

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Stellenwert einer spezialisierten gynäkopathologischen
Zweitbegutachtung in der Behandlung des
Endometriumkarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der
Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Grevenkamp, Friederike Anja

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommos

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Todenhöfer

Tag der Disputation: 04.03.2021

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>6</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>8</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>9</u>
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>11</u>
1.1 DAS ENDOMETRIUMKARZINOM	11
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.1.2 ÄTIOLOGIE	11
1.1.3 VORLÄUFERLÄSIONEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS	14
1.1.4 KLINIK.....	15
1.1.5 DIAGNOSTIK.....	16
1.1.6 DER HISTOPATHOLOGISCHE BEFUND BEIM ENDOMETRIUMKARZINOM	18
1.1.7 STADIENEINTEILUNG.....	22
1.1.8 RISIKOKLASSIFIKATION	22
1.1.9 THERAPIE	24
1.2 REPRODUZIERBARKEIT HISTOPATHOLOGISCHER BEFUNDE BEIM EC	25
1.2.1 MÖGLICHE AUSWIRKUNGEN FEHLERHAFTER PATHOLOGISCHER BEFUNDE.....	25
1.2.2 BISHERIGE ARBEITEN ZU DIESEM THEMA.....	26
1.3 FRAGESTELLUNG	27
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>28</u>
2.1 ETHIKVOTUM.....	28
2.2 STUDIENKOLLEKTIV.....	28
2.3 DATENERHEBUNG	28
2.4 ZWEITBEGUTACHTUNG	29
2.4.1 MATERIALSICHTUNG	29
2.4.2 ZWEITBEGUTACHTUNG AM MULTIHEADMIKROSKOP	29
2.5 AUSWERTUNG.....	31
<u>3. ERGEBNISSE.....</u>	<u>33</u>
3.1 STUDIENKOLLEKTIV	33
3.1.1 STUDIENKOLLEKTIV	33

3.1.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	33
3.2 ZWEITBEGUTACHTUNG	35
3.2.1 MATERIAL	35
3.2.2 DIAGNOSEFINDUNG	35
3.3 VERGLEICH ORIGINALBEFUND UND ZWEITBEGUTACHTUNG	39
3.3.1 HISTOLOGISCHER TYP	39
3.3.2 DIFFERENZIERUNGSGRAD.....	43
3.3.3 MYOINVASION	45
3.3.4 ANDERE TUMORENTITÄTEN UND GUTARTIGE LÄSIONEN.....	45
3.4 RISIKOKLASSIFIZIERUNG	46
3.5 VERTEILUNG DER DISKREPANZEN IN DER ZWEITBEGUTACHTUNG	48
3.5.1 UNTERSCHIEDUNG MINOR - MAJOR	48
3.5.2 DISKREPANZEN ANHAND DES ZU BEGUTACHTENDEN MATERIALS.....	49
3.5.3 DISKREPANZEN ANHAND DER JAHRESZAHL DER ERSTDIAGNOSE.....	49
<u>4. DISKUSSION.....</u>	<u>51</u>
4.1 ABWEICHENDE DIAGNOSEN IN DER ZWEITBEGUTACHTUNG	51
4.1.1 ABWEICHUNGEN DER HISTOLOGISCHEN PARAMETER.....	51
4.1.2 BEDEUTUNG DER IMMUNHISTOCHEMIE	54
4.2 KLINISCHE BEDEUTUNG DER ABWEICHENDEN DIAGNOSEN	55
4.2.1 RISIKOKLASSIFIZIERUNG ABWEICHEND	56
4.2.2 ATYPISCHE HYPERPLASIE VS. LOW GRADE ENDOMETRIUMKARZINOM.....	58
4.2.3 APAM	59
4.2.4 ANDERE TUMORENTITÄTEN	60
4.3 ABRADAT VERSUS HYSTEREKTOMIE-PRÄPARAT	62
4.4 AUSBLICK / LÖSUNGSANSÄTZE	63
4.4.1 GYNÄKOPATHOLOGISCHE ZWEITBEGUTACHTUNG	63
4.4.2 SPEZIALISIERTE GYNÄKOPATHOLOGEN IN PATHOLOGISCHEN INSTITUTEN.....	64
4.4.3 EINSATZ DER TELEPATHOLOGIE	65
4.4.4 MOLEKULARE KLASSIFIKATION.....	66
4.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN	67
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>68</u>
<u>VERÖFFENTLICHUNGEN</u>	<u>70</u>

