
- solides	G 3
- Adenokankroid	G 1
- adenosquamöses Karzinom	G 2 / G 3
mukoepidermoides Adenokarzinom	G 2 / G 3
muzinöses Adenokarzinom	G 1 / G 2
klarzelliges Adenokarzinom	G 2 / G 3
serös-papilläres Adenokarzinom	G 1 / G 2 / G 3
Plattenepithelkarzinom	G 2 / G 3
undifferenziertes Karzinom	G 3

Ein weiterer histopathologischer Befund spielt für die Beurteilung des Karzinoms eine große Rolle: das Auftreten von Hyperplasien, den Vorstufen des Karzinoms.

Es werden zwei Gruppen unterschieden, diejenigen mit oder ohne Vorhandensein einer Hyperplasie.

Das Augenmerk wird hierbei auf den nichtneoplastischen Anteil des Endometriums gelegt. In den letzten Jahren wurde bei Patientinnen mit nachgewiesener Hyperplasie eine deutliche Verringerung der Überlebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe registriert (21).

In den nach TNM-Kategorien (Tumor, Nodus, Metastase) und den von der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) 1988 verabschiedeten Richtlinien bzw. festgelegten Einteilungen wird das Endometriumkarzinom in folgende Stadien eingeteilt:

<u>FIGO</u>	<u>TNM</u>	
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T 1	Tumor begrenzt auf Korpus
I a	T 1 a	Tumor begrenzt auf Endometrium
I b	T 1 b	Tumorinvasion $\leq \frac{1}{2}$ des Myometriums
I c	T 1 c	Tumorinvasion $> \frac{1}{2}$ des Myometriums
II	T 2	Tumorausbreitung auf Zervix
II a	T 2 a	Beteiligung der Zervixschleimhaut
II b	T 2 b	Infiltration des Zervixstromas
III	T 3 und/oder N 1	lokale Ausbreitung über Uterusgrenzen hinaus und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
III a	T 3 a	Tumorinfiltration in Serosa/Adnexe/Para- metrien oder positive Peritonealzytologie
III b	T 3 b	Befall der Vagina
III c	N 1	regionäre Lymphknotenmetastasen
IV a	T 4	Blasen-/Rektumschleimhaut infiltriert
IV b	M 1	Fernmetastasen
	N x	unklarer Lymphknotenstatus
	N 0	keine Lymphknotenmetastasen
	N 1	regionäre Lymphknotenmetastasen (pelvin, paraaortal)

In der neuen Klassifikation nach FIGO werden erstmalig prognostisch signifikante histologische und zytologische Parameter der intra- und postoperativen Klassifikation eingesetzt, was sich als Vorteil gegenüber der alten präoperativen Einteilung erwiesen hat (60, 68, 70, 79, 83). Davon betroffen ist zum Beispiel das Stadium I, hier entfällt die Differenzierung nach der Sondenlänge zur Beurteilung der Myometriuminfiltration. Ebenfalls neu ist die Berücksichtigung von Lymphknotenbefall und Peritonealzytologie in Stadium III.

2.4 Metastasierung

Das Auftreten und der Charakter der Metastasierung eines Endometriumkarzinoms wird im wesentlichen durch die Myometrium-infiltrationstiefe, dem histologischen Tumortyp, die Lokalisation des Tumors und den Differenzierungsgrad bestimmt (11, 35, 36, 49).

Man unterscheidet folgende Möglichkeiten der Tumorausbreitung:

1. kontinuierliche Ausbreitung:

hochsitzendes Karzinom: intrakanalikulär in Tuben und Ovarien; Parametrien; Implantationsmetastasen in die Bauchhöhle

tiefsitzendes Karzinom: intrakanalikulär in Zervix, dann lymphogene Ausbreitung; Implantationsmetastasen am Scheidengrund

2. diskontinuierliche Ausbreitung:

2.1 lymphogene Metastasierung:

hochsitzendes Karzinom: über Lymphbahnen der Mesosalpinx und Parametrien zu paraaortalen und lumbalen Lymphknoten und den Ovarien bzw. zu inguinalen Lymphknoten

tiefsitzendes Karzinom: in pelvine Lymphknoten über parametrane Lymphbahnen

2.2 hämatogene Metastasierung: über Vena cava inferior in Lunge, Leber, Skelett, Gehirn, Niere

2.5 Symptomatik des Endometriumkarzinoms

Die typische Ersterscheinung des Endometriumkarzinoms stellt in etwa 90 % der Fälle die uterine Blutung dar (5, 12, 25, 33).

Sie wird im Gegensatz zum Zervixkarzinom als Erstsymptom der Erkrankung gewertet. Zu diesem Zeitpunkt ist die Mehrzahl der Tumoren noch auf das Endometrium beschränkt.

Bei geschlechtsreifen Frauen äußert sich die Blutung als Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Metrorrhagie oder Zusatzblutung.

Bei Frauen, die sich bereits in der Postmenopause befinden, imponiert die Blutung als Postmenopausenblutung (5, 74).

Aber auch eitriger Ausfluß als Zeichen einer Infektion des Tumorgewebes (oft auch in Form einer Pyometra auftretend), Unterbauchbeschwerden (Uteruskontraktionen, Kompression oder Infiltration der Umgebung) sowie Gewichtsverlust oder Anämie werden als Symptome beobachtet. Sie zählen im Gegensatz zur Blutung zu den Spätsymptomen (5, 25).

2.6 Diagnostik

Jede postmenopausale bzw. atypische Blutung ist karzinomverdächtig und muß abgeklärt werden. Wenig Aussagekraft bezüglich des Aufdeckens eines Endometriumkarzinoms besitzen einfache diagnostische Verfahren wie Inspektion und Palpation. Beweisend für das Vorliegen eines Karzinoms ist der histologische Nachweis im Zuge einer fraktionierten Abrasio (7). Als sinnvolle Ergänzung sollte immer eine Hysteroskopie vorangestellt werden, da sie die direkte makroskopische Beurteilung des Endometriums und die Lokalisation eventueller Neoplasien durch den Untersucher gestattet. Außerdem kann hiermit erstmalig eine Aussage zum Stadium getroffen und zusätzlich zwischen Stadium I und II durch die Überprüfung eines Zervixbefalls unterschieden werden (7).

Alternative Verfahren zur fraktionierten Abrasio, wie die Saug- oder Strickkürettage, gelten als fehlerbehaftet.

Eine weitere Untersuchungsmethode zur Feststellung eines Endometrium-Karzinoms stellt die endovaginale Sonographie dar. Sie ist in der Lage, frühzeitig pathologische Veränderungen aufzudecken (37, 47, 58). Sie ist vor allem als Screening-Methode in der ambulanten Praxis von Vorteil (2, 87). Als Kriterium gelten hier Inhomogenitäten der Binnenstrukturen sowie die doppelte Endometriumdicke. Hier gilt ein Grenzwert von 5 mm (doppelte Endometriumdicke), oberhalb dessen der Verdacht auf ein Karzinom besteht (34, 74, 87). Verfeinerte Verfahren stellen die Farbdopplersonographie und die 3D-Sonographie dar.

Zur kompletten präoperativen Untersuchung gehören weiterhin Zystoskopie, Rektoskopie, intravenöses Urogramm, Röntgenaufnahme des Thorax, Oberbauchsonographie, und eventuell CT oder MRT (2, 25).

Einen weiteren wichtigen Schritt der Diagnostik stellt die intraoperative Schnellschnittdiagnostik dar (5, 58, 79). Farb-, Struktur- und Konsistenzabweichungen myoinvasiver Tumoranteile sind Grundlage der makroskopischen Abschätzung der Invasionstiefe. Sie ist weiterhin Bestandteil der Differentialdiagnose zervikaler Tumormanifestationen. Intraoperativ entnommenes Gewebe wird unfixiert geschnitten, mit HE (Hämalaun-Eosin) gefärbt und sofort beurteilt. Der histologische Befund liegt nach ca. 5 Minuten vor. Das Ergebnis beeinflusst das weitere operative Vorgehen und erleichtert die Entscheidung der Durchführung einer pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenentfernung (2). Eine Feindifferenzierung des tumorösen Gewebes ist mit diesem Verfahren nicht möglich. Dies bleibt der weiteren pathologischen Diagnostik vorbehalten.

2.7 Therapie des Endometriumkarzinoms

In der Mehrzahl der Fälle wird dank verbesserter Anästhesie- und Operationsmethoden ein operatives Vorgehen gewählt. Die Heilungsaussichten sind um 10-20 % höher als bei ausschließlicher Bestrahlung.

Im Stadium I wird in low-risk-Fällen die einfache Hysterektomie (totale abdominale Hysterektomie) mit Adnexen durchgeführt.

Bei high-risk-Fällen kommt die einfache Hysterektomie mit Adnexen und pelviner, ggf. paraaortaler Lymphonodektomie zur Anwendung.

Bei Tumoren im Stadium II wird operativ eine Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie unter Mitnahme einer Scheidenmanschette und in jedem Fall die lokale Lymphonodektomie gewählt. Hinzu kommt bei schlecht differenziertem Karzinom und tief infiltrierendem Karzinom (ab I c) die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten.

Im Stadium III werden die Patienten chirurgisch wie in Stadium II, kombiniert mit Strahlen- oder Chemotherapie, versorgt. Bei Inoperabilität wird nur bestrahlt.

Patientinnen im Stadium IV sind in ihrer Behandlung dem metastatischen Geschehen unterworfen. Eine Explorativlaparotomie und Nachbestrahlung sind Therapieansätze in diesem Stadium. Wenn Fernmetastasen vorhanden sind, besonders in der Lunge, ist gegebenenfalls eine Hormon- bzw. Chemotherapie hilfreich.

Die perkutane Bestrahlung wird entweder kurativ bei zurückgebliebenen Tumorresten (Dosis 50-60 Gy) oder prophylaktisch (Dosis 45-50 Gy) durchgeführt.

Die primäre Strahlentherapie ist heute nur noch bei allgemeiner klinischer oder lokaler Inoperabilität in Betracht zu ziehen. Sie erfolgt entweder in Form einer kombinierten Kontakt- und Perkutanbestrahlung oder als reine Perkutanbestrahlung.

Weitere Möglichkeiten der Behandlung stellen die Hormongabe (hochdosierte Gestagen Therapie) und die Chemotherapie dar. Sie sind Problemfällen vorbehalten, und zu einem großen Teil auch noch im Experimentalstadium. Bisherige Ergebnisse sind nicht überzeugend.

2.8 Verlauf und Prognose

Etwa drei Viertel aller Endometriumkarzinome werden im Stadium I diagnostiziert (47, 54). Allerdings wird die Prognose auch von anderen Faktoren wie Tumoreigenschaften und individuellen Merkmalen der Patientinnen beeinflusst.

Von verschiedenen Autoren (5, 37, 54, 58, 80) wurden folgende Merkmale als Risikofaktoren eingestuft:

Alter, Alter zum Zeitpunkt der Menopause, Tumor-Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe des Myometriums, Tumorstadium, histologischer Tumortyp, Lymphknotenmetastasierung.

Einfluß sollen weiterhin auch der Rezeptorstatus (20, 30, 62, 104), die Peritonealzytologie (60) sowie der Lymphgefäßeinbruch besitzen (102).

Die 5-Jahresüberlebensrate wird heute mit 75-90 % in Stadium I, 50-65 % in Stadium II und 20-40 % in Stadium III angegeben.

Unter dem Aspekt des Grading wird die 5-Jahresüberlebensrate mit 85-90 % bei gut differenzierten Karzinomen und 20-45 % bei mäßig bis schlecht differenzierten Karzinomen angegeben (54, 64, 82).

Ebenso wird eine Abnahme der mittleren 5-Jahresüberlebensrate mit zunehmender Myometriuminfiltrationstiefe von 80-90 % bei flacher, bis auf 20-30 % bei tiefer Infiltration, beobachtet (5, 86).

70 % der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung auf. Dabei handelt es sich in 50 % der Fälle um lokale Rezidive, in 25 % um Fernmetastasen und in 25 % um Lokalrezidive mit gleichzeitigen Fernmetastasen. Die Prognose verschlechtert sich zunehmend mit kleiner werdendem rezidivfreien Intervall (5). Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors stellen die wichtigsten Faktoren für die Rezidiventstehung dar (1, 102).

Laut Mayr et al. (64) korreliert der Zervixbefall mit der Bildung des Lokalrezidivs; der Differenzierungsgrad, histologische Tumortyp und Lymphgefäßeinbruch mit der abdominellen und Fernmetastasierung. Von Einfluß ist auch die vorangegangene Therapie, da sich das Lokalrezidiv bei nicht exstirpierter Gebärmutter in selbiger, ansonsten aber am Scheidenstumpf befindet (25).

Entscheidend für die Planung einer Rezidivtherapie sind neben dem Alter auch der Allgemeinzustand sowie die erfolgte Ersttherapie. Zu erwägen sind die Erstoperation oder die sekundäre Bestrahlung nach Primärbestrahlung. Bei bereits erfolgter Erstoperation kommt eine zweite Operation oder eine Bestrahlung in Betracht. Gut differenzierte und progesteronrezeptorpositive Rezidive und Fernmetastasen sind sensibel für eine Gestagentherapie nach erfolgter operativer oder radiologischer Behandlung.

2.9 Zwei Subtypen des Endometriumkarzinoms

In letzter Zeit sind immer wieder Studien und Betrachtungen zur Hormonabhängigkeit des Endometriumkarzinoms durchgeführt worden (9, 21, 27, 58, 72, 79). Hierbei wird von zwei grundlegend verschiedenen Entitäten ausgegangen (siehe Tabelle I):

Als Typ I-Endometriumkarzinom wird das mit einem Hyperöstrogenismus bzw. mit einem verstärkten Auftreten von Östrogen verbundene Endometriumkarzinom angesehen.

Prädisponiert sind Frauen mit den klassischen Risikofaktoren Adipositas, Hypertonus, Anovulation, Nulliparität, Hyperinsulinismus oder exogener Zufuhr von Östrogenen.

Das Karzinom entwickelt sich bei diesem Typ bevorzugt über hyperplastische Veränderungen des Endometriums, was zur Erhöhung des tumorösen Risikos führt (9, 21, 27, 58, 72, 79).

Aufgrund der guten Differenzierung der Karzinome (fast ausschließlich als G 1 und G 2 differenziert) und der frühen Diagnosestellung ist die Prognose ausgezeichnet (9, 27, 58, 72, 79). Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind häufig ausgeprägt. Auf Gestagentherapie sprechen sie gut an.

Typ II des Endometriumkarzinoms ist nicht mit Östrogenen assoziiert, es wird als de-novo-Karzinom bezeichnet.

Es entsteht bevorzugt aus atrophem Endometrium älterer Frauen, welche sich in der späten Postmenopause oder im Senium befinden (9, 27, 58, 72). Im Gegensatz zu Typ I weisen sie keine bekannten Risikofaktoren auf. Die Mehrzahl dieser Karzinome sind undifferenziert (G 3) oder vom serösen oder klarzelligen Typ. Sie weisen oft eine tiefe myometriale Infiltration auf. Metastasierungen, vor allem in die pelvinen Lymphknoten, werden vermehrt beobachtet. Die bei Typ I so oft beobachtete Expression von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren wird bei Typ II nur selten bestätigt. Die Prognose ist schlecht. Endokrine Therapieversuche scheitern häufig (9, 17, 21, 27, 58).

Tabelle I: Charakteristische Eigenschaften von Typ I und Typ II des Endometriumkarzinoms. Angaben nach Emons et al. (27).

Einflußfaktor	Typ I	Typ II
Menstruation	anovulatorische Zyklen	normal
Fertilität	vermindert/Infertilität	normal
Menopause	spät, oft nach dem 50. Lebensjahr	frühzeitig, oft vor dem 50. Lebensjahr
Erkrankungsalter	perimenopausal	späte Menopause/Senium
Endometrium	hyperplastisch	atroph
Myometrium	Myome, Adenomyosis	unverändert
Adipositas	häufig	selten
Hypertonus	häufig	selten
Diabetes mellitus	häufig	selten
Hyperlipidämie	häufig	selten
Symptombdauer	lang	kurz
Tumorgrading	G 1, G 2 (80 %)	G 3
Histologie	Adenokarzinom	oft seröse, klarzellige oder undifferenzierte Karzinome
myometriale Infiltration	gering	tief
Metastasierung	selten	häufig
Progesteronrezeptor	häufig	gering ausgeprägt/fehlend
Prognose	gut	schlecht

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankheitsverläufe von 254 an Endometriumkarzinom erkrankten Frauen untersucht, die im Zeitraum von 1991 bis 1997 an der Frauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald aufgenommen und therapiert wurden.

Für diese Arbeit erfolgte die Auswahl der Patientinnen anhand des Krebsregisterbuches, ergänzt durch Auswertung der Operationsbücher.

Aus den Krankengeschichten wurden mittels eines Erhebungsbogens die Daten gesammelt und anschließend einer statistischen Auswertung zugeführt.

Für die histologischen Befunde wurde auf Originalberichte des Instituts für Pathologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität zurückgegriffen.

3.2 Datenauswahl

Die für die vorliegende Untersuchung benötigten Daten konnten aus den Krankenakten gewonnen werden. Grundlage war die Anamnese und die klinische Untersuchung zu Beginn der stationären Aufnahme.

Eine Nachuntersuchung zur Feststellung von Überlebensraten oder Rezidiven wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen.