LITERATURVERZEICHNIS.....	71
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	86
DANKSAGUNG	88

Abkürzungsverzeichnis

AEH	Atypische Endometriumhyperplasie
APAM	Adenoides polypoides Adenomyom
CC	Klarzelliges Endometriumkarzinom
CD31	Zelladhäsionsmolekül CD31 (cluster of differentiation)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC	Endometriumkarzinom
EEC	Endometrioides Endometriumkarzinom
EIC	Endometriales intraepitheliales Karzinom
ER	Östrogenrezeptor (estrogen receptor)
ESGO	European Society for Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G1	hoch differenziert (grade 1)
G2	mäßig differenziert (grade 2)
G3	schlecht differenziert (grade 3)
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2
H&E	Hämatoxylin und Eosin
HNF-1beta	hepatocyte nuclear factor 1 – homebox B
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
IHC	Immunhistochemie
Ki-67	Proliferationsmarker Ki-67
K-ras	K-ras Protoonkogen (Kirsten Rat Sarcoma Virus)
L0 / L1	Fehlen / Vorhandensein von Lymphgefäßinvasion
LNE	Lymphonodektomie
LVSI	Lymphgefäßinvasion (lymphovascular space invasion)
MEC	Muzinöses Endometriumkarzinom
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH6	Mutator S homolog 6 (mismatch repair Protein)

NEC	Neuroendokrines Karzinom
p16	p16 Tumor Supressor Gen (cyclin dependant kinase inhibitor 2A)
p53	Phosphoprotein p53 (Tumor Supressor Gen)
PET-CT	Positronenemissionstomografie - Computertomografie
POLE	Polymerase E
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
SEC	Seröses Endometriumkarzinom
TNM	Tumor (T), Nodes = Lymphknoten (N), Metastasen (M)
V1	mikroskopisch sichtbare venöse Infiltration
V2	makroskopisch sichtbare venöse Infiltration
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der genetischen Veränderungen bei Typ I - und Typ II - Endometriumkarzinomen.....	12
Tabelle 2: Übersicht über die Eigenschaften der histologischen Subtypen.....	21
Tabelle 3: FIGO-Stadien.....	24
Tabelle 4: Verteilung der für die Zweitbegutachtung verwendeten immunhistochemischen Marker	31
Tabelle 5: Übersicht über die FIGO Stadien sowie die Verteilung der histologischen Parameter laut pathologischem Befund	34
Tabelle 6: Einsatz immunhistochemischer Marker in der Zweitbegutachtung, Differentialdiagnosen und Ergebnisse	37
Tabelle 7: Verteilung histologischer Subtyp in Originaldiagnose und Zweitbegutachtung.....	39
Tabelle 8: Verteilung von histologischem Subtyp in Originalbefund und Zweibegutachtung.....	40
Tabelle 9: Fälle mit mixed type Histologie im Originalbefund.....	41
Tabelle 10: rein endometrioiden bzw serösen Tumoren, bei denen in der Zweitbegutachtung die Diagnose "mixed type" gestellt wurde.....	43
Tabelle 11: Verteilung des Differenzierungsgrades in Originalbefund und Zweitbegutachtung.....	43
Tabelle 12: Verteilung der Invasionstiefe in Originalbefund und Zweitbegutachtung.....	45
Tabelle 13: 7 Fälle, in denen in der Zweitbegutachtung andere Tumorentitäten festgestellt wurden.	45
Tabelle 14: Verteilung der Risikoklassifikation nach histologischen Parametern aus Originalbefund bzw. Zweitbegutachtung	47
Tabelle 15: Verfügbares Material für die Zweitbegutachtung und Verteilung der Diskrepanzen (Abr. = Abradat, HE = Hysterektomie)	49
Tabelle 16: Verteilung der Diskrepanzen und der Gesamtzahl der Fälle im Untersuchungszeitraum	50
Tabelle 17: Expressionsmuster IHC Marker durch EC vs. SC	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Differenzierungsgrad nach Figo-Grading	20
Abbildung 2: Übersicht über die Risikogruppen und operative/adjuvante Therapieempfehlungen nach den Empfehlungen der ESMO-ESGO- ESTRO-Konsensuskonferenz 2016.....	23
Abbildung 3: Fall ID130. Originaldiagnose: mäßigdifferenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtung: seröses Adenokarzinom des Endometriums.....	36
Abbildung 4: Fall ID604: Originaldiagnose mäßig differenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtung gemischtes seröses und endometrioides Adenokarzinom.....	42
Abbildung 5: Verteilung des Differenzierungsgrads laut Originalbefund und Zweitbegutachtung.....	44
Abbildung 6: Fall ID168, Originaldiagnose gut differenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtungsdiagnose atypische Endometriumhyperplasie.....	46
Abbildung 7: Änderung der Risikoklassifizierung in 38 Fällen.....	48
Abbildung 8: Diskrepanzen im Verhältnis zu übereinstimmenden Diagnosen in Prozent anhand der Jahreszahl des Erstbefundes	49