Im einzelnen wurden erfaßt:

1. Anamnestische Daten:

Alter, gynäkologische Anamnese, Eigenanamnese

2. Konstitutionelle Daten:

Größe, Gewicht

3. Klinische und paraklinische Daten:

Adipositas, Hypertonus, Diabetes mellitus, Symptomatik des Karzinoms, Hormonrezeptorstatus

4. Makroskopische und mikroskopische Daten:

Uterussondenlänge

Lokalisation und Wachstum des Tumors

Tumorstadium und Differenzierungsgrad

Myometrium- und Lymphknoteninfiltration

histologischer Tumortyp

5. Tumormarker

CEA, CA 125, p53

Die Unterteilung der Tumorstadien beruht auf der neuen Klassifikation der FIGO aus dem Jahre 1988.

Die Ermittlung des body-mass-Index (BMI) erfolgte zur Objektivierung einer eventuell vorliegenden Adipositas nach folgender Formel:

$$\text{body-mass-Index} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$$

Ein BMI >25 wurde als Adipositas gewertet.

Zur histologischen Auswertung fand die von Schmidt-Matthiesen (86) vorgeschlagene Nomenklatur Berücksichtigung.

Die Häufigkeit der vorliegenden erhobenen Werte schwankt von Merkmal zu Merkmal, da zum einen nicht alle Patientinnen gleich behandelt wurden, andererseits gerade klinische- oder Laborparameter nicht bei jeder Patientin bestimmt wurden.

3.3 Zuordnung der Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurde die Gesamtheit aller Patientinnen in zwei Untergruppen eingeteilt.

Zu Gruppe bzw. Typ I wurden alle Patientinnen gezählt, die einen prämenopausalen Status aufwiesen, bzw. der Eintritt der Menopause weniger als 10 Jahre zurücklag. Dieser Typ des Endometriumkarzinoms berücksichtigt also jüngere Patientinnen mit einem perimenopausal gelegenen Erkrankungsalter. Insgesamt konnten dieser Gruppe 84 Fälle zugeordnet werden.

In Gruppe bzw. Typ II wurden diejenigen Patientinnen eingeteilt, deren Eintritt der Menopause mehr als 10 Jahre zurücklag. Bei diesem Typ werden somit ältere Patientinnen mit einem Erkrankungsalter lange nach Eintritt der Menopause bzw. im Senium erfaßt. Für diese Untergruppe konnten 130 Fälle erfaßt werden.

Leider sind Angaben oder Untersuchungsbefunde nicht immer vollständig, ebenso konnte im experimentellen Teil immer nur eine Auswahl von Patientinnen berücksichtigt werden, so daß es bei der Darstellung der Fallzahlen gelegentlich zu geringeren Angaben kommen kann.

3.4 Statistische Auswertung der Daten

Alle Daten wurden zunächst in einer Tabelle (Microsoft Excel) zusammengestellt, und anschließend mit dem Statistikpaket SASTM der Firma SAS Inc., Cary, USA ausgewertet.

Handelte es sich um numerische Daten, so konnte eine deskriptive Statistik zur Berechnung von Mittelwerten vorgenommen werden.

Die Suche nach bestehenden Korrelationen erfolgte mittels Crosstabs in SAS.

Unterschiede in den Häufigkeiten erhobener Befunde bzw. Parameter wurden mittels des χ^2 -Test geprüft. Das Signifikanzniveau wurde in allen Fällen auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ festgelegt.

Zur Feststellung des relativen Risikos beim Vergleich der Gruppen wurden die vorkommenden Häufigkeiten mittels logistischer Regression berechnet. Die ODDS-Ratio wurde dann zur Beurteilung für den Einfluß von bestehenden Risikofaktoren auf das Krankheitsgeschehen angewendet. Das Risiko der Erkrankung infolge der Exposition auf einen Risikofaktor im Vergleich gegenüber Gesunden (oder anderen Vergleichsgruppen) kann aus einer Vierfeldertafel wie folgt errechnet werden (88):

	Kranke	Gesunde
exponiert	N ₁	N ₂
nicht exponiert	N ₃	N ₄

N = Anzahl der Patienten

$$ODDS_{exp} = \frac{Kranke_{exp}}{Gesunde_{exp}} = \frac{N_1}{N_2}$$

$$ODDS_{n\ exp} = \frac{Kranke_{n\ exp}}{Gesunde_{n\ exp}} = \frac{N_3}{N_4}$$

$$ODDS\text{-ratio: } OR = \frac{ODDS_{exp}}{ODDS_{n\ exp}} = \frac{N_1 \times N_4}{N_2 \times N_3}$$

Wurden mehrere Risikofaktoren in die Berechnung einbezogen bzw. dichotome (Faktor vorhanden/nicht vorhanden) mit kontinuierlichen (quantitativen) Parametern verrechnet, so lag die logistische Regressionsgleichung zugrunde:

Der Wert für die ODDS ist $P/(1-P)$, wobei P für *probability* steht. Die Gleichung lautet:

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots,$$

wobei die x-Variablen die Expositions-(Risiko-)Faktoren und b ihre Koeffizienten darstellen.

Als signifikanter Einfluß wird gewertet, wenn die ODDS-Ratio ein 95%-Konfidenzintervall aufweist, das nicht den Wert 1 einschließt, d.h. denjenigen Wert, bei dem das Risiko für exponierte und nichtexponierte genau gleich groß ist.

3.5 Labor-Methodik

Hormonrezeptoren

Die Beurteilung des Rezeptorstatus erfolgte im Pathologischen Institut der Ernst-Moritz-Arndt-Universität. Verwendet wurde ein Reagenzkit der Firma Abbott. Antikörper binden an die jeweiligen Rezeptoren des Nativmaterials, anschließend wird das Präparat angefärbt. Dieser immunocytochemische Test stellt das Produkt aus der Färbeintensität des Gewebes und dem Prozentsatz der rezeptorpositiven Zellen dar.

Anschließend wurden die Befunde wie folgt klassifiziert:

0 = kein Rezeptornachweis

1 = mäßiger/schwacher Rezeptornachweis

2 = starker Rezeptornachweis

Immunologische Verfahren: p53

Die Bestimmung des Tumormarkers p53 erfolgte im Labor der Frauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität¹. Es wurde ein ELISA-Assay der Firma Dianova GmbH, Hamburg, verwendet. p53-Autoantikörper werden in diesem Test an rekombinantes p53 gebunden. Hochgradig gereinigtes p53 des Wildtyps ist an Mikrotiterplatten gebunden, der Nachweis erfolgt über ein peroxidase-konjugiertes anti-human IgG. Die Peroxidase katalysiert die Oxidation des Substrates Tetramethylbenzidin, welche als Ergebnis eine kolorimetrische Aktivitätsmessung bei 450 nm ermöglicht.

Arbeitsablauf:

1. Serumproben 1:100 mit Dilutionspuffer verdünnen
2. In Mikrotiterplatten 100 µl verdünntes Serum bzw. Kalibrator pipettieren
3. 60 min bei Raumtemperatur inkubieren, fünfmal mit Puffer waschen
4. je 100 µl Detektor-Antikörperlösung hinzufügen, 60 min. inkubieren
5. je 100 µl Substratlösung (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) hinzufügen, 30 min. inkubieren

¹ Dank für die Durchführung der Extinktionsmessungen gebührt der MTLA Frau Loh, Universitätsfrauenklinik Greifswald.

6. Zugabe von 50 µl Stopplösung (2N HCl)
7. Absorptionsmessung bei 450 nm.

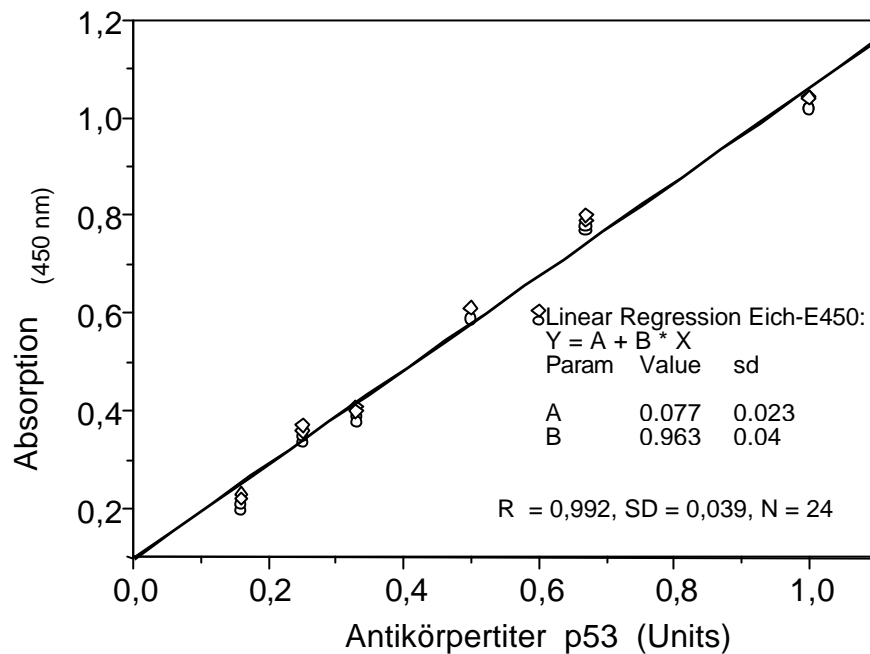


Abb. 1: Eichkurve zur Messung des p53-Antikörpertiters mittels der im Text beschriebenen Methodik

Zur Interpretation der Resultate wurde jeweils ein cut-off-Wert (hier bei 0,17) bestimmt. Dieser wird durch Multiplikation des Absorptionswerts mit einem chargenspezifischen Faktor bestimmt. Hiernach lassen sich die Werte wie folgt einteilen:

Negative Proben haben eine Absorption kleiner/gleich des cut-offs, positive Proben haben eine über dem cut-off liegende Absorption. Kritische Proben liegen in einem Bereich zwischen cut-off + 20%.

Die Quantifizierung des Antikörper-Titers wurde mit Hilfe einer Kalibrationskurve geeicht. Diese ist in Abb. 1 dargestellt.

Immunologische Verfahren: CEA

Die Bestimmung des Tumormarkers Carcinoembryonales Antigen (CEA) erfolgte im Institut für Klinische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität. Verwendung fand ein In-vitro-Test (LIAISON Byk-Sangtec Diagnostica, Dietzenbach). Dies ist ein immunoluminometrischer Assay mit hochspezifischen monoklonalen Antikörpern. Dieser Test arbeitet nach dem Sandwichprinzip; mittels einer induzierten Chemilumineszenzreaktion werden die CEA-Testergebnisse erzeugt.

Das gemessene Lichtsignal ist direkt proportional zum Testwert der Probe. Der Meßbereich beträgt 0,2-1000 ng/ml. Als Grenzwert für den Normalbereich wurde für das CEA Konzentrationen <6 ng/ml angenommen.

Immunologische Verfahren: CA125

Die Bestimmung dieses Tumormarkers erfolgte ebenfalls im Institut für Klinische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität. Auch dieser Tumormarker wurde mit Hilfe der Chemolumineszenz auf der Basis eines immunometrischen Assays bestimmt (Immulate OM-MA, EURO/DPC, Gwynedd, UK).

Der Meßbereich dieses Tests beträgt 0,2-500 U/ml. Der Grenzwert der verwendeten Messungen wurde mit >35 U/ml festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Anamnestische Daten

4.1.1 Alter

Von den 254 Patientinnen konnten 214 mit ausreichenden Daten ausgewertet werden. Die charakteristischen Unterschiede zwischen Typ I und Typ II sind aus der Tabelle II ersichtlich. Deutlich wird, daß Typ I ein Karzinom jüngerer, dagegen Typ II eines älterer Frauen ist.

Tab. II: Alterscharakteristika der untersuchten Patientinnen in: Gesamtgruppe, Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom

	Alle Patientinnen	Typ I	Typ II
Anzahl	214	84	130
Durchschnittsalter (J)	66,0	56,5	72,1
Altersbereich (J)	35 – 93	35 – 70	56 – 93
Median (J)	65	57	70
≤ 60 Jahre	55 (25,9 %)	62 (73,8 %)	7 (5,4 %)
> 60 Jahre	159 (74,1 %)	22 (26,2 %)	123 (94,6 %) *

*Der Unterschied der Verteilung des Alters unter und über 60 Jahre ergibt im χ^2 -Test einen signifikanten Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$

Die besondere Altersverteilung wird durch das Histogramm in Abbildung 2 veranschaulicht.

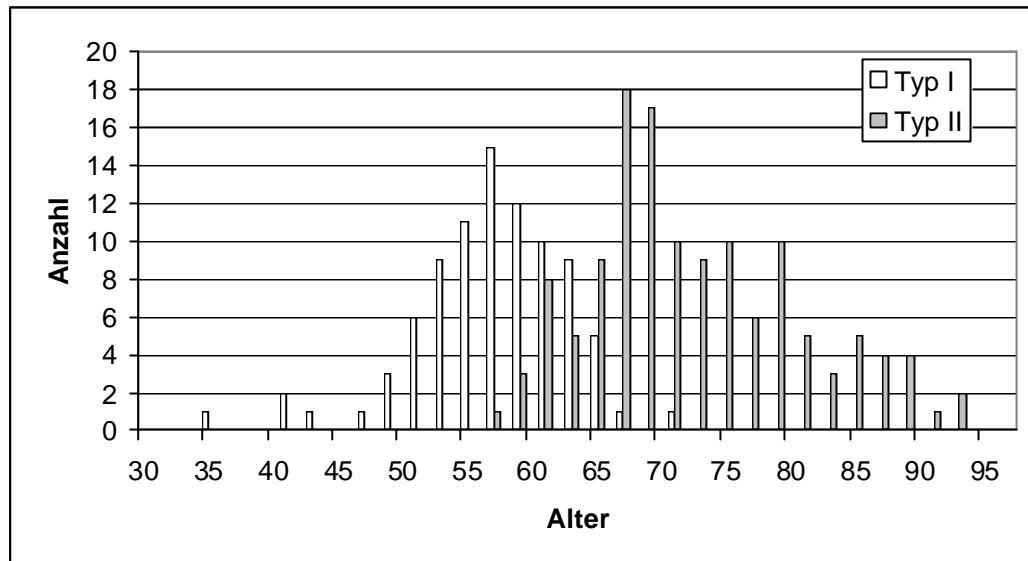


Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen beim Typ I und Typ II des Endometriumkarzinoms (Einteilung vgl. Abschn. 3.3, S. 18)

4.1.2 Gynäkologische Anamnese

Anamnestische Daten zur Menopause sind in Tabelle III zusammengestellt. Auch hier werden die Unterschiede zwischen Typ I- und Typ II-Karzinomen deutlich:

Tab. III: Verteilung der Patientinnen in Bezug auf die Menopause in der Gesamtgruppe und bei Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinomen (absolute Anzahl und relative Häufigkeit)

	Alle Patientinnen	Typ I	Typ II
Anzahl	214	84	130
prämenopausal	18	18 (21,4 %)	-
postmenopausal	196	66 (78,6 %)	130 (100,0 %)
Eintritt der Menopause vor Jahren *			
im Mittel	16,5	5,4**	22,1
Zeitspanne		1-10	11-47

*bei Aufnahme in die Klinik

**für bereits postmenopausale Frauen

Das mittlere Lebensalter bei Eintritt in die Menopause war in beiden Gruppen identisch (53,3 Jahre bei Typ I bzw. II).

Hinsichtlich der Parität ließ sich anamnestisch kein Unterschied zwischen Typ I- und Typ II-Patientinnen feststellen. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

Tab. IV: Verteilung der Patientinnen nach ihren Paritäten:
Gesamtgruppe, Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom

	Alle Patientinnen	Typ I	Typ II
Anzahl	214	84	130
Parität	2,00 ± 1,52	1,94 ± 1,52	2,03 ± 1,52
Spannweite	0 – 8	0 – 7	0 – 8
Nulliparae	34 (15,9 %)	12 (14,3 %)	22 (16,9 %)
ein Kind	52 (24,3 %)	24 (28,6 %)	28 (21,5 %)
> ein Kind	128 (59,8 %)	48 (57,1 %)	80 (61,6 %)

4.1.3 Konstitutionelle Faktoren

Die konstitutionellen Merkmale der Patientinnen, auch die der Gruppen Typ I und Typ II sind in Tabelle V zusammengefaßt. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Typen des Endometriumkarzinoms festgestellt werden.

Tab. V: Verteilung der konstitutionellen Faktoren unter den Patientinnen in der Gesamtgruppe und bei Typ I und Typ II-Endometriumkarzinomen

	Alle Patientinnen	Typ I	Typ II
Größe in cm	161,8 ± 6,74	163,6 ± 6,95	160,6 ± 6,31
Gewicht in kg	77,3 ± 16,09	78,9 ± 17,18	76,1 ± 15,14
body-mass-Index	29,64 ± 6,13	29,63 ± 6,85	29,64 ± 5,35
Broca-Index	55,6 ± 6,04	57,2 ± 6,95	54,4 ± 5,59

Die logistische Regressionsrechnung zeigt, daß die Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Patientinnen mit höherem Menopausenalter (über 10 Jahre) zu gehören, mit höherem Körpergewicht bzw. niedrigerem BMI signifikant zunimmt ($p < 0,01$). Die Ergebnisse der Berechnung lauten:

Variable	Odds-Ratio	p=	untere 95 %- Konfidenzgrenze	obere 95 %- Konfidenzgrenze
Gewicht	1,28	0,026	1,02	1,61
Broca-Index	0,70	0,007	0,54	0,91
BMI	0,51	0,020	0,28	0,93

4.1.4 Begleiterkrankungen

Die typischen Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonus und Diabetes mellitus waren bei der Mehrheit aller Patientinnen gehäuft zu finden.