1. Einleitung

1.1 Das Endometriumkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste Tumor des weiblichen Genitaltrakts, es ist mit einer Inzidenz von 4,8% weltweit die fünfthäufigste Krebsdiagnose der Frau, wobei die Inzidenz in Europa und Nordamerika am höchsten ist (Ellenson et al., 2011b, Ferlay et al., 2012). Mit rund 11.000 Neuerkrankungen und 2.500 Todesfällen pro Jahr erkrankt in Deutschland jede 50. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Endometriumkarzinom und jede 200. Frau verstirbt daran (Kaatsch et al., 2015).

Das Endometriumkarzinom ist im Allgemeinen eine Erkrankung der älteren Frau mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren. 80% der Tumoren werden in frühen Stadien (FIGO-Stadium I) diagnostiziert mit einer sehr guten Prognose und einem 5-Jahresüberleben von über 90% (Colombo et al., 2016). In weiter fortgeschrittenen Stadien sinkt das 5-Jahresüberleben je nach Stadium auf 20-83% (Creasman et al., 2006). Unabhängig vom Stadium haben Tumoren mit seröser und klarzelliger Differenzierung eine schlechtere Prognose als endometrioides Karzinome mit einem 5-Jahresüberleben von 40-70% versus 70-85% (Cirisano et al., 2000, Creasman et al., 2006)

1.1.2 Ätiologie

1.1.2.1 Pathogenese

Histologisch und genetisch stellen Endometriumkarzinome eine heterogene Gruppe von Krebserkrankungen dar. „Typ-I“-Karzinome (hormonrezeptorpositiv, endometrioides Histologie) sind am häufigsten und gehen in der Regel mit einer günstigen Prognose einher. Im Gegensatz hierzu haben „Typ-II“-Karzinome (hormonrezeptor-negativ, nicht-endometrioides Histologie) eine deutlich schlechtere Prognose.

Das Typ I Endometriumkarzinom entsteht östrogenabhängig häufig auf dem Boden einer atypischen Endometriumhyperplasie. Die Tumorzellen zeigen in

vielen Fällen Mutationen in verschiedenen Tumorsupressorgenen, am häufigsten ist die Mutation des *Phosphatase und Tensin homolog* (PTEN) – Gens, welche bereits in Zellen der Vorläuferläsion nachgewiesen werden kann (Kandoth et al., 2013, Maxwell et al., 1998). Außerdem spielen Mikrosatelliteninstabilität durch Mutationen im MSH6-Gen, sowie genaktivierende Mutationen des Protoonkogens K-ras sowie des β -Catenin-Gens eine Rolle in der Pathogenese des Endometriumkarzinoms (Bansal et al., 2009, Lax, 2004). Etwa 10% der Typ I Endometriumkarzinome zeigen außerdem Mutationen der *Polymerase E* (POLE), welche insgesamt mit einer besseren Prognose einhergehen (Hussein und Soslow, 2018)

Typ II Endometriumkarzinome entstehen unabhängig von Östrogen meist im atrophischen Endometrium (Ellenson et al., 2011b). Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens können sehr häufig vor allem bei serösen Endometriumkarzinomen nachgewiesen werden, allerdings auch teilweise bei schlecht differenzierten endometrioiden Endometriumkarzinomen (Lax, 2004). Weitere typische molekulare Eigenschaften des Typ II Endometriumkarzinom sind Überexpression von Her-2/neu, p16 Funktionsverlust und verringerte E-Cadherin Aktivität (Bansal et al., 2009).

In Tabelle 1 sind die Häufigkeiten der beschriebenen genetischen Veränderungen bei Typ I und Typ II Endometriumkarzinomen gegenübergestellt.

Tabelle 1: Übersicht der genetischen Veränderungen bei Typ I - und Typ II - Endometriumkarzinomen (Kandoth et al., 2013, Lax, 2004)

genetische Veränderung	Typ I Karzinome	Typ II Karzinome
PTEN-Mutation	50-84%	10%
Mikrosatelliteninstabilität	20-40%	2-5%
K-ras Mutation	15-30%	0-5%
β -Catenin Inaktivierung	20-40%	0-5%
p53-Mutation	10-20%	90%
p16-Inaktivierung	10%	40%
E-Cadherin-Inaktivierung	10-20%	80-90%
Her-2/neu Mutation	10-30%	40-80%

1.1.2.2 Risikofaktoren

Vermehrte Östrogenexposition

Risikofaktoren für die Entstehung eines Typ I Endometriumkarzinoms sind Umstände, die im Zusammenhang mit einer vermehrten Östrogen-Exposition stehen: Eine frühe Menarche und späte Menopause, Kinderlosigkeit oder auch Erkrankungen, die mit einem erhöhten Östrogenspiegel einhergehen wie das polyzystische Ovarialsyndrom oder Adipositas (s.u.). Eine östrogenbasierte Hormonersatztherapie in der Menopause kann die Entstehung von Endometriumkarzinomen beziehungsweise seiner Vorstufen begünstigen (Beral et al., 2005)., die Einnahme von gestagenhaltigen Kontrazeptiva hat hingegen einen protektiven Effekt (Purdie und Green, 2001).

Adipositas, beziehungsweise ein erhöhter Body-Mass-Index $> 35\text{kg/m}^2$, Diabetes, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen als typische „Wohlstandserkrankungen“ sind wichtige Risikofaktoren für die Entstehung des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen (Matsuo et al., 2015, Purdie und Green, 2001). Insbesondere in der Postmenopause führt Übergewicht durch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene in den vermehrten Fettzellen zu einem gesteigerten Östrogenlevel und steigert über diesen Mechanismus die Entstehung von Endometriumkarzinomen (Sherman, 2000).

Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit Östrogenantagonisten

Östrogenantagonisten, insbesondere ihr Prototyp Tamoxifen, kommen in der adjuvanten Therapie von Mammakarzinomen seit Jahren erfolgreich zum Einsatz. Als selektiver Östrogenmodulator hat Tamoxifen einen stimulierenden Effekt auf das Endometrium, durch diesen und andere Faktoren fördert es die Entstehung von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom (Kitchener et al., 2009).