In Tabelle VI sind die wichtigsten Begleiterkrankungen für beide Typen des Endometriumkarzinoms gegenübergestellt. Geringfügige Unterschiede der Häufigkeiten sind meistens nicht signifikant.

Tab. VI: Verteilung von Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen des Endometriumkarzinoms: Gesamtgruppe, Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom

	Alle Patientinnen	Typ I	Typ II
Adipositas	150 (70,1 %)	58 (69,0 %)	92 (71,9 %)
Hypertonus	94 (43,7 %)	40 (47,6 %)	54 (41,5 %)
Diabetes mellitus	60 (27,9 %)	20 (23,8 %)	40 (30,8 %)
Adipositas + Hypertonus	75 (35,0 %)	37 (44,0 %)	38 (29,2 %)
Adipositas + Diabetes	43 (20,1 %)	17 (20,2 %)	26 (20,0 %)
Hypertonus + Diabetes	39 (18,2 %)	17 (20,2 %)	22 (16,9 %)
Adipositas + Hypertonus + Diabetes	31 (13,6 %)	16 (19,0 %)	13 (10,0 %)

Eine Ausnahme bilden die Patientinnen, bei denen ein Diabetes mellitus vorliegt und gleichzeitig ein Bluthochdruck. Hier sind Erkrankte mit Typ I des Karzinoms deutlich häufiger betroffen.

Das gleichzeitige Auftreten der drei Risikofaktoren und/oder der Begleiterkrankungen Adipositas/Hypertonus und Diabetes zeigt keine hervorstechenden Unterschiede. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, daß alle genannten Begleitfaktoren bei den hier untersuchten

Patientinnen häufiger vertreten sind, als es in einer vergleichbaren gesunden Population der Fall ist.

In Abb. 3 wird die Verteilung der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren in den beiden Gruppen graphisch dargestellt.

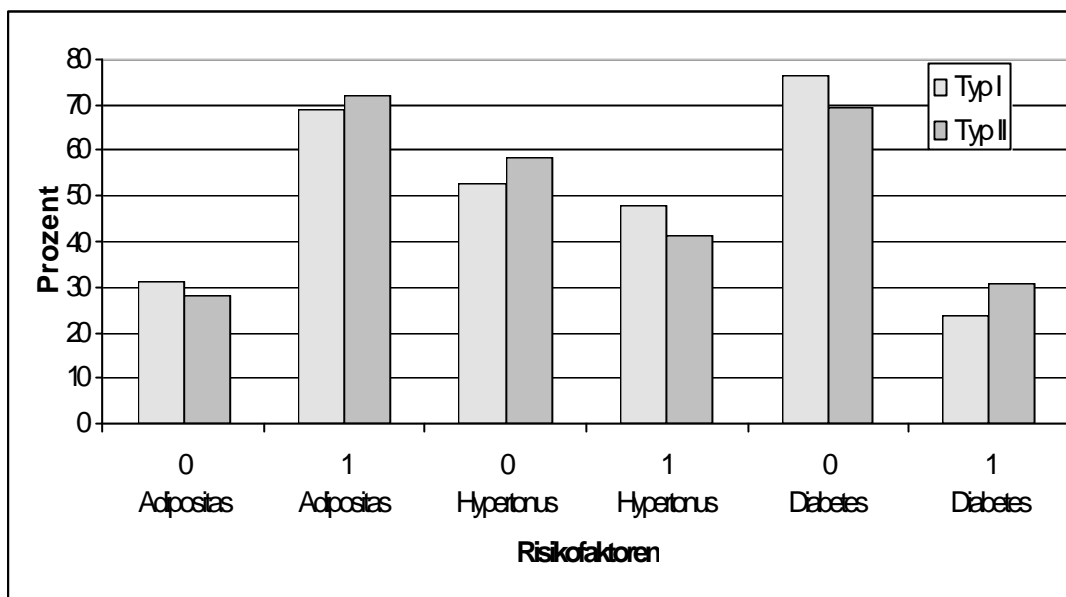


Abb. 3: Verteilung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen des Endometriumkarzinoms.
Die Codierungen 0 und 1 bedeuten die Ab- bzw. Anwesenheit des jeweiligen Risikofaktors

4.1.5 Symptomatik

Das mit Abstand am häufigsten auftretende Erstsymptom des Karzinoms war das Auftreten einer Postmenopauseblutung. Sie wurde bei 184 Patientinnen beobachtet, das entspricht 85,6 % der Gesamtheit aller hier erfaßten Frauen.

Weitaus seltener wurden bei der Anamnese Unterbauchbeschwerden angegeben, 25 Patientinnen (11,6 %) klagten darüber.

Durch klinische Untersuchungen wie Ultraschall und/oder gynäkologische Untersuchungen wurden weitere 5 tumoröse Veränderungen entdeckt, dies entspricht 2 % aller behandelten Frauen.

Hinsichtlich der aufgetretenen Symptomatik waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen aus Gruppe I oder II feststellbar.

In Gruppe I gaben 87,5 % der Patientinnen Blutungen an, in Gruppe II lag die entsprechende Zahl bei 84,4 %. Von den Patientinnen aus Gruppe I, die Blutungsstörungen angaben, entfielen 21,4 % auf prämenopausale und 78,6 % auf postmenopausale Blutungsanomalien.

Ein weiteres benanntes Symptom sind für viele Frauen Unterbauchbeschwerden. Dies gaben 11,3 % der Patientinnen in Gruppe I und 11,9 % der Patientinnen in Gruppe II als zuerst bemerktes Zeichen des Tumors an.

In Einzelfällen wurden auch Zufallsbefunde durch klinische Untersuchungen oder durch Sonographie angegeben. In einem Fall in Gruppe II stellte Gewichtsverlust das primäre Symptom dar.

4.2 Makroskopische Befunde

4.2.1 Sondenlänge

Die durchschnittliche Sondenlänge der exstirpierten Uteri wurde mit 8,4 cm ($s = \pm 1,48$) bestimmt. Davon waren 57 % ($n=77$) der gemessenen Sondenlängen kleiner oder gleich 8 cm, während 43 % ($n=58$) größer als 8 cm waren.

Die kleinste bestimmte Sondenlänge betrug 6,0 cm, die größte 16,0 cm.

Die Aufteilung der Werte in die festgelegten Untergruppen des Endometriumkarzinoms ergab nur geringe Unterschiede.

Beim Typ I-Karzinom wurde die mittlere Sondenlänge mit 8,4 cm ($s = \pm 1,45$) bestimmt. 60 % ($n=33$) dieser Fälle wiesen eine Sondenlänge kleiner oder gleich 8 cm auf, eine größere Sondenlänge als 8 cm ließ sich bei 40 % ($n=22$) der gemessenen Uteri feststellen. Die Spannweite der Meßwerte reichte von mindestens 6,0 cm bis maximal 12,0 cm.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Vergleichsgruppe der Typ II-Karzinome. Auch hier betrug der Mittelwert der Uterus-Sondenlänge 8,4 cm ($s = \pm 1,5$). Kleiner oder gleich 8 cm waren in dieser Gruppe 54,3 % ($n=44$) der exstirpierten Uteri, während 45,7 % ($n=37$) eine größere Länge als 8 cm aufwiesen. Der Bereich der Meßwerte lag hier zwischen 6,0 und 16,0 cm.

4.3 Histopathologische Befunde

In der Gesamtheit der untersuchten Fälle fanden sich bei 116 (82,3 %) der Frauen typische endometriale Adenokarzinome. Von den typischen Endometriumkarzinomen sind die Sonderformen mit ungünstiger Prognose abzutrennen. Dazu zählen das adenosquamöse Karzinom mit karzinomatöser plattenepithelialer Komponente, das klarzellige, das papilläre und das undifferenzierte Karzinom.

Die am zweithäufigsten vertretene Gruppe stellt mit 9,9 % ($n=14$) das papilläre Karzinom dar. Weitere histologische Typen sind das adenosquamöse Karzinom, welches sechsmal (4,3 %) auftrat, und das klarzellige Karzinom (2,1 %, $n=3$). Als Einzelfälle wurden das muzinöse Adenokarzinom und das Endometriumsarkom beobachtet.

Nach der Aufteilung der Daten in die Untergruppen der Typen I und II des Endometriumkarzinoms fand sich ein deutlich häufigeres Auftreten des typischen Adenokarzinoms in der Gruppe I der Patientinnen (Menopausenalter <10 Jahre). Das Adenokarzinom wurde hier bei 64 Frauen (88,9 %) gesehen. Das papilläre Karzinom als zweithäufigste histologische Diagnose trat in 5 Fällen auf (6,9 %). Weiterhin fanden sich adenosquamöse Karzinome bei 2 Patientinnen (2,8 %) sowie einmal das klarzellige Karzinom (1,4 %). Histologische Tumorklassifizierungen, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind, wie das muzinöse Karzinom oder das Sarkom wurden bei keiner der Patientinnen aus der Gruppe I festgestellt.

Diese Tumorentitäten hingegen fanden sich in der zweiten Gruppe, wenn auch als Einzelfälle. Auch hier überwiegt das Auftreten des typischen Adenokarzinoms mit insgesamt 75,4 % (n=52). An zweiter Stelle findet sich – wie auch in der Gruppe I – das papilläre Karzinom mit einer Häufigkeit von 13,0 % (n=9).

Die folgenden Tumortypen weisen als Gemeinsamkeit ein häufigeres Vorkommen bei Typ II-Karzinomen als in der Vergleichsgruppe des Typ I-Karzinoms auf: Das adenosquamöse Karzinom fand sich in 4 Fällen (5,8 %), das klarzellige Karzinom trat bei 2 Patientinnen (2,9 %) auf. Nur in dieser Gruppe kamen, wenn auch als Einzelfälle, das muzinöse Karzinom sowie das Sarkom vor.

Die Verteilung ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

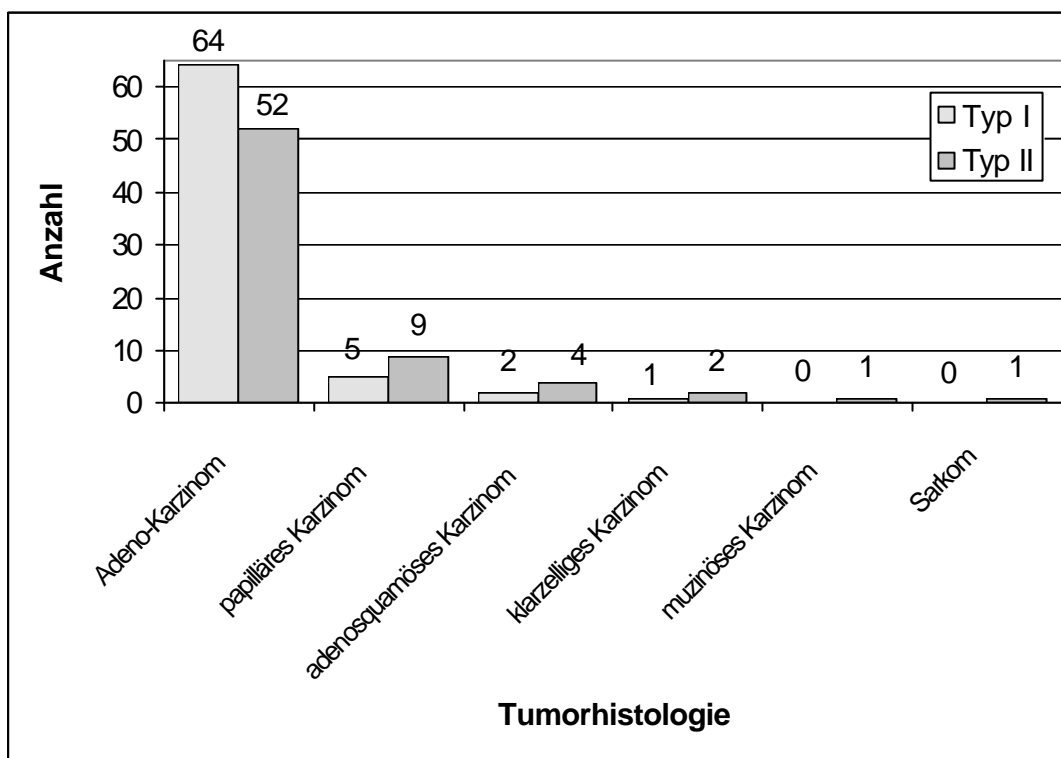


Abb. 4: Verteilung der Tumorhistologie in den Gruppen I und II des Endometriumkarzioms.

4.4 Grading

Die Differenzierungsgrade der erfaßten Karzinome aller Patientinnen, getrennt nach Typen, ist in Tabelle VII dargestellt.

Tab. VII: Verteilung des Tumorgradings:
Gesamtgruppe, Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom

	Gesamt	Alters- mittel	Typ I	Alters- mittel	Typ II	Alters- mittel
G1	23 (16,7 %)	59,8	13 (18,8 %)	53,4	10 (14,5 %)	68,1
G2	99 (71,7 %)	62,9	47 (68,1 %)	56,3	52 (75,4 %)	68,9
G3	16 (11,6 %)	62,5	9 (13,1 %)	57,6	7 (10,1 %)	68,9

Der Prozentsatz an gut differenzierten Tumoren nimmt mit steigendem Tumorstadium ab, das heißt es erhöhen sich die Prozentsätze an mäßig und schlecht differenzierten Tumoren.

Auch in der Gruppe mit einem Typ I-Endometriumkarzinom ist der Prozentsatz an gut differenzierten Tumoren mit steigendem Tumorstadium verringert, und die Anteile an mäßig und schlecht differenzierten Tumoren erhöhen sich.

Auch bei den Patientinnen mit einem Karzinom des Typs II nimmt der Prozentsatz an gut differenzierten Tumoren mit steigendem Tumorstadium ab. Im Gegensatz dazu ist die Zahl an mäßig und schlecht differenzierten Tumoren erhöht.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung des Gradings in den Untergruppen.

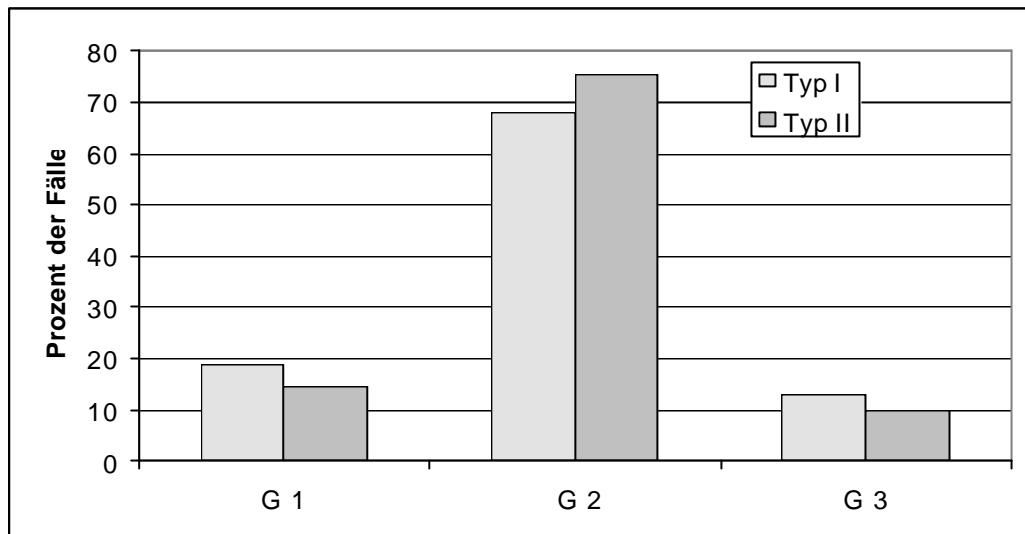


Abb. 5: Prozentualer Anteil des Tumorgradings G 1 bis G 3 für das Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom.

4.5 FIGO-Klassifikation

Die Stadienverteilung der Gesamtgruppe zeigt sich folgendermaßen:

Insgesamt gab es 95 Fälle (69,9 %) im Stadium I, wovon 14 (10,3 %) zur Untergruppe I a gehörten, 41 (30,1 %) zu I b, 21 (15,4 %) zu I c, 19 Fälle (14,0 %) waren unspezifiziert in Stadium I. Im Stadium II befanden sich 17 Patientinnen (12,5 %), davon eine in II a. Weiterhin wurden 20 Patientinnen (14,7 %) dem Stadium III zugeordnet, davon 5 in III a.

Nur jeweils zwei Fälle (2,9 %) waren mit Stadium IV bzw. IV a angegeben.

In den Stadien II b, III b oder IV b traten keine Tumoren auf.

In Tabelle VIII sind diese Häufigkeiten aufgeschlüsselt für die jeweiligen Gruppen der Typ I- und Typ II-Karzinome zu ersehen.