Dabei zeigen die Ergebnisse von u.a. Ngo und Bland, dass für die Patientinnen, mit (Langzeit-) Tamoxifentherapie insbesondere das Risiko für Hochrisiko-Typen des Endometriumkarzinoms mit einer insgesamt schlechteren Prognose erhöht ist (Bergman et al., 2000, Bland et al., 2009, Ngo et al., 2014)

1.1.2.3 Hereditäres EC

Das Lynch-Syndrom (syn. Hereditary non-polyposis colon carcinoma, HNPCC) ist eine autosomal dominante Erbkrankheit, die durch Mutationen der DNA mismatch repair Proteine mit dem molekularen Phänotyp der Mikrosatelliteninstabilität für eine Reihe von Krebserkrankungen verantwortlich ist. Neben dem Kolonkarzinom gehört auch das Endometriumkarzinom zu den häufigen Erstmanifestationen der Erkrankung (Ellenson et al., 2011b). Etwa 2-5% der Endometriumkarzinome treten im Rahmen eines Lynch-Syndroms auf, hauptsächlich handelt es sich dabei um Tumoren vom Typ I, aber auch bei Typ II Karzinomen wurde ein Zusammenhang mit dem Lynch-Syndrom berichtet (Anagnostopoulos et al., 2017, Mills und Longacre, 2016). Für Patientinnen mit hereditärem Endometriumkarzinom besteht ein hohes Risiko für Zweitkarzinome, daher sollte bei Patientinnen die vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sind und die eine positive Familienanamnese aufweisen (mindestens drei Angehörige in mindestens zwei Generationen mit kolorektalem Karzinom, EC, Dünndarm-, Ureter- oder Nierenbeckenkarzinom) das Tumormaterial auch molekularpathologisch untersucht werden (Anagnostopoulos et al., 2017, Mills und Longacre, 2016, Najdawi et al., 2017). Bei Frauen mit nachgewiesener erblicher Belastung sollte bei Symptomatik im Sinne von Blutungsstörungen auch schon prämenopausal eine histologische Abklärung erfolgen, ein Screening auf EC für asymptomatische Patientinnen wird nach aktuellem Forschungsstand nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF), 2018)

1.1.3 Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms

1.1.3.1 Atypische Endometriumhyperplasie

Bei der Endometriumhyperplasie handelt es sich um eine durch Östrogen stimulierte unregelmäßige Proliferation des endometrialen Drüsenepithels. Je nach Vorhandensein von nuklearen Atypien wird sie nach der 2014 überarbeiteten WHO Klassifikation in die Endometriumhyperplasie ohne Atypien und die atypische Endometriumhyperplasie (AEH) eingeteilt (Kurman et al.,

2014, Lax, 2016). Dabei stellt die AEH als häufige Vorläuferläsion einen individuellen Risikofaktor für die Entstehung von (endometrioiden) Endometriumkarzinomen dar. In ca. 50% der im Abradat diagnostizierten AEH wird bei der darauffolgenden Hysterektomie bereits ein Endometriumkarzinom gefunden (Lacey et al., 2012, Taskin et al., 2017). Anhand der aktuellen Datenlage ist davon auszugehen, dass sich aus einer reinen AEH in etwa 20-25% der Fälle innerhalb der nächsten 10-20 Jahre ein Endometriumkarzinom entwickelt (Lacey et al., 2008, Matsuo et al., 2015).

1.1.3.2 Endometriales intraepitheliales Karzinom

Demgegenüber steht das endometriale intraepitheliale Karzinom (EIC) als Vorläuferläsion des nicht östrogenabhängigen serösen Endometriumkarzinoms, welches häufig nicht im proliferativen, sondern im atrophen Endometrium auftritt (Ellenson et al., 2011a). Das EIC ist durch eine oder mehrere Epithelschichten charakterisiert, die das gesunde Endometrium (teilweise) ersetzen und atypische Kerne mit zahlreichen Mitosen, sowie p53 und Ki-67 Mutationen ähnlich dem serösen Karzinom aufweisen (Ambros et al., 1995, Sherman, 2000) Bei 47-89% der serösen Endometriumkarzinome liegt gleichzeitig ein EIC vor, außerdem wurde eine Assoziation mit Karzinosarkomen mit seröser Komponente gefunden (Ambros et al., 1995, Sherman, 2000, Wheeler et al., 2000)

1.1.4 Klinik

Das Leitsymptom des Endometriumkarzinoms stellen abnormale uterine Blutungen dar, die meist peri- und postmenopausal auftreten (Morice et al., 2016). Während für prämenopausale Frauen mit Blutungsstörungen andere Ursachen im Vordergrund stehen, ist bei Frauen mit postmenopausalen Blutungen in ca. 5-7% ein Endometriumkarzinom die Ursache, noch häufiger seine Vorstufen (Ellenson et al., 2011a, Ellenson et al., 2011b). Eine einmalig oder rezidivierend auftretende postmenopausale Blutung muss dementsprechend immer auch histologisch abgeklärt werden.

Insbesondere bei Typ II Endometriumkarzinomen, die nicht im hyperplastischen Endometrium entstehen, können uterine Blutungen als Frühsymptom fehlen, sie werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch durch eher unspezifische Beschwerden wie Schmerzen in Unterbauch und Becken oder Bauchumfangszunahme (Morice et al., 2016).

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Bildgebung

Bildgebende Verfahren spielen beim Endometriumkarzinom vor allem in der Primärdiagnostik, zum präoperativen Staging sowie zur Therapieplanung in der Rezidivsituation eine Rolle.

Transvaginaler Ultraschall in der Primärdiagnostik

Den ersten Schritt in der Diagnostik bei Patientinnen, die sich mit einer postmenopausalen Blutung vorstellen, stellt immer die gynäkologische Untersuchung dar. Im vaginalen Ultraschall ist dabei ein hoch aufgebautes Endometrium von über 5 mm, sowie das Auftreten von Polypen bei postmenopausalen Patientinnen als suspekt einzuschätzen und muss, insbesondere wenn postmenopausale Blutungen bestehen, einer histopathologischen Diagnostik zugeführt werden (Breijer et al., 2010, Colombo et al., 2016). Bei ausgedehnten Befunden kann die transvaginale Sonografie außerdem ergänzend zu anderen bildgebenden Verfahren zur Einschätzung von myometraner und Cervixinfiltration dienen.

Präoperatives Staging

Um präoperativ bereits das Stadium eines Karzinoms abschätzen und damit Ausmaß und Methode der OP anpassen zu können, sind bildgebende Verfahren notwendig um einerseits das lokale Ausmaß, andererseits das Bestehen von Fern- und Lymphknotenmetastasen beurteilen zu können.

Um vor allem für vermutete frühe Stadien des Endometriumkarzinoms die lokale Tumorausbreitung einschätzen zu können eignet sich die Bildgebung

mittels MRT (Alcazar et al., 2017, Savelli et al., 2008). Bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium sollte ein CT oder auch PET-CT zum Einsatz kommen, um pelvine und paraaortale Lymphknoten zu beurteilen sowie Fernmetastasen zu detektieren. (Chang et al., 2012, Morice et al., 2016, Selman et al., 2008).

Nachsorge

In der Nachsorge des Endometriumkarzinoms stellt die regelmäßige gynäkologische Untersuchung sowie transvaginale und abdominale Sonografie die geeignetste Methode zur Detektion von Rezidiven dar, eine standardmäßige Bildgebung kommt bei asymptomatischen Patientinnen nicht zum Einsatz. Bei Verdacht auf oder histologisch gesichertem Lokalrezidiv sowie bei Verdacht auf Fernmetastasierung wird vor der Festlegung therapeutischer Schritte eine Schnittbildgebung mittels MRT, CT oder PET-CT empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und AWMF), 2018).