Tab. VIII: Verteilung der Tumorstadien beim Typ I- und Typ II-Karzinom

	Typ I	Typ II
Stadium I	46 (74,2 %)	49 (66,2 %)
davon I a	9 (19,6 %)	5 (6,8 %)
davon I b	24 (52,2 %)	17 (23,0 %)
davon I c	4 (8,7 %)	17 (23,0 %)
unspezifiziert	9 (19,6 %)	10 (13,5 %)
Stadium II	7 (11,3 %)	10 (13,5 %)
Stadium III	8 (12,9 %)	12 (16,2 %)
Stadium IV	1 (1,6 %)	3 (4,1 %)

Die vergleichenden Werte (Tab. VIII) für die beiden untersuchten Gruppen unterscheiden sich wie in Abbildung 6 dargestellt:

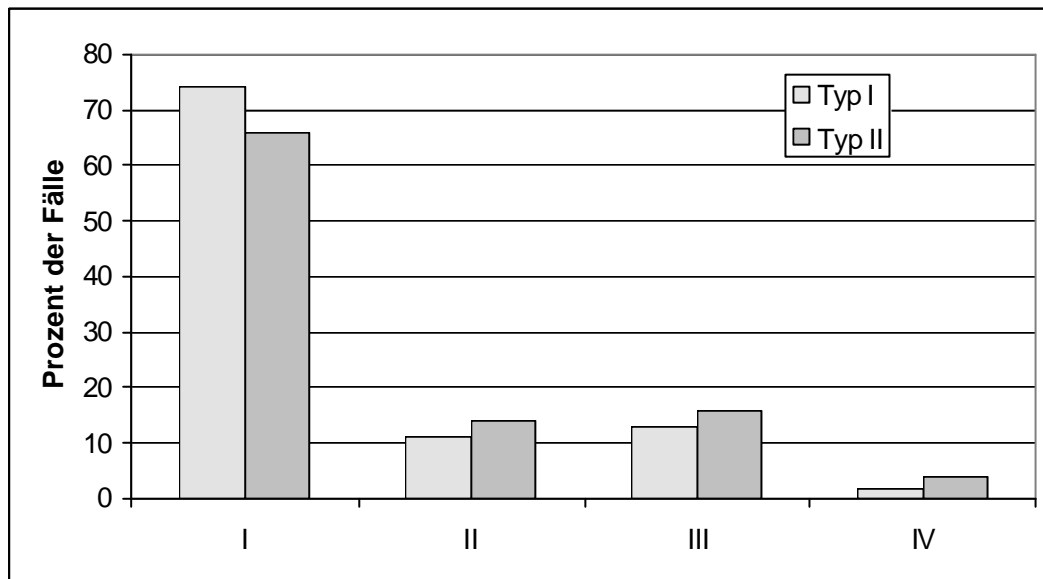


Abb. 6: Verteilung der Fälle auf die Tumorstadien I bis IV nach FIGO-Klassifikation für das Typ I- und das Typ II-Karzinom

Werden die Kriterien zur Tumordiagnose in Beziehung gesetzt, so zeigen sich unter den erhobenen Parametern unterschiedlich starke Korrelationen.

Für die Wahrscheinlichkeit, der FIGO-Klassifikation II-IV zugeordnet zu werden, hat das Grading des Tumorgewebes die größte Aussagekraft.

Die logistische Regressionsgleichung für diese Beziehung lautet:

$$\ln \frac{P}{1-P} = -4,27 + 1,18 \times (\text{Grading})$$

Die ODDS-Ratio beträgt $OR=3,27$ (95% C.I. 1,67-6,41, $\chi^2=11,94$). Das bedeutet mit jeder höheren Gradingstufe ist die Wahrscheinlichkeit zu FIGO II-IV zu gehören um das 3,3-fache erhöht. Die graphische Umsetzung der Gleichung erfolgt in Abb. 7.

Die Einbeziehung weiterer Faktoren zur Feststellung der aussagekräftigsten Parameter scheiterte an zu geringen Fallzahlen.

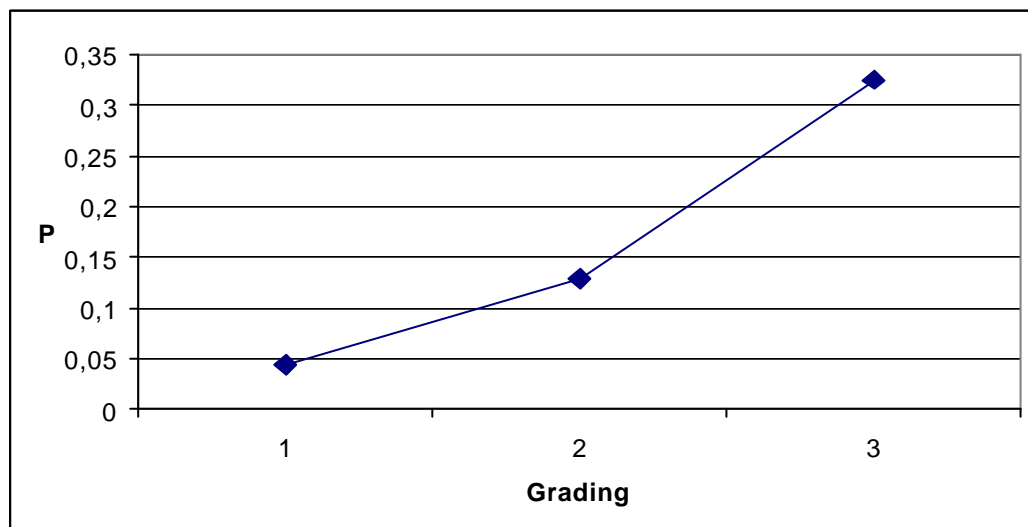


Abb. 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsrechnung mit der abhängigen Variablen FIGO (FIGO I=0; FIGO II-IV=1) in Abhängigkeit vom Tumorgrading. Die statistische Maßzahl ist $\chi^2=11,94$ ($p<0,001$)

4.6 Prognosefaktoren

4.6.1 Myometriale Invasion

Aus der Gesamtzahl aller Fälle infiltrierten 145 (67,8 %) Karzinome nicht. Nur bei 69 Patientinnen wurde eine myometriale Invasion am exstirpierten Uterus festgestellt und bestimmt.

Hiervon infiltrierten 22 (10,3 %) oberflächlich bis maximal 50 % und 35 (16,4 %) wiesen tiefes infiltratives Wachstum von mehr als 50 % der Myometriumdicke auf. Bei weiteren 12 (5,5 %) infiltrativ gewachsenen Karzinomen wurde die gemessene Myometriuminfiltrationstiefe mit genau 50 % der Wandstärke angegeben, was die exakte Zuordnung zu oberflächlichem oder tiefem Hineinwachsen unmöglich machte.

Die oftmals auch verwendete Dritteileinteilung für Myometriuminvasion wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die vorliegenden Daten sich im wesentlichen an der prozentualen Einordnung (Infiltration kleiner/größer 50 %) orientieren.

Das Tumorstadium sowie der Tumordifferenzierungsgrad korrelieren mit der Infiltrationstiefe des Myometriums. Der Anteil der Karzinome mit tiefer myometrialer Infiltration nahm bei höheren Stadien zu. Dies konnte für das Stadium I, als auch für die Unterstadien a, b und c, beobachtet werden. Zunehmende myometriale Infiltration fand sich auch bei einer Verschlechterung des Differenzierungsgrades. Unter den auf das Endometrium begrenzten Karzinomen fanden sich 20,5 % gut differenzierte Tumoren, 67,1 % mäßig und 12,3 % schlecht differenzierte Karzinome.

Die oberflächlich infiltrierend wachsenden Karzinome wiesen folgende Differenzierung auf: 30 % G 1, 70 % G 2 und 0 % G 3. Tumoren mit tiefer Infiltration fanden sich zu 6,1 % bei G 1, 72,7 % G 2 und 21,2 % bei G 3.

Mit zunehmendem Alter der erkrankten Frauen nahm der Anteil tief infiltrierender Karzinome zu. Patientinnen mit oberflächlich infiltrierenden Karzinomen waren durchschnittlich 59,2 Jahre alt, während Frauen mit tief infiltrierenden Karzinomen im Mittel bereits 63,9 Jahre alt waren.

Vor dem 50. Lebensjahr zeigten sich überhaupt keine tiefer als 50 % infiltrierende Karzinome.

In Bezug auf das Alter der Patientinnen zeigten sich folgende in Abb. 8 dargestellten Unterschiede: Tumoren mit tiefer Infiltration des Myometriums traten lediglich zu 36,2 % bei Frauen mit einem Typ I-Tumor auf, dagegen zu 63,8 % bei Patientinnen mit einem Typ II-Karzinom.

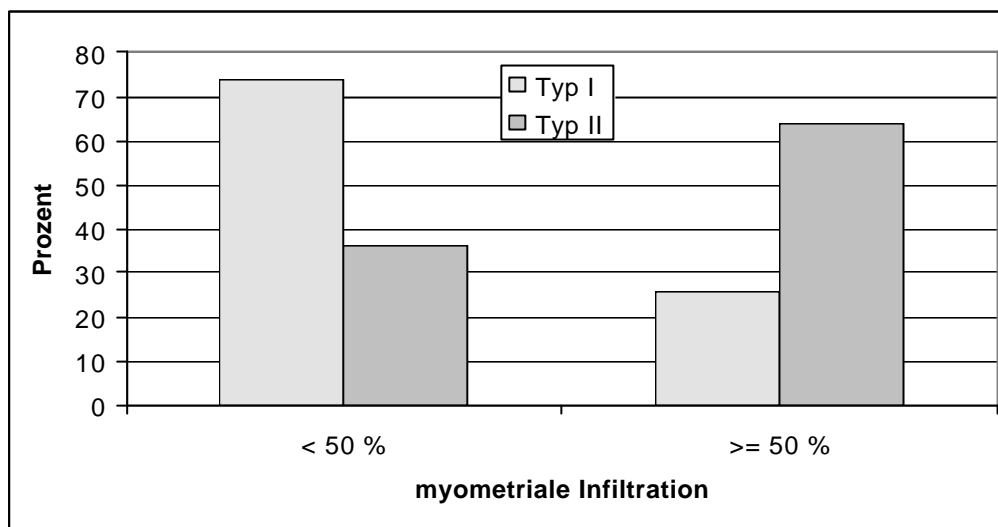


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der Infiltrationstiefen auf das Typ I- und Typ II-Endometriumkarzinom

Die Gruppe der Patientinnen mit lange zurückliegender Menopause des Typ II-Karzinoms zeigten eine deutlich höhere durchschnittliche Infiltrationstiefe als die Patientinnen der Gruppe des Typs I, wie aus Tabelle IX ersichtlich.

Die Odds-Ratio für das Risiko einer höheren Infiltrationstiefe des Myometriums aufgrund des höheren Menopausenalters beträgt $OR=3,42$ (95 %-Konfidenzintervall 1,32-8,91; $p<0,01$). Das Risiko für eine Infiltrationstiefe $>50\%$ beträgt bei einem Menopausenalter ≤ 10 Jahre $R=0,32$, für Frauen mit höherem Menopausenalter $R=0,62$ (relatives Risiko 1,94).

Tab. IX: Myometriale Infiltration in beiden Gruppen des Endometriumkarzinoms Typ I und Typ II

	Typ I	Typ II
Oberflächliche Infiltration	62,5 %	23,3 %
Tief infiltrierendes Wachstum	37,5 %	76,7 %

Ebenso zeigte sich ein Zusammenhang zwischen myometrialer Infiltration und dem Differenzierungsgrad in beiden Untergruppen.

Dies ist in Tabelle X zusammengefaßt.

Tab. X: Myometriale Infiltration und Tumorgrading in beiden Gruppen des Endometriumkarzinoms Typ I und Typ II

	Typ I	Typ II
<u>Nichtinfiltrierende Karzinome</u>		
Gut differenziert (G 1)	20 %	21,2 %
Mäßig differenziert (G 2)	62,5 %	72,7 %
Schlecht differenziert (G 3)	17,5 %	6,1 %
<u>Oberflächliche Infiltration</u>		
Gut differenziert (G 1)	30,8 %	28,6 %
Mäßig differenziert (G 2)	69,2 %	71,4 %
Schlecht differenziert (G 3)	0 %	0 %
<u>Tief infiltrierendes Wachstum</u>		
Gut differenziert (G 1)	9,1 %	4,5 %
Mäßig differenziert (G 2)	72,7 %	72,7 %
Schlecht differenziert (G 3)	18,2 %	22,7 %

Es zeigten sich keine erheblichen Unterschiede zwischen den beiden Typen, wenn man von der größeren Häufigkeit schlecht differenzierter Karzinome des Typs I ohne Infiltration absieht.

4.6.2 Metastasierung der regionären Lymphknoten

Ein Befall der pelvinen Lymphknoten fand sich bei insgesamt 10 von 214 Patientinnen (4,7 %). Im Schnitt waren sechs von 23 entnommenen Lymphknoten infiltriert. Das durchschnittliche Alter dieser Frauen betrug 65,0 Jahre.

Auffällig war hier die Häufung von Tumoren mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium sowie mäßig oder schlecht differenzierten Karzinomen. Von den Tumoren mit positivem Lymphknotenbefall wiesen zwei Karzinome Tumorstadium I auf, einmal wurde Stadium II diagnostiziert, die Tumorstadien III und IV fanden sich bei drei bzw. zwei Patientinnen. Bei zwei Tumoren konnte ein Tumorstaging nicht mehr erhoben werden.

Gut differenzierte Karzinome mit Lymphknotenmetastasen traten nicht auf. Es wurden fünf Karzinome mit mäßiger Differenzierung und vier Karzinome mit schlechter Differenzierung gefunden. In einem weiteren Fall ließ sich das Grading nicht mehr feststellen.

Bei vier Tumoren trat neben dem Lymphknotenbefall ebenso eine tiefe Myometriuminfiltration auf. Vorherrschender Tumortyp war mit fünf Fällen das glandulär-papilläre Karzinom, gefolgt von dem typischen Adeno-Karzinom (2 Fälle). Je einmal wurden das klarzellige und das undifferenzierte Karzinom diagnostiziert.

Beim Typ I-Endometriumkarzinom waren nur zwei Fälle (2,4 %) von Lymphknotenmetastasierung zu sehen. Diese wiesen als Charakteristika ein hohes Tumorstadium (je ein Fall in Tumorstadium III und IV) und jeweils eine mäßige oder schlechte Differenzierung auf.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem Typ II-Endometriumkarzinom fanden sich hingegen 8 solcher Fälle (6,2 %). Somit fand sich in dieser Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Frauen mit Metastasierungen in die regionären Lymphknoten. Auch bei diesen Patientinnen ließ sich geringe Differenzierung als Besonderheit feststellen. Bei vier Patientinnen wurde ein mäßig differenziertes Karzinom, bei drei Frauen ein schlecht differenzierter Tumor diagnostiziert.

Es fanden sich zwei Fälle mit Tumorstadium I, ein Fall mit Stadium II, zwei Fälle in III und ein Fall in Stadium IV.

4.6.3 Hormonrezeptoren

Ein Hormonrezeptorstatus lag von insgesamt 111 Frauen für den Östrogenrezeptor vor, bei 110 Frauen war auch der Progesteronrezeptor bestimmt worden. Nicht immer stimmte die Expression beider Rezeptoren überein: Von den Frauen mit fehlendem Östrogenrezeptor (n=18) fehlte etwa der Hälfte (n=10) auch der Progesteronrezeptor. Bei starker Östrogenrezeptorexpression (n=38) war auch meistens eine starke Progesteronexpression zu beobachten (n=33, 87 %).

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Östrogen zum Risiko beiträgt und Progesteron protektiv wirkt. Das bestätigt sich auch bei den hier untersuchten Krankheitsfällen.

Die mittels logistischer Regressionsrechnung ermittelte Risikoabschätzung ist in Tabelle XI zusammengestellt. Dabei wurden die Fälle mit der FIGO-Klassifikation I (n=64) denjenigen der Klassen II-IV (n=21) gegenübergestellt.

Tabelle XI: Ergebnisse der logistischen Regressionsrechnung mit der abhängigen Variablen FIGO (FIGO I=0; FIGO II-IV=1). Die statistische Maßzahl ist $\chi^2=11,29$ ($p<0,01$)

unabhängige Variable	Odds Ratio	untere 95 %- Konfidenzgrenze	obere 95 %- Konfidenzgrenze
Östrogenrezeptor	1,77	0,64	4,91
Progesteron- rezeptor	0,23	0,08	0,61

4.6.3.1 Östrogenrezeptor

Bei der Gesamtheit der Patientinnen fand sich eine starke Expression des Östrogenrezeptors in 38 Fällen (34,2 %), eine mäßige in 55 (49,5 %) und fehlende in 18 (16,2 %) Fällen.

Unter allen rezeptorpositiven Fällen ergab sich folgende Stadienverteilung: 50 Fälle in Stadium I, 6 Fälle in II und 6 Fälle in Tumorstadium III. Karzinome mit einem Stadium IV traten nicht auf.

Die Verteilung nach Differenzierungsgrad zeigte 8 Fälle gut differenzierte Tumoren G 1, 59 Patientinnen mit mäßig differenzierten Karzinomen G 2 und 8 Frauen mit schlecht differenzierten Karzinomen G 3.

Die Myometriuminfiltration der rezeptorpositiven Fälle sah folgendermaßen aus:

54 Fälle ohne Infiltration, 15 Fälle mit einer Infiltration geringer als 50 % und 24 Fälle mit einer myometrialen Infiltration größer als 50 %.

Die histologische Aufschlüsselung rezeptorpositiver Tumoren ergab, daß die Mehrzahl der Fälle (n=57) typische Adenokarzinome waren. Desweiteren ließen sich 13 Fälle eines glandulär-papillären Typs beobachten. Vereinzelt (n=3) fanden sich das adenosquamöse und das undifferenzierte Karzinom, Einzelfälle stellten das klarzellige sowie das muzinöse Karzinom dar.

Die Expression des Östrogenrezeptors bei Endometriumkarzinomen vom Typ I und Typ II ist in Tabelle XII zusammengefaßt. Rezeptornegative Tumoren scheinen beim Typ II häufiger aufzutreten.

Tab. XII: Verteilung der Östrogenrezeptorexpression und myometriale Infiltration rezeptorpositiver Fälle in beiden Gruppen des Endometriumkarzinoms Typ I und Typ II

	Typ I	Typ II
Östrogenrezeptor stark positiv	19	19
Östrogerezeptor mäßig positiv	21	34
Rezeptorexpression positiv:		
ohne Infiltration	27	36
geringfügige Infiltration	9	6
tiefe Infiltration	4	11
Östrogenrezeptor negativ	5	13

Hierzu veranschaulicht Abbildung 9 die prozentuale Verteilung des Östrogenrezeptors für die Typen I und II.

Vorherrschender Tumortyp bei positiver Rezeptorbestückung war das typische endometrioide Adenokarzinom, welchem 31 Fällen zugeordnet werden konnten. Sechsmal wurde das glandulär-papilläre Karzinom vorgefunden, das adenosquamöse und das undifferenzierte Karzinom trat in zwei bzw. in einem Fall auf.

Patientinnen mit einem diagnostizierten Karzinom vom Typ II zeigten bei vorhandener Rezeptorbestückung in 10,8 % (n=4) der Fälle eine gute Differenzierung, mäßige Differenzierung wurde in 83,8 % (n=31) und schlechte Tumordifferenzierung in 5,4 % (n=2) gefunden. Es wurden 24 Fälle von Tumorstadium I nach FIGO gezählt, Stadium II erschien bei 4 Frauen. Das Stadium III wurde in 2 Fällen angetroffen, Stadium IV kam nicht vor.

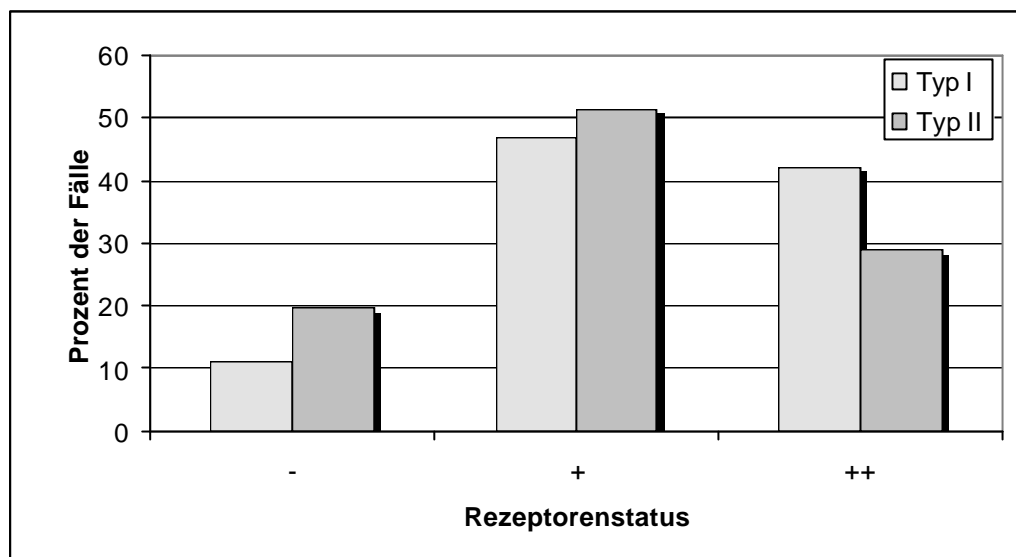


Abb. 9: Verteilung des Östrogenrezeptors in den Gruppen Typ I und Typ II-Endometriumkarzinom
 (- = keine Expression, + = schwache Expression, ++ = starke Expression)

Auch in dieser Gruppe war das typische Adenokarzinom der am häufigsten angetroffene Tumortyp. Es konnte 26 mal gefunden werden. Weiterhin traten oft in Erscheinung das glandulär-papilläre Karzinom (n=7) und das undifferenzierte Karzinom (n=2). Nicht unerwähnt sollen die vereinzelt aufgetretenen Typen des klarzelligen und des muzinösen Karzinoms bleiben.

4.6.3.2 Progesteronrezeptor

Bei der Gesamtheit der Patientinnen fand sich meistens eine starke Expression des Progesteronrezeptors.

Die Verteilung der Rezeptorexpression für Progesteron ist in Tabelle XIII zusammengestellt.

Tab. XIII: Expression des Progesteronrezeptors, Anzahl der Fälle und prozentualer Anteil

	Typ I	Typ II
Progesteronrezeptor stark positiv	28 (62,2 %)	44 (67,7 %)
Progesteronrezeptor mäßig positiv	12 (26,7 %)	15 (23,1 %)
Progesteronrezeptor positiv		
Ohne Infiltration	28 (70,0 %)	34 (65,4 %)
Infiltration <50 %	8 (20,0 %)	7 (13,5 %)
mit tiefer Infiltration	4 (10,0 %)	11 (21,2 %)
Progesteronrezeptor negativ	5 (11,1 %)	6 (9,2 %)
davon ohne Östrogenrezeptor	4 (80,0 %)	6 (100 %)

Die Aufschlüsselung der rezeptorpositiven Fälle gegen die Myometrium-infiltration ist ebenfalls der Tabelle zu entnehmen.

Die weitaus größte Zahl aller progesteronrezeptorpositiven Tumoren (82,0%), traten im Stadium I auf, also zu einem frühen Zeitpunkt. Weitaus seltener, nämlich nur zu 10,4 %, treten diese Tumoren in Stadium II auf; Tumorstadium III sogar nur zu 7,5 %. Das Stadium IV mit der schlechtesten Prognose kam überhaupt nicht vor.

Die entsprechende Verteilung nach Differenzierungsgrad zeigte 9 Fälle in G 1, 61 in G 2 und 8 Zählungen in G 3. Somit stellt sich das mäßig differenzierte Karzinom mit 78,2 % als am häufigsten vorkommend dar. Das gut sowie das schlecht differenzierte Karzinom waren mit 11,5 % und 10,3 % vertreten.

In der Gruppe der Typ I-Karzinome mit positiver Rezeptorexpression waren 10,5 % der Fälle gut differenzierte Karzinome, 73,7 % waren mäßig und 15,8 % schlecht differenziert.

Vorherrschender histologischer Typ dieser Gruppe war das endometrioides Adenokarzinom, welches 31 mal gezählt wurde. In nennenswerter Häufigkeit kommt auch noch das glandulär-papilläre Karzinom vor, es wurde bei 6 Patientinnen angetroffen. Selten treten das adenosquamöse (2 Fälle) und das undifferenzierte (1 Fall) Karzinom auf.

Rezeptorpositive Tumoren des Typs II stellten sich in 12,5 % (n=5) der Fälle als gut differenziert, zu 82,5 % (n=33) als mäßig und nur zu 5,0 % (n=2) als schlecht differenziert dar.

Das typische Adenokarzinom war auch bei Patientinnen mit bestätigtem Tumor des Typs II am häufigsten zu sehen, wie die Untersuchung der Histologie bestätigte. 25 Fälle wurden gezählt. Das glandulär-papilläre Karzinom trat in sieben Fällen in Erscheinung, bei zwei Patientinnen wurde ein undifferenziertes Karzinom diagnostiziert. Jeweils als Einzelfall waren die Typen des klarzelligeren, des muzinösen und des adenosquamösen Karzinoms anzusehen.

Abbildung 10 veranschaulicht die Verteilung des Progesteronrezeptors in den beiden Untergruppen.

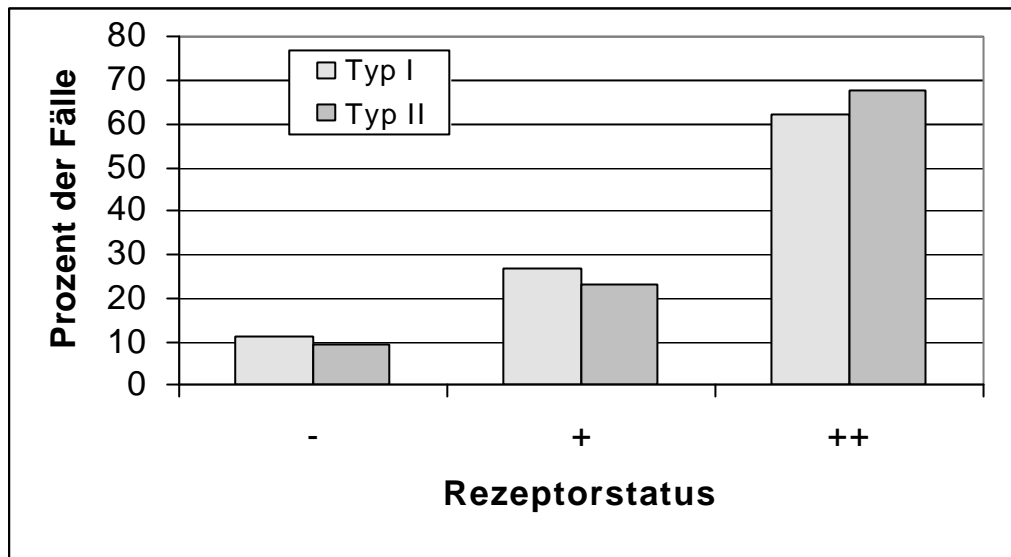


Abb. 10: Verteilung des Progesteronrezeptors bei Patientinnen mit Tumoren des Typs I und II
 (- = keine Expression, + = schwache Expression, ++ = starke Expression)

4.7 Tumormarker

4.7.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

In insgesamt 95 Fällen wurden Blutproben auf die Anwesenheit des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) untersucht.

Der mittlere Serumspiegel von allen Untersuchten lag bei 1,8 µg/l

($s = \pm 1,38$). Davon ließen sich bei nur drei (3,2 %) getesteten Patientinnen erhöhte Werte über dem cut-off-Level von 6 µg/l feststellen. Aus dieser Gruppe war eine Patientin mit einem Typ I-Endometriumkarzinom vertreten, bei den anderen beiden wurde ein Typ II-Karzinom vorgefunden.

Auffälligkeiten oder statistische Signifikanzen zu anderen Merkmalen ließen sich bei diesen Frauen nicht evaluieren oder errechnen.

4.7.2 CA 125

Des Weiteren wurde bei 29 Patientinnen im Serum der CA 125-Tumormarker gemessen. Es konnte in allen Stichproben CA 125 gefunden werden. Von den untersuchten Seren konnte allerdings nur in 5 Fällen (17,2 %) ein über dem cut-off-Level von 35 U/ml liegender Serumspiegel nachgewiesen werden.

Von diesen Proben mit pathologisch erhöhtem Spiegel waren drei Fälle aus der Gruppe des Typ I-Karzinoms und zwei Fälle aus der Untergruppe des Typ II-Karzinoms.

Auch bei der Charakterisierung der Proben mit einem über dem cut-off liegenden pathologischen Ergebnis fanden sich wie zuvor keine verwertbaren Resultate. Die Suche bezüglich eventueller Differenzen in den Merkmalen Tumorstadium, Grading, Histologie oder Risikofaktoren blieb erfolglos.

Es muß also von einer Normalverteilung der Risikofaktoren und Tumorcharakteristika ausgegangen werden.

4.7.3 Der Marker p53

Aus beiden Untersuchungsgruppen wurde bei 44 Patientinnen das p53-Antigen gemessen. Von den untersuchten Fällen lagen nur drei (6,8 %) über dem cut-off, von dem an das Ergebnis als pathologisch angesehen werden kann. Der Mittelwert der Seruntiter liegt bei allen Proben aus beiden Gruppen bei 0,015 Units.

Von 18 Patientinnen mit einem Typ I-Karzinom hatten lediglich zwei pathologisch erhöhte p53-Werte.

In der Vergleichsgruppe des Typ II-Karzinoms wurden 26 Seren untersucht, ein jenseits des cut-off-Levels liegendes Resultat war nur einmal festzustellen.

In allen Fällen handelt es sich um typische Adenokarzinome, in zwei von diesen drei Fällen sind sie auch schlecht differenziert. Alle anderen Eigenschaften und auch Risikofaktoren zeigen keine Unterschiede im

Hinblick auf die Charakterisierung der p53-positiven Fälle wie auch der beiden Untergruppen des Endometriumkarzioms. Allerdings lassen sich hier mangels genügender Fallzahlen keine statistischen Aussagen treffen.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die anamnestischen, diagnostischen und therapeutischen Charakteristika und Optionen von 254 Patientinnen mit bestätigtem Endometriumkarzinom untersucht.

Die unter dem Abschnitt Ergebnisse vorgestellten Zusammenhänge geben Anlaß zu folgenden Überlegungen:

5.1 Anamnestische Daten

5.1.1 Alter

Ein Endometriumkarzinom wurde bei Patientinnen im Alter zwischen 35 und 93 Jahren erstmalig festgestellt. 38,3 % der Karzinome wurden erst in der 7. Lebensdekade entdeckt. Dies entspricht auch den Angaben der Literatur (12, 29, 37, 57, 60, 64, 74, 76). Wie erwartet steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter an (5, 14, 54, 58, 90, 107).

Das errechnete Durchschnittsalter von 66,0 Jahren in der Gesamtgruppe deckt sich mit den Angaben aktueller Veröffentlichungen (37, 58, 60, 74, 75, 87).

Das Auftreten von Endometriumkarzinomen bei jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren zeigte sich in dieser Studie mit 8 Fällen (3,7 %) identisch zu Daten in der Literatur: 2,1-5 % bei unter 40-jährigen (5), 5 % (58), gegenüber höheren Angaben von 15 % (80) oder gar 17 % (82).

Der Vergleich der Untergruppen zeigt das erwartete Bild:

In der Gruppe der Patientinnen mit einem Typ I-Endometriumkarzinom liegt das mittlere Alter bei 56,5 Jahren. In der Gruppe des Typ II-Karzinoms liegt das Durchschnittsalter hingegen bei 72,1 Jahren. Bestätigt wird dies durch die Angaben von Elling et al. (26) und Kurman et al. (54), die ebenfalls Typ I-Karzinome bei jüngeren Frauen und Tumoren des Typs II vorwiegend bei älteren Patientinnen beobachteten. Nyholm et al. (72) nennen Zahlen von 66 Jahren beim Typ I-Karzinom und 72 Jahren beim Typ II-Karzinom, Deligdisch et al. (21) hingegen von 64,9 bzw. 66,6 Jahren.

Douchis et al. (24) konnten einen Zusammenhang zwischen Alter, Zeitpunkt der Menopause und Erkrankungsalter nicht feststellen.

Elling et al. (26) jedoch sahen im Abstand Menopause – Erkrankung eine wertvolle prognostische Hilfe.

Die Altersunterschiede zwischen beiden Gruppen sind sicher weitgehend auf die festgesetzten Einteilungskriterien des jeweiligen Typs zurückzuführen, doch sollten gerade epidemiologische, diagnostische und prognostische Unterschiede zwischen diesen herausgearbeitet werden.

5.1.2 Gynäkologische Anamnese

Die Gesamtgruppe umfaßte 18 (8,4 %) prämenopausale und 196 (91,6 %) postmenopausale Patientinnen. Eine ähnliche Verteilung läßt sich auch bei Löning et al. (58) finden: 70-80 % postmenopausale, 10-15 % perimenopausale und 5 % prämenopausale Patientinnen. Bokhman et al. (9) hingegen nennen Zahlen von 66 % postmenopausalen, 24 % prämenopausalen und 10 % in der Reproduktionsphase befindlichen Patientinnen.

Mit dem erhobenen Erkrankungszeitpunkt von durchschnittlich 16,5 Jahren postmenopausal zeigte sich, daß das Endometriumkarzinom zu den Tumoren des fortgeschrittenen Lebensalters zählt. Möllerström et al. (67) konnten in ihren Untersuchungen einen ähnlichen Abstand von 13,2 Jahren finden.

Patientinnen der beiden Subtypen des Endometriumkarzinoms sind charakterisiert durch den Altersunterschied in Bezug auf das Menopausenalter. Bei den Frauen aus Gruppe I, die bereits die Menopause erreicht hatten, lag das mittlere Menopausenalter mit 5,4 Jahren in einer Größenordnung, wie sie der Erwartung entspricht; Nyholm et al. (72) ermittelten hier einen Abstand von 16 Jahren.

Das Menopausenalter der Gruppe II mit einem Spätkarzinom entsprach mit 22,1 Jahren ebenfalls den Angaben der Literatur (72).

Das Ergebnis einer mittleren Geburtenzahl von nahe 2,0 stimmt mit Literaturangaben (1) überein.

Endometriumkarzinome vom Typ I und Typ II unterscheiden sich hinsichtlich der Paritäten kaum (Typ I: 1,94; Typ II: 2,03). Im Schrifttum wird bei Frauen des Typs I jedoch häufig verminderte Reproduktionsfähigkeit oder gar Infertilität beobachtet (9, 27). Nyholm et al. (72) geben als Durchschnitt für den Typ I 1,5 und für den Typ II 1,9 Geburten an.

Der Anteil nulliparer Patientinnen lag mit 15,9 % etwas niedriger als bei anderen Autoren: 22,6 % (37), 20,8 % (9). Nulliparität wird von einigen Arbeitsgruppen (28, 44, 58, 75) zu den Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom gezählt.

Vergleicht man die Anzahl nulliparer Frauen in den untersuchten Untergruppen, so läßt sich kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz ablesen. Dies steht im Gegensatz zu Bokhman et al. (9) und Emons et al. (27), deren Gruppen mit Typ I-Karzinomen eine höhere Frequenz nulliparer Patientinnen aufwiesen. Als Ursache für das erhöhte Krebsrisiko wird das Ausbleiben eines durch die Schwangerschaft bedingten Proliferationsstops am Endometrium angesehen. Gegenüber Primiparae soll das Risiko verdoppelt, gegenüber Quintiparae dreifach so hoch sein (106).

Eine weitere Rolle bei der Karzinomentstehung stellt die familiäre Tumoranamnese dar. Vielfältige Diskussionen finden sich dazu in der Literatur: Mehrere Angaben (5, 12, 18, 29) bestätigen dies, Olson et al. (73) konnten einen solchen Zusammenhang nicht erkennen.

Dieser Fragestellung wurde in vorliegender Arbeit aber nicht nachgegangen.

5.1.3 Konstitutionelle Faktoren

Zur Beurteilung eines adipösen Körperbaus wird der Broca-Index oder, zeitgemäßer, der body-mass-Index herangezogen.

Adipositas ist als Risikofaktor nachgewiesen und etabliert (4, 10, 101). Ein hoher Anteil der durch diese Arbeit untersuchten Frauen wies eine Adipositas auf. Gleiches wird auch von anderen Autoren bestätigt (1, 2, 4, 10, 75, 102). Die festgestellten Häufigkeiten von 29,9 % (n=64) normalgewichtigen und 70,1 % (n=150) übergewichtigen Frauen bestätigen weitgehend die Werte vergleichbarer Studien (4, 10, 28).

Allgemein wird in der Literatur übereinstimmend Adipositas eher als Charakteristikum der Typ I-Tumoren beschrieben (9, 27, 54, 58, 79).

Ein Vergleich des Risikofaktors Adipositas in beiden Untergruppen ergibt in etwa gleich häufiges Vorkommen (69,0 % in Gruppe I gegen 71,9 % in Gruppe II). Dies deckt sich nicht mit den Resultaten anderer Autoren, die einen höheren Anteil adipöser Patientinnen in der Untergruppe des Typ I Karzinoms beobachteten (9, 27, 54, 79).

Häufig wird die zusätzliche Rolle der Adipositas als Teil der bekannten Risikotrias Adipositas, Hypertonus, Diabetes mellitus hervorgehoben. Hypertonus und Diabetes mellitus werden gelegentlich auch nur als Begleiterkrankungen der Adipositas angesehen (17, 37), was sicher eine unzulässige Vereinfachung darstellt, da diese Krankheiten auch unabhängig voneinander auftreten können.

5.1.4 Begleiterkrankungen

Einen Hypertonus wiesen 43,7% aller Patientinnen auf, wobei diese oftmals adipös waren. Andere Quellen geben davon abweichende Zahlen des Anteils von Hypertonikerinnen am Gesamtpatientengut an: 52,6 % (1), 76,7 % (37). Die gruppenspezifischen Werte zeigten eine leichte Differenz zugunsten der Gruppe I, gleichwohl ohne statistische Signifikanz. Verschiedentlich wurde der Zusammenhang zwischen Hypertonus und

Endometriumkarzinom verneint (5, 17), von den meisten Autoren jedoch bestätigt (14, 37, 58, 75, 82).

Diabetes mellitus ließ sich bei 27,9 % der Patientinnen feststellen. In den aktuellen Quellen werden für das Auftreten von Diabetes mellitus abweichende Zahlen von den vorliegenden genannt: 5 % (1), 15 % (10), 25,1 % (37).

Es wird heute eine Assoziation von Endometriumkarzinom und Diabetes mellitus angenommen (10, 14, 17, 28, 76), doch wird dies nicht immer beobachtet (106). Interessanterweise zeigte sich in dieser Untersuchung ein vermehrtes Auftreten des Diabetes in der Gruppe II (vgl. Tab. VI). Dies wird von Nyholm et al. (72) bestätigt, während in weiterer Literatur eine andere Ansicht vertreten wird: So fanden Bokhman et al. (9) und Emons et al. (27) bei Typ I-Patientinnen ein signifikant häufigeres Auftreten eines Diabetes mellitus.

Insgesamt fällt auf, daß die Risikokombinationen Adipositas/Hypertonus, Hypertonus/Diabetes und Adipositas/Diabetes wesentlich häufiger mit dem Typ I assoziiert sind als mit dem Typ II.

5.1.5 Symptomatik

Bei 85,6 % aller Patientinnen war die Blutungsstörung das erste Zeichen des Karzinoms. Somit trat dieses Symptom in etwa so häufig wie bei anderen Studien auf (5, 12, 42). Abweichend davon werden auch Fallzahlen von 47 % angegeben (9). Das postmenopausale Auftreten von Blutungen ist signifikant mit einem Endometriumkarzinom vergesellschaftet (33, 58). Die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms beträgt in solchen Fällen 10-20 % (5, 58).

Des weiteren wurden als erster Befund Oberbauchbeschwerden festgestellt. Dieses Symptom wird neben Gewichtsverlust, Anämie und einem palpablen, druckdolenten Uterus als Symptom eines fortgeschrittenen Tumorprozesses angesehen (5, 25). Tendenziell entspricht

dies eher dem Typ II, allerdings gaben häufig auch Frauen mit einem Tumor des Typs I Oberbauchbeschwerden an.

Nach Auswertung der einzelnen Untergruppen wurden folgende Unterschiede verzeichnet: Patientinnen mit einem Typ I-Karzinom klagten häufiger als Patientinnen aus Gruppe II über Blutungsstörungen, was von anderen Autoren bestätigt wird (9). Hingegen lassen sich in dieser Gruppe häufiger Unterbauchbeschwerden als Erstsymptom feststellen. Sie werden als Symptom fortgeschrittenen Krebses gedeutet (5). Betont wird auch das Fehlen menstrueller Dysfunktionen (9, 27, 54). Differenzen zwischen den Gruppen fallen gering aus, so daß Aussagen nicht statistisch signifikant sind und somit nicht als diagnostisches Unterscheidungsmerkmal dienen können.

5.2 Makroskopische Befunde

Ein diagnostisches Kriterium, welches aber nach der Revision der Stadienklassifikation 1988 an Bedeutung verloren hat, stellt die Uterussondenlänge dar. Es wurde versucht, mit dieser Unterteilung nach der Sondenlänge Tumoren zu differenzieren, um prognostische Aussagen ableiten zu können. Ebenso wurde die Sondenlänge mit dem Tumordifferenzierungsgrad sowie der myometrialen Infiltrationstiefe assoziiert. Zu diesem Thema finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben (5). Creasman et al. (18) und Ludwig et al. (59) machten bei kleinen Uteri eine bessere Prognose aus, während Lurain et al. (60) dies nicht bestätigen konnten. Es wurde sogar eine höhere Rezidivrate und Häufigkeit von Fernmetastasen bei Tumoren mit kleiner Sondenlänge gemessen (5).

Ein Vergleich der erhobenen Sondenlängen in den einzelnen Untergruppen erbrachte nur geringfügige Unterschiede. Die Werte für die mittlere Sondenlänge stimmten in beiden Fällen weitgehend überein. Auch die prozentuale Verteilung der Fälle in Gruppen kleiner/gleich bzw. größer

als der Grenzwert 8 cm zeigte nur geringe Unterschiede (vgl. Abschnitt 4.2.1). Angaben hierzu ließen sich in aktuellen Publikationen nicht finden.

5.3 Histopathologische Befunde

Die Mehrzahl aller untersuchten Endometriumkarzinome gehört histopathologisch dem endometrioiden Karzinomtyp an. Dies steht in Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren (5, 42, 79, 80). Der Anteil von 82,3 % an Adenokarzinomen deckt sich im wesentlichen mit Ergebnissen aus anderen Untersuchungskollektiven. Meist werden Häufigkeiten um 60 % angegeben (63, 80). Abweichend davon fanden Abeler et al. (1) und Nordström et al. (72) höhere Werte von 73,3 % bzw. 95 %, Kurman et al. (54) nennen einen Anteil endometrioider Karzinome von 41 %. Der übrige Anteil an histologischen Typen entspricht den Prozentsätzen anderer Autoren (1, 11, 35, 71).

Anders zeigte sich die Verteilung der histologischen Typen in den von uns unterteilten Typen I und II (siehe Abb. 3). Beim Typ I lag der Anteil an Adenokarzinomen deutlich höher als beim Typ II, während alle anderen histologischen Typen nur beim Typ II auftreten. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch mehrere Autoren (21, 27, 58).

Andere Arbeitsgruppen (42, 72, 96) beobachteten das vermehrte Auftreten papillärer und klarzelliger Karzinome bei postmenopausalen Frauen, bevorzugt also bei Typ II-Karzinomen (5 % bei Typ I, 15 % bei Typ II).

Die histologischen Typen treten in den für sie charakteristischen Differenzierungsgraden auf (63). In der Literatur wird von mehreren Autoren übereinstimmend die Bedeutung der histologischen Diagnostik zur Risiko- bzw. Prognoseabschätzung betont (61, 71, 83).

5.4. Grading

In dieser Arbeit war der Hauptanteil der Karzinome mäßig differenziert und somit übereinstimmend mit anderen Quellen: G 1 mit 29,9 %, G 2 mit 43,2 %, G 3 mit 26,8 % (1), wohingegen Sorbe et al. (94) Werte von G 1 20,8 %, G 2 61,3 % und G 3 17,9 % angeben. Der Anteil schlecht differenzierter Karzinome ist hingegen niedriger als in den genannten Studien (1, 36, 94).

Ebenso entsprach der Differenzierungsgrad in Beziehung zum Lebensalter der Frauen bekannten Ergebnissen.

Je älter die Frauen zum Diagnosezeitpunkt waren, um so mehr mäßig und schlecht differenzierte Tumoren wurden festgestellt, während sich der Anteil der gut differenzierten Karzinome verringerte. Das mittlere Alter der Frauen mit einem gut differenzierten Karzinom betrug 59,8 Jahre, mit mäßig differenziertem Malignom 62,9 Jahre und 62,5 Jahre bei schlecht differenzierten Tumoren. Eine Arbeit publizierte andere Zahlen: 52,6 Jahre bei G 1-, 58,8 Jahre bei G 2- und 61,6 Jahre bei G 3-Tumoren (106)

Werden die Untergruppen I und II des Endometriumkarzinoms hinsichtlich des Grading miteinander verglichen, so sind die Unterschiede entgegen der Erwartung doch eher gering. In mehreren Untersuchungen (9, 27, 79) wird übereinstimmend ein besonders häufiges Auftreten (bis zu 80 % aller Fälle) von G 1-Karzinomen bei den Typ I-Endometriumkarzinomen beschrieben, während bei Typ II-Karzinomen häufig der Grad G 3 (mehr als 60 %) gefunden wurde. Hoffmann et al. (42) weisen Zahlen von 23 % G 1-Tumoren und 77 % für G 2/G 3-Karzinome bei Malignomen der Gruppe II aus. Dieser Befund kann mit unseren Daten nicht bestätigt werden. In dieser Studie überwiegen Karzinome des Gratings 2, sowohl beim Typ I als auch beim Typ II.

Trotz der genannten Unterschiede ist zu bemerken, daß alle Differenzierungsgrade in allen Tumorstadien und Typenklassifikationen auftreten können.

5.5 FIGO-Klassifikation

In der Gesamtgruppe wurden die meisten Endometriumkarzinome im Stadium I diagnostiziert. Dies stimmt mit den Daten aus anderen Publikationen (1, 35, 47, 79, 100) überein, während Nordström et al. (72) die meisten Tumoren im Stadium II diagnostizierten.

Insgesamt zeigt sich das vermehrte Auftreten höherer Tumorstadien bei den Typ II-Karzinomen, während in der Gruppe der Typ I-Tumoren ein Trend in die entgegengesetzte Richtung deutet. Die Abweichungen sind gering bzw. die Fallzahlen zu klein, um statistisch ausreichend abgesichert zu sein. Ähnliche Angaben können auch den Ergebnissen anderer Studien entnommen werden (9, 27, 42). Damit kann die Voraussage bestätigt werden, daß in der Gruppe der Typ I-Karzinome Stadium I häufiger beobachtet werden kann als bei Typ II-Karzinomen.

Übereinstimmend wird das Staging nach FIGO als bedeutender Faktor für die postoperative Überlebenszeit dargestellt (45, 83, 90, 94).

5.6 Prognosefaktoren

5.6.1 Myometriale Infiltration

83,6 % aller untersuchten Tumoren infiltrierten nicht oder nur weniger als die Hälfte des Myometriums. Andere Autoren bestätigen das Überwiegen der gering infiltrierenden Karzinome (1, 35, 79, 106), hingegen finden Morris et al. (68) und Tornos et al. (102) bei etwa 50 % der Patientinnen ein Wachstum von mehr als der Hälfte des Myometriums.

Erklärend für die im Vergleich geringen Zahlen tiefer Infiltration könnte eine sehr frühe, exakte Diagnose und umfassende Therapie des Patientengutes an der Universitäts-Frauenklinik in Greifswald sein. Zu diskutieren wären weiterhin Faktoren wie erhöhtes Problembewußtsein in der Bevölkerung und eine gute ambulant-medizinische Überwachung. Auch andere unbekannte Einfluß- oder Risikofaktoren könnten eine Rolle spielen.

Zur Infiltrationstiefe des Myometriums stehen andere Parameter in signifikantem Zusammenhang: Lebensalter der Patientinnen, Anzahl der Jahre nach der Menopause, Tumorstadium und Differenzierungsgrad sowie histologischer Karzinomtyp.

Je höher das Alter der Patientinnen, desto wahrscheinlicher eine myometriale Wandinfiltration und desto größer die durchschnittliche Tiefe. Tumoren mit tiefer Infiltration wurden am häufigsten bei älteren Frauen gesehen, hingegen kamen flach infiltrierende Karzinome vor allem bei Frauen unter dem 60. Lebensjahr vor. Dies wurde durch Baltzer et al. bestätigt (5).

Denkbar ist bei solchem Unterschied, daß der Zeitpunkt der Diagnose und somit die Dauer des unerkannten Krankheitsgeschehens diese Zusammenhänge erklären. Die Infiltrationstiefe in das Myometrium wird häufig als einer der wichtigsten Faktoren der Prognose angesehen (1, 35, 58, 59, 72, 90)

Ein Vergleich der Subtypen I und II des Endometriumkarzinoms bezüglich der Myometriuminfiltration zeigte statistisch signifikante Unterschiede beider Typen: eine tiefe Infiltration des Myometriums ist bevorzugt bei einem Typ II-Karzinom anzutreffen, während bei einem Typ I-Karzinom keine oder nur flache Infiltration zu erwarten ist.

Zu einem solchen Ergebnis kamen ebenfalls mehrere Autoren (9, 21, 27, 79, 98).

Dies bestätigt auch die Erfahrung, daß die Länge des Zeitraumes zwischen Menopause und Auftreten des Endometriumkarzinoms auf die myometriale Infiltration entscheidenden Einfluß besitzt. Je länger diese Spanne ist, desto häufiger läßt sich eine tiefe Myometriuminfiltration feststellen.

5.6.2 Metastasierung der regionären Lymphknoten

Bei 4,7 % aller untersuchten Patientinnen konnten Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Dieser Wert liegt niedriger als Vergleichswerte. Grulich et al. (35) ermittelten Werte von 5,7 % metastasierter Karzinome, Lurain et al. (60) von 8 % und Mayr et al. (64) von 9 %.

Morris et al. (68) fanden sogar bei 19 % der Patientinnen Metastasen in den örtlichen Lymphknoten.

Ein Vergleich des Auftretens von Lymphknotenbefall in den beiden Gruppen des Endometriumkarzinoms zeigt ein gehäuftes Auftreten von Metastasen bei den Typ II-Karzinomen (vgl. Abschn. 4.6.2).

Durch die nur geringen Fallzahlen für Lymphknotenmetastasierung lassen sich diese Unterschiede statistisch nicht sichern. Hierzu wären weiterführende Studien mit größeren Datenbeständen notwendig.

In aktuellen Publikationen finden sich hierzu kontroverse Angaben. Ein gehäuftes Auftreten beim Typ II-Karzinom wird beschrieben (9, 27), allerdings mit abweichenden Häufigkeiten (9,4 % Metastasen bei Typ I gegen 27,8 % bei Typ II).

Andere Arbeitsgruppen (61, 68) beobachteten dagegen das Auftreten von Lymphknotenmetastasen vor allem bei jüngeren Frauen.

5.6.3 Hormonrezeptoren

Das normale Endometrium weist in der Proliferationsphase eine positive Expression beider Hormonrezeptoren auf, in der Sekretionsphase hingegen nur schwache oder gar fehlende Expression.

Das postmenopausale atrophische Endometrium ist positiv für beide Rezeptortypen (104). Bei Untersuchungen an karzinomatösen Uteri wurde häufig ein verminderter Gehalt oder ein Fehlen dieser Rezeptoren beobachtet. Hierbei sollen Beziehungen zum Tumorstadium und dem jeweiligen Differenzierungsgrad bestehen (68, 77). Die Expression von Progesteronrezeptoren soll mit abnehmender Tumorreife vermindert sein (5, 20, 30, 62, 104).

Die Untersuchung des Östrogenrezeptors in der hier untersuchten Gesamtgruppe läßt einen hohen Anteil von rezeptorpositiven Karzinomen erkennen. Besonders häufig waren diese von niedrigem Tumorstadium und geringer Infiltrationstiefe, andere Studien untermauern diese Aussage (30, 43, 68). Gut differenzierte Tumoren hatten meist eine sehr starke Expression des Rezeptors aufzuweisen. Creasman et al. (20) beschreiben das Auftreten des Rezeptors bei Tumoren, die den Typ I-Karzinomen entsprechen. Dies konnte durch diese Arbeit bestätigt werden.

Die Expression des Progesteronrezeptors korrelierte mit der Infiltrationstiefe in das Myometrium. Unter den nicht bzw. oberflächlich infiltrierenden Karzinomen befanden sich nur solche mit einer hohen Dichte des Progesteronrezeptors. Dagegen wiesen tiefer infiltrierende Tumoren häufiger geringe bzw. fehlende Expression des Progesteronrezeptors auf. Diese Aussagen werden von Fukuda et al. (30) und Satyaswaroop et al. (85) bekräftigt. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen hoher Rezeptorexpression und niedrigem Tumorstadium bemerkt werden.

Keine Unterschiede wurden bei der Verteilung des Progesteronrezeptors in den beiden Untergruppen des Karzinoms deutlich. Bei beiden Typen wurde häufig eine positive Ausprägung des Rezeptors gefunden.

Dies steht im Widerspruch zu anderen Autoren (9, 21, 27), die die schwache oder fehlende Rezeptorexpression häufiger bei Typ II-Karzinomen feststellten und die starke Expression als typisches Merkmal des Typs I sahen.

Das Risiko der Patientinnen ein Staging FIGO II-IV gegenüber FIGO I aufzuweisen ist bei positiven Progesteronrezeptoren um das Vierfache vermindert (Tab. XI, S. 40). Bei positivem Östrogenrezeptor ist dieses Risiko wohl erhöht, doch ist bei unserer Patientenzahl letzteres nicht signifikant.

5.7 Tumormarker

Als insgesamt enttäuschend müssen die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen über die Tumormarker CEA, CA 125 und p53 angesehen werden.

Im Falle des Markers CEA ließen sich bei nur 3,2 % der Patientinnen erhöhte Werte feststellen. In der aktuellen Literatur finden sich hierzu Angaben zwischen 20 % (40), 27 % (99) bzw. 37 % (5). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Typen des Endometriumkarzinoms ließen sich nicht feststellen. Eine andere Untersuchung kommt jedoch zu dem Ergebnis, daß sich bei den Stadien I/II selten, bei FIGO III/IV jedoch 78 % CEA-Expression zeigt (42). Dies würde dann auf ein häufigeres Auftreten von CEA bei Typ II-Karzinomen hinweisen. Der Tumormarker CEA scheint keine Rolle für die Diagnostik des Endometriumkarzinoms zu spielen (54, 99), zumal sich bei 18 % der Frauen mit gutartigen gynäkologischen Erkrankungen ein erhöhter CEA-Spiegel registrieren läßt (5). Trotzdem wird die Wichtigkeit des CEA als postoperative Rezidivüberwachung noch empfohlen (25).

Erhöhte, über dem cut-off liegende Werte für den Tumormarker CA 125 fanden sich in 17,2 % der untersuchten Fälle. Im Gegensatz zu den von uns gefundenen Ergebnissen waren in der Arbeit von Soper et al. (93) 12 % erhöhter Werte für CA 125 zu finden. Bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen FIGO-Staging wird eine pathologische Expression in bis zu 82 % der Fälle angegeben (93).

Auch für diesen Marker ließen sich keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen erkennen.

Allerdings können pathologische Werte auch bei einzelnen Patienten ohne malignen Prozeß gelegentlich vorkommen, so z.B. bei Zirrhosen, Schwangerschaft im ersten Trimenon und Endometriosen. Umgekehrt sind in seltenen Fällen auch bei Ovarial-Karzinomen Werte unterhalb des cut-off beobachtet worden.

Ein weiterer von uns getesteter Tumormarker war das p53. Über dem cut-off liegende Werte konnten bei 6,8 % der untersuchten Patientinnen ermittelt werden, übereinstimmend mit Kohlberger et al. (50).

Berchuk et al. (8) publizierten Werte zwischen 10 und 50 % mit erhöhter Ausprägung des p53, Kohler et al. (51) ermittelten Daten von 21 %, Taskin et al. (100) von 31 %.

Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. Beziehungen zur Tumorcharakteristik bestätigten sich nicht.

Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Löning et al. (58), die ein vermehrtes Auftreten des p53 beim Typ II- Endometriumkarzinom publizierten. Bur et al. (11) bemerkten ein verstärktes Auftreten bei höhergradigen Tumortypen, was tendenziell auch für ein vermehrtes Auftreten beim Typ II spricht.

Intensive Expression dieses Markers scheint eine verschlechterte Prognose zu indizieren (38, 50). In dieser widersprüchlichen Diskussion stellten Burton et al. (13) fest, daß hinsichtlich der Bestimmung der Prognose molekulare Marker den konventionellen Parametern unterlegen sind. Dazu zählten sie neben Tumortyp und Grading auch die Metastasierung.

5.8 Schlußfolgerungen und Ausblick

Die Auswertung der Daten zeigte eine weitgehende Übereinstimmung zu Ergebnissen anderer Studien. Damit konnte die von Bokhman et al. (9) und Emons et al. (27) vorgeschlagene Einteilung des Endometriumkarzinoms in zwei Subtypen zu großen Teilen bestätigt werden. Ergänzend hierzu konnte nachgewiesen werden, daß die Bestimmung der Tumormarker CEA, CA 125 sowie p53 keinen zusätzlichen Gewinn für die Diagnose erbringen.

Insgesamt zeigte sich, daß nach wie vor den klassischen diagnostischen Erhebungen die größte Bedeutung bei Diagnostik und Klassifikation

zukommt. Dies wird zum Beispiel durch die gute Korrelation zwischen diagnostischen Parametern und Tumorklassifikationen unterstrichen.

Inwieweit die gefundenen Ergebnisse einen Einfluß auf Therapieansätze und Prognose haben, muß weiteren Studien vorbehalten bleiben.

Es konnten für die Überlebenswahrscheinlichkeit wichtige Risikofaktoren identifiziert werden. Hierzu kann Tabelle I im theoretischen Teil (S. 16), welche die Merkmale der Typ I- und Typ II-Patientinnen beschreibt, aufgrund der Ergebnisse nun wie folgt erweitert werden:

Einflußfaktor	Typ I	Typ II
Altersmittel	57 Jahre	72 Jahre
Menopause	<10 Jahre bzw. prämenopausal	>10 Jahre
Adipositas	häufig	häufig
Hypertonus	häufig	selten
Diabetes mellitus	selten	häufig
Symptomatik	Blutungsstörungen	Blutungsstörungen, oft auch andere Symptome
Tumorgrading	gut differenziert	schlechter differenziert
FIGO-Staging	Stadium I	oft Stadium II-IV
Histologie	Adenokarzinom	Adenokarzinom, oft seröse oder klarzellige Karzinome
myometriale Infiltration	gering	tief
Metastasierung	selten	häufig
Hormonrezeptoren	positiv	positiv (aber weniger oft als beim Typ I)
Tumormarker	keine Expression	keine Expression

Ziel sollte es sein, aus der Kombination von klinischen und paraklinischen Untersuchungsbefunden für jede Patientin ein eigenes Risikoprofil zu erstellen. Dadurch könnte eine weitgehend individualisierte Therapie des Endometriumkarzinoms ermöglicht werden, die einen Zugewinn an Überlebenszeit und Lebensqualität erzielt.

Für die Zukunft empfiehlt es sich, derartige Studien prospektiv anzulegen, damit einer der wesentlichen Probleme bei der Auswertung der hier untersuchten Fälle ausgeschlossen werden kann, nämlich das Fehlen von Daten und deren Kontrolle.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt, epidemiologische, diagnostische und prognostische Eigenschaften des Endometriumkarzinoms zu erarbeiten. Dabei sollte vor allem auf eventuelle Unterschiede zwischen zwei Subtypen dieses häufigsten Malignoms des weiblichen Genitaltrakts eingegangen werden.

Erfasst und statistisch ausgewertet wurden die Daten von 234 Patientinnen, die sich im Zeitraum zwischen 1991 und 1997 wegen eines Endometriumkarzinoms an der Universitäts-Frauenklinik Greifswald behandeln ließen. Gefolgt wurde dieser deskriptive Teil von Bestimmungen verschiedener Tumormarker, um auch hier Unterschiede und Merkmale darzustellen.

Die zwei Untergruppen des Endometriumkarzinoms (Typ I und Typ II) wurden nach dem jeweiligen Erkrankungszeitpunkt gewählt. Unterscheidungsmerkmal war der zeitliche Abstand der Menopause zur Tumordiagnose. Diese Einteilung lehnt sich eng an die in der aktuellen Literatur von Bokhman et al. (9) und Emons et al. (27) verwendeten Schemata an.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 66 Jahren. Die Subtypen I und II unterschieden sich in diesem Punkt deutlich: 56,6 bzw. 72,1 Jahre. Dies bestätigt den Einfluß des Alters auf das Krankheitsgeschehen. Durch die Einteilung der Patientengruppen lag der Abstand Menopause – Erkrankung bei Typ I-Karzinomen bei 5,4 Jahren (nur bereits postmenopausale Frauen), bei Tumoren des Typs II hingegen bei 22,1 Jahren.

Keine Differenzen zeigten sich in den Untergruppen bezüglich der Parität und dem Anteil nulliparer Patientinnen.

Nicht signifikante Unterschiede zeigten sich bei Größe und Gewicht sowie dem daraus abgeleiteten Risikofaktor Adipositas.

Hypertonus und Diabetes mellitus stehen in Beziehung zum Krankheitsgeschehen: Beim Hypertonus zeigte sich ein häufigeres Auftreten bei den Typ I-Karzinomen, während Diabetes mellitus bei den Tumoren des Typs II vermehrt vorkam.

Blutungsstörungen, meistens als postmenopausale Blutung festgestellt, stellen das häufigste Erstsymptom dar. Dies war vor allem bei den Karzinomen des Typs I der Fall, während bei Typ II-Karzinomen auch andere Zeichen hervortraten, insbesondere Oberbauch-beschwerden.

Obwohl an Bedeutung nachlassend, wurden die jeweiligen Uterussondenzlängen verglichen. Signifikante Differenzen ließen sich nicht finden.

Die Histologie der Karzinome bewies auch in dieser Untersuchung am häufigsten das Adenokarzinom.

Besonders oft wurde es in der Gruppe der Typ I-Tumoren diagnostiziert. In der Gruppe der Typ I-Karzinome wurden signifikant häufiger auch papilläre, adenosquamöse und klarzellige Karzinome beobachtet. Dies ist vor allem mit Blick auf die Prognose wichtig. Die durch schlechte Überlebensraten charakterisierten muzinösen Karzinome und Endometriumsarkome kamen nur bei diesem Typ vor.

Als Ausdruck des Differenzierungsgrades des karzinomatösen Gewebes gilt das Grading des Tumors als ein weiterer bedeutender Risikofaktor für die Erkrankung.

Bei der Gesamtheit der Patientinnen wurde der Tumor zu mehr als 70 % als mäßig differenziert (G 2) bezeichnet. Gute bzw. schlecht differenzierte Karzinome wurden seltener befundet. Aus dieser Verteilung ergibt sich, daß bei beiden Subtypen I und II jeweils G 2-Tumoren dominierten, mit Schwerpunkt bei den Typ II-Karzinomen. Gut differenzierte Karzinome (G 1) traten vermehrt bei Typ I-Tumoren auf. Dies trifft ungewöhnlicherweise auch auf schlecht differenzierte Karzinome (G 3) zu.

Klinisch bedeutsam ist weiterhin die Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach FIGO. Der überwiegende Anteil der Karzinome befand sich im FIGO-Stadium I. Ein hoher Prozentsatz an Tumoren im FIGO-

Stadium I konnte in der Gruppe der Typ I-Karzinome gefunden werden. Dagegen kamen Tumoren des FIGO-Stadiums III und IV häufig bei Typ II-Karzinomen vor. Auch hier war das FIGO-Stadium I das prozentual häufigste.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe in das Myometrium und Lebensalter, Zeitraum von der Menopause zum Erkrankungszeitpunkt, Tumorgrading und -staging sowie histologischem Karzinomtyp. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der myometrialen Infiltration als prognostischen Faktor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Subtypen des Karzinoms sowie dem infiltrativen Wachstum. Tiefe Infiltration in die Muskelschicht des Uterus ist eindeutig mit dem Typ II-Karzinom korreliert. Je länger die Menopause zum Zeitpunkt der Diagnose zurückliegt, desto häufiger ist ein tiefes Eindringen des Tumors in das Myometrium zu erwarten.

Metastasen in den Lymphknoten konnten bei ca. 5 % aller operierten Frauen nachgewiesen werden, vorwiegend beim Karzinom Typ II, was für ein aggressiveres Wachstum der Tumoren der Patientinnen aus dieser Gruppe II spricht.

Das Endometriumkarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren, Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren können exprimiert werden. Vor allem der Progesteronrezeptor ist als Prognosefaktoren bedeutsam, denn es läßt sich bei den meisten Tumoren dessen Expression nachweisen.

Dies korreliert mit dem Tumorgrading, Staging und der myometrialen Infiltrationstiefe.

Auffallend hohe Rezeptorbestückung für Östrogen fand sich jeweils bei den Patientinnen mit einem Karzinom des Typs I.

Häufige Rezeptorpositivität des Progesterons fand sich bei beiden Typen.

Es wurden die Tumormarker CEA, CA 125 und p53 bestimmt. Es wurde der Versuch unternommen, Unterschiede zwischen beiden Tumortypen hinsichtlich der Verwendbarkeit dieser Marker zu erkennen.

Pathologische, über dem cut-off-Level liegende Werte konnten nur vereinzelt gemessen werden. Unterschiede zwischen den Endometriumkarzinomen der Typen I und II waren jedoch mittels der eingesetzten Tumormarker nicht festzustellen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abeler VM, Kjörstad KE: Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer* 67 (1991) 3093-3103
2. ACOG Ratschläge für die Praxis: Endometriumkarzinom. *Geburtsh u Frauenheilk Beilage* (1993) 137-141
3. Assikis VJ, Bilimoria MM, Muenzner HD, Lurain JR, Jordan VC: Mutations of the estrogen receptor in endometrial carcinoma: Evidence of an association with high tumor grade. *Gynecol Oncol* 63 (1996) 192-199
4. Austin H, Austin JM, Partridge EE, Hatch, KD, Shingleton HM: Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Research* 51 (1991) 568-572
5. Baltzer J, Maaßen V: Präneoplasien und Neoplasien des Endometriums. In: Wulf, K.-H., Schmidt- Matthiesen, H.-S. (Hrsg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Bd. 11, 3. Aufl. 1991, Urban und Schwarzenberg, München, S. 207- 251
6. Bast RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB: CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 13 (1998) 179-187
7. Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS: Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 68 (1998) 4-7
8. Berchuk A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast R: The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994) 246-252
9. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15 (1983) 10-17
10. Brinton LA, Hoover RN and the endometrial cancer collaborative group: Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: Unresolved issues. *Obstet Gynecol* 81 (1993) 265-271
11. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG: p53 expression in neoplasms of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 98 (1992) 81-87
12. Burmucic R, Hofmann P, Schenk M, Pickel H: Total hysteroscopic endometrium resection: a critical analysis of indications, technique and results. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 38 (1998) 119-130

13. Burton JL, Wells M: Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 33 (1998) 297-303
14. Canavan TP, Doshi NR: Endometrial cancer. *Am Fam Physician* 59 (1999) 3069-3077
15. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histological correlations. *Am J Clin Pathol* 94 (1990) 247-254
16. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Schwartz PE: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part II: Correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. *Am J Clin Pathol* 94 (1990) 255-260
17. Cohen CJ, Rahaman J: Endometrial cancer. Management of high risk and recurrence including the Tamoxifen controversy. *Cancer* 76 (1995) 2044-2052
18. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN: Surgical pathological spread patterns of endometrial carcinoma. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 60 (1987) 2035-2041
19. Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 75 (1990) 287-288
20. Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial carcinoma. *Cancer* 71 (1993) 1467-1470
21. Deligdisch L, Gil J, Heller D, Cohen CJ: Two types of endometrial papillary neoplasm. A morphometric study. *Pathol Res Pract* 188 (1992) 473-477
22. Deligdisch L, Holinka CF: Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. *Cancer* 57 (1986) 1385-1388
23. Dianova GmbH: p53-Autoantikörper ELISA der serologische Malignitätsmarker 2. Generation. Hamburg, o.J.

24. Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, Mitani M, Nagata Y:
Relationship between body mass index and transvaginal
ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women.
Acta Obstet Gynecol Scand 77 (1998) 905-908
25. Dudenhausen JW, Schneider HPG: *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*.
Berlin, New York: de Gruyter 1994
26. Elling, E, Albrecht M: *Das Endometriumkarzinom. Bildgebende
Diagnostik und Therapie*. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby 1995
27. Emons G, Schulz KD: Ätiologie des Endometriumkarzinoms. In: Römer
T, Mueck AO: *Endometrium und Hormonsubstitution*. Stuttgart, New
York: Thieme 1998
28. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA: Infertility- associated
endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile
women. *Obstet Gynecol* 77 (1991) 124-128
29. Fornasarig M, Campagnutta E, Talamini R, Franceschi S, Boz G,
Scarabelli C, Andreaus CM, Scozzari G, Valentini M: Risk factors for
endometrial cancer according to familial susceptibility.
Int J Cancer 77 (1998) 29-32
30. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H:
Prognostic significance of progesterone receptor immunohisto-
chemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 69 (1998) 220-225
31. Friberg LG, Noren H: Prognostic value of steroid hormone receptors for
5-year survival in stage II endometrial cancer.
Cancer 71 (1993) 3570-3574
32. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Harris AL, Gatter KC: Bcl-
2 and p53 expression in stage I endometrial carcinoma.
Anticancer Res 18 (1998) 3689-3693
33. Gemer O, Segal S: Endometrial cancer in patients undergoing
diagnostic curettage. *Arch Gynecol Obstet* 261 (1998) 79-81
34. Gerber B, Krause A, Kuelz T, Quasmeh A, Reimer T, Friese K: Rating
of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal
bleeding. *Zentralbl Gynakol* 121 (1999) 143-148
35. Grulich D, Hagen A, Morack A: Prognosefaktoren und
Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom.
Zentralbl Gynakol 118 (1996) 154-163

36. Hachisuga T, Kawarabayashi T, Iwasaka T, Sugimori H, Kamura T, Tsuneyoshi M: The prognostic value of semiquantitative nuclear grading in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 65 (1997) 115-120
37. Hagen A, Morack G, Grulich D: Wertung von epidemiologischen Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom auf der Basis einer Fall-Kontroll- Studie. *Zentralbl Gynakol* 117 (1995) 368-374
38. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Suman VJ, Hu TC, Podratz MS, Podratz KC: Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 62 (1996) 192-198
39. Hareyama H, Sakuragi N, Makinoda S, Fujimoto S: Serum and tissue measurements of CA72-4 in patients with endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 49 (1996) 967-970
40. Helle M, Helin H, Ashorn P, Putkinen EL, Krohn K, Wahlstrom T: The expression of CEA, CA 19-9 and HMFG antigens in ovarian clear-cell and endometrioid carcinomas. *Pathol Res Pract* 188 (1992) 74-77
41. Hicks ML, Phillips JL, Parham G, Andrews N, Jones WB, Shingleton HM, Menck HR: The national cancer data base report on endometrial carcinoma in african-american women. *Cancer* 83 (1998) 2629-2637
42. Hoffman K, Nekhlyudov L, Deligdisch L: Endometrial carcinoma in elderly women. *Gynecol Oncol* 58 (1995) 198-201
43. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD: Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: Effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 50 (1993) 281-286
44. Kalandini A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D: A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology* 53 (1996) 354-359
45. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeleiderer A: Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 38 (1990) 59-65
46. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 53 (1996) 23-30

47. Köchli OR, Bajka M, Schär G, Schmidt D, Haller U: Invasions-tiefenmessung des Korpuskarzinoms - Präoperative Transvaginalsonographie und Korrelation zu intraoperativen und histopathologischen Befunden - Eine prospektive Studie. *Ultraschall in Med* 16 (1995) 8-11
48. Köhler U, Martin R, Krug H, Bilek K: DNA-Ploidiegrad und Steroidhormonrezeptoren als prognostische Faktoren bei Endometriumkarzinom. *Zentbl Gynakol* 113 (1991) 1086-1095
49. Köhler U: Morphologische Untersuchungen an Endometriumkarzinomen zur biologischen Wertigkeit eines Kern- Grading. *Zentbl Gynakol* 113 (1991) 995-1003
50. Kohlberger P, Gitsch G, Loesch A, Tempfer C, Kaider A, Reinthaller A, Kainz C, Breitenecker G: p53 protein overexpression in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 62 (1996) 213-217
51. Kohler MF, Berchuk A, Davidoff AM, Humphrey PA, Dodge RK, Iglehart JD, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC, Marks JR: Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Research* 52 (1992) 1622-1627
52. Kohler MF, Berkholz A, Risinger JI, Elbendary A, Boyd J, Berchuck A: Mutational analysis of the estrogen-receptor gene in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 86 (1995) 33-37
53. Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T: Determination of a normal level of serum CA 125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 69 (1998) 192-196
54. Kurman RJ, Norris HJ: Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ (Hrsg.): *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, 3. Aufl., 1987
55. Lampe B, Kürzl R, Hantschmann P: Reliability of tumor typing of endometrial carcinoma in pre hysterectomy curettage. *Int J Gynecol Pathol* 14 (1995) 2-6
56. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumour suppressor Gene. *Nature* 351 (1991) 453-456

57. Lim P, Aquino-Parsons CF, Wong F, Dupuis B, Phillips D, Zhou C, Gilks CB: Low-risk endometrial carcinoma: assessment of a treatment policy based on tumor ploidy and identification of additional prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 73 (1999) 191-195
58. Löning T, Reusch U, Thomssen C: Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms. *Pathologe* 20 (1999) 63-71
59. Ludwig H: Prognostic factors in endometrial cancer. *Int J Gynecol Oncol* 49 Suppl (1995) 1-7
60. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS: Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 78 (1991) 63-69
61. Maggino T, Romagnolo C, Zola P, Sartori E, Landoni F, Gadducci A: An analysis of approaches to the treatment of endometrial cancer in western europe: a CTF study. *Eur J Cancer* 12 (1995) 1993-1997
62. Martin R, Köhler U, Krug H, Rotzsch W: Steroidhormon-rezeptorbestimmungen mit der biochemischen DCC- Methode in Endometriumkarzinomen und Tumorrand- endometrium. Beziehungen zu zellulären Veränderungen und Hormonspiegel. *Geburtsh u Frauenheilk* 53 (1993) 314-320
63. Martius G, Arabin H: Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Band II. Stuttgart-New York: Thieme 1991
64. Mayr NA, Wen BC, Benda JA, Sorosky JI, Davis CS, Fuller RW, Hussey DH: Postoperative radiation therapy in clinical stage I endometrial cancer: Corpus, cervical and lower uterine segment involvement – patterns of failure. *Radiology* 196 (1995) 323-328
65. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR: Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's health study. *Am J Epidemiol* 143 (1996) 1195-1202
66. Mikuta JJ: International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer* 71 (1993) 1460-1463
67. Möllerström G, Carlström K, Lagrelius A, Einhorn N: Is there an altered steroid profile in patients with endometrial cancer? *Cancer* 72 (1993) 173-181

68. Morris PC, Anderson JR, Anderson B, Buller RE: Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 56 (1995) 406-411
69. Nielsen AL, Thomsen HK, Nyholm HCJ: Evaluation of the reproducibility of the revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics grading system of endometrial cancers with special emphasis on nuclear grading. *Cancer* 68 (1991) 2303-2309
70. Nordström B, Strang P, Lindgren A, Bergström R, Tribukait B: Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications? *Int J Gynecol Pathol* 15 (1996) 191-201
71. Nordström B, Bergstrom R, Strang P: Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 18 (1998) 3717-3724
72. Nyholm HCJ, Nielsen AL, Norup P: Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: Comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 49 (1993) 229-235
73. Olson JE, Sellers TA, Anderson KE, Folsom AR: Does a family history of cancer increase the risk for postmenopausal endometrial carcinoma? A prospective cohort study and a nested case-control family study of older women. *Cancer* 85 (1999) 2444-2449
74. Osmers R, Völksen M, Schauer A: Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 335 (1990) 1569-1571
75. Parazzini F, la Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S: Review: The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 41 (1991) 1-16
76. Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F: Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 81 (1999) 539-542
77. Pertschuk LM, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, Greene GL: Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: A prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 63 (1996) 28-33
78. Peters-Engl C, Buxbaum P, Ogris E, Sevelde P, Medl M: TATI (tumor associated trypsin inhibitor) and cancer antigen 125 (CA 125) in patients with early-stage endometrial cancer. *Anticancer Res* 18 (1998) 4635-4639

79. Pflaiderer A: Die Therapie des Endometriumkarzinoms. Geburtsh u Frauenheilk 51 (1991) 787-797
80. Rabe, T: Gynäkologie und Geburtshilfe. Ed. Medizin, Weinheim: VCH 1990
81. Rantanen V, Grenman S, Kurvinen K, Hietanen S, Raitanen M, Syrjänen S: p53 mutations and presence of HPV DNA do not correlate with radiosensitivity of gynecological cancer cell lines. Gynecol Oncol 71 (1998) 352-358
82. Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme, Stuttgart- New York, 3. Aufl. (1993)
83. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Prognostic impact of morphometric nuclear grade of endometrial carcinoma. Cancer 83 (1998) 956-964
84. Sarandakou A, Phocas I, Botsis D, Sikiotis K, Rizos D, Kalambokis D, Trakakis E, Chryssikopoulos A: Tumour-associated antigens CEA, CA125, SCC and TPS in gynaecological cancer. Eur J Gynaecol Oncol 19 (1998) 73-77
85. Satyaswaroop PG, Mortel R: Sex steroid receptors in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 50 (1993) 278-280
86. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G: Gynäkologische Onkologie. Schattauer Stuttgart – New York 1993
87. Schramm T, Kürzl R, Schweighart C, Stuckert-Klein AC: Endometriumkarzinom und Vaginalsonographie: Untersuchungen zur diagnostischen Validität. Geburtsh u Frauenheilk 55 (1995) 65-72
88. Selvin S: Statistical analysis of epidemiological data. Oxford University Press, New York, Oxford 1996, 197-269
89. Shoff SM, Newcomb PA: Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 148 (1998) 234-240
90. Sigurdsson K, Sigurdardottir B, Steinsson S, Benediktsdottir K, Sigurvinsson T, Sigvaldason H: Survival and prognostic factors of endometrial cancer patients in Iceland 1964-1985: can attendance at population-based Pap-smear screening affect survival? Int J Cancer 79 (1998) 166-174

91. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M: Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 90 (1997) 441-447
92. Soong R, Knowles S, Williams KE, Hammond IG, Wysocki SJ, Iacopetta BJ: Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 74 (1996) 562-567
93. Soper JT, Berchuck A, Olt GJ, Soisson AP, Clarke-Pearson DL, Bast RC: Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 163 (1990) 1204-1209
94. Sorbe B, Risberg B, Frankendal B: DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 38 (1990) 22-27
95. Soussi T: The humoral response to the tumor-suppressor gene-product p53 in human cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Immunology Today* 17 (1996) 354-356
96. Spiegel GW: Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 19 (1995) 417-432
97. Strang P, Nordström B, Nilsson S, Bergström R, Tribukait B: Mutant p53 protein as a predictor of survival in endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 32 A/4 (1996) 598-602
98. Symonds DA: Prognostic value of pathologic features and DNS analysis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 39 (1990) 272-276
99. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K: Combined assay of serum levels of CA 125 and CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 54 (1994) 321-326
100. Taskin M, Lallas TA, Shevchuk M, Barber HRK: p53 expression in adenomyosis in endometrial carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 62 (1996) 241-246
101. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O: Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 82 (1999) 38-42

102. Tornos C: Aggressive stage I grade I endometrial cancer. *Cancer* 70 (1992) 790-798
103. Vernig A, Bender HG, Stegmüller M: Einflüsse auf die Steroidrezeptorkonzentration und deren Bedeutung für die Praxis. *Gynäkologie* 24 (1991) 22-27
104. Vecek N, Nola M, Marusic M, Ilic J, Babic D, Petrovecki M, Nikolic S, Marinovic T, Jukic D, Vecek N: Prognostic value of steroid hormone receptors concentration in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73 (1994) 730-733
105. Vogt PK: The molecular genetics of cancer. Part II: Tumour suppressor genes. *Helix, Amgen's Magazine of Biotechnology* 3 (1992)
106. Walther D: Das Endometriumkarzinom: eine Befundanalyse bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und abdominaler Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie im Zeitraum von 1985 - 1994. Greifswald, Diss. med. 1998
107. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR: Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 93 (1999) 594-598
108. Wnuk G: Endometriumkarzinom: Immunhistochemische Untersuchung von Hormonrezeptoren, Tumormarkern und klinischem Verlauf. Berlin, FU Berlin, Diss. med., 1995
109. Yamauchi M, Sakamoto A, Uozaki H, Iihara K, Machinami R: Immunohistochemical Analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in Relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. *Int J Gynecol Pathol* 15 (1996) 202-208
110. Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA: p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: Comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol* 61 (1996) 167-174

Thesen zur Dissertation

Für das Endometriumkarzinom, welches eine hohe Inzidenz aufweist, konnte bisher noch keine zuverlässige Methode zur Früherkennung etabliert werden. Vor allem fehlt die Klärung der Risikofaktoren und Besonderheiten von Subtypen des Endometriumkarzinoms. Für diese Arbeit wurden anamnestiche und klinische Daten von 254 an diesem Karzinom erkrankten Frauen ausgewertet, die an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Ernst-Moritz-Arndt-Universität aufgenommen und therapiert wurden. Versucht wurde, das Endometriumkarzinom in zwei verschiedenen Typen zu klassifizieren, Besonderheiten und Charakteristiken darzustellen.

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Thesen ableiten:

- Endometriumkarzinome lassen sich in zwei verschiedene Typen unterteilen:
Typ I tritt vorwiegend bei jüngeren Frauen prämenopausal bzw. in geringem zeitlichen Abstand zur Menopause auf (<10 Jahre); Typ II dagegen bei Patientinnen im Senium mit lange zurückliegender Menopause (>10 Jahre)
- Beiden Typen des Endometriumkarzinoms lassen sich spezifische Risikofaktoren zuordnen:
Für das Typ I- Karzinom Hypertonus; dagegen ist Diabetes mellitus häufiger mit dem Typ II- Karzinom vergesellschaftet.
Adipositas tritt bei beiden Typen ähnlich gehäuft auf, ist also als genereller Risikofaktor für das Endometriumkarzinom anzusehen.
- Ohne Einfluß auf die Krankheit bzw. die Bevorzugung eines Typs sind konstitutionelle Faktoren wie Körpergröße und -gewicht.
Ebensowenig ist die Zahl vorangegangener Paritäten von Einfluß.

- Als Erstsymptom imponieren generell Blutungsstörungen. Meist sind sie jedoch beim Typ I Karzinom anzutreffen. Das Vorliegen anderer Krankheitszeichen deutet auf ein Typ II- Karzinom.
- Ein prognostisches Kriterium stellt die myometriale Infiltrationstiefe dar. Während Typ I Karzinome das Myometrium meist nicht oder nur flach infiltrieren, weisen Typ II- Karzinome signifikant häufiger tiefes myometriales Wachstum auf.
- Wichtig für die Prognose ist das Auftreten von Metastasen. Absiedlungen in den Lymphknoten treten bevorzugt bei Typ II- Karzinomen auf; selten finden sich Lymphknotenmetastasen bei den Tumoren des Typs I.
- Typ II- Karzinome zeigen ein aggressiveres Wachstum: häufig hochmaligne Typen (seröse, klarzellige und undifferenzierte Karzinome, u.a.) mit schlechter Differenzierung, oft im Stadium FIGO III und IV. Tumoren des Typs I stellen sich meist als gut differenzierte Adenokarzinome im Stadium I nach FIGO dar.
- Beide Subtypen exprimieren häufig Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren. Sie gelten als Kriterium für eine gute Prognose. Der Rezeptorstatus ist jedoch nicht ausreichend zur Klassifizierung. Er ist eher ein prognostisches Merkmal aller Karzinome des Endometriums.
- Tumoren des Typs II erfordern eine radikalere und aufwendigere Therapie. Dies ergibt sich aus folgenden Merkmalen: nach FIGO häufiger Stadien III und IV als beim Typ I, Zellen sind schlechter differenziert, Lymphknotenmetastasen sind vermehrt nachweisbar.
- Die Tumormarker CEA, CA 125 und p53 werden selten exprimiert; pathologische Werte sind eher eine Ausnahme.
Ein unterschiedliches Verhalten bei den Typen I und II existiert nicht. Daher sind diese Tumormarker für die Diagnostik des Endometriumkarzinoms ohne Relevanz.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Meisel, Fabian

Geburtsdatum: 05. Oktober 1973

Geburtsort: Potsdam- Babelsberg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schule

1980 - 1990 Polytechnische Oberschule Greifswald

1990 - 1992 Gymnasium „Friedrich Ludwig Jahn“ Greifswald

Ersatzdienst

1992 - 1993 Zivildienst Intensivtherapeutische Station der Klinik für Anästhesiologie der Universität Greifswald

Ausbildung

1993 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Ernst- Moritz- Arndt- Universität Greifswald und der Freien Universität Berlin

21.11.2000 Staatsexamen Humanmedizin

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Unterschrift