1.1.5.2 Hysteroskopie und Curettage

Die Diagnose „Endometriumkarzinom“ wird durch den Pathologen anhand der histologischen Untersuchung gestellt, die Probenentnahme aus dem Tumor ist daher zur Sicherung der Diagnose unverzichtbar. Der Goldstandard beim Endometriumkarzinom ist dafür die Hysteroskopie kombiniert mit gezielter Probenentnahme und/oder Curettage des Endometriums (Morice et al., 2016). Es existieren auch weniger invasive Verfahren zur Probengewinnung, die keine Anästhesie benötigen - am verbreitetsten die „Blindbiopsie“ mittels Pipelle - die diagnostische Wertigkeit insbesondere zum Ausschluss eines Karzinoms ist im Vergleich zur Hysteroskopie und Curettage jedoch noch unklar (Breijer et al., 2010, Morice et al., 2016, van Doorn et al., 2007) .

1.1.6 Der histopathologische Befund beim Endometriumkarzinom

Zur histologischen Untersuchung des Materials von Abradat oder Biopsie gehört neben der Sicherung der Karzinomdiagnose die Festlegung des histologischen Subtyps und des Differenzierungsgrads als wichtige Faktoren für die Planung des weiteren diagnostischen und operativen Vorgehens. Bei der histopathologischen Untersuchung des Präparates nach Hysterektomie werden als zusätzliche Parameter das Vorliegen von Lymph- und Blutgefäßinvasion und das lokale Tumorausmaß untersucht, sowie gegebenenfalls Lymphknotenbefall und intraabdominelle Metastasen beurteilt. Die im histologischen Befund erhobenen Parameter bilden neben Bildgebung und intraoperativem Befund die Basis für die Stadieneinteilung und sind somit entscheidend für weitere therapeutische Schritte (Colombo et al., 2016).

1.1.6.1 Die histopathologischen Subtypen

Die traditionelle Einteilung der histologischen Typen des Endometriumkarzinoms in Typ I und Typ II nach Bokhman (Bokhman, 1983) bildet trotz einiger inzwischen bekannter Schwachstellen (Soslow, 2010, Suarez et al., 2017) weiterhin die Grundlage der Typisierung des Endometriumkarzinoms. Demnach werden Endometriumkarzinome anhand ihrer histopathologischen, klinischen und molekularen Eigenschaften in zwei Subgruppen unterteilt. Eine Übersicht über die beiden Subtypen ist in Tabelle 2 gegeben.

Tabelle 2: Übersicht über die Eigenschaften der histologischen Subtypen (Creasman et al., 2006, Ellenson et al., 2011b, Lax, 2016)

	Typ I	Typ II
Häufigkeit	häufig, ca. 90%	selten, ca.10%
Prognose (5Jahres-Überleben)	günstig (80-90%)	ungünstig (50-60%)
durchschn. Alter bei Diagnosestellung	55-65Jahre	65-75Jahre
Östrogenabhängigkeit	ja	nein
Endometrium, Vorstufe	Hyperplasie, AEH	Atrophie, EIC
histologischer Typ	endometrioid, muzinös	serös, klarzellig
Differenzierungsgrad	nach FIGO Grading, meistens low grade (G1/G2)	per definitionem G3
Myoinvasion	variabel, häufig minimal	variabel, häufig tief
molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität, beta-Catenin- und K-ras-Mutationen	p53 Mutationen E-cadherin Inaktivierung

1.1.6.2 Der Differenzierungsgrad

Endometrioides Endometriumkarzinome werden anhand der FIGO Klassifikation in hoch (G1) mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierte Karzinome eingeteilt (Creasman, 2009). Dabei erfolgt die Bestimmung anhand des Anteils an nicht squamösem solidem Wachstum (G1 5%, G2 6-50% und G3 >50% solides Wachstum) (Lax et al., 2000) (siehe auch Abbildung 1). Außerdem erfolgt beim Vorliegen auffälliger nuklearer Atypien unabhängig vom Wachstumsmuster ein *upgrading*, Endometriumkarzinome mit squamöser Differenzierung werden nur anhand dieses nuklearen Grades differenziert (Creasman et al., 2006). Die Beurteilung nuklearer Atypien bzw. das nukleare Grading erfolgt dabei in der Regel anhand von Größe und Form der Zellkerne, sowie Chromatinverteilung und Größe der Nukleoli (Lax et al., 2000).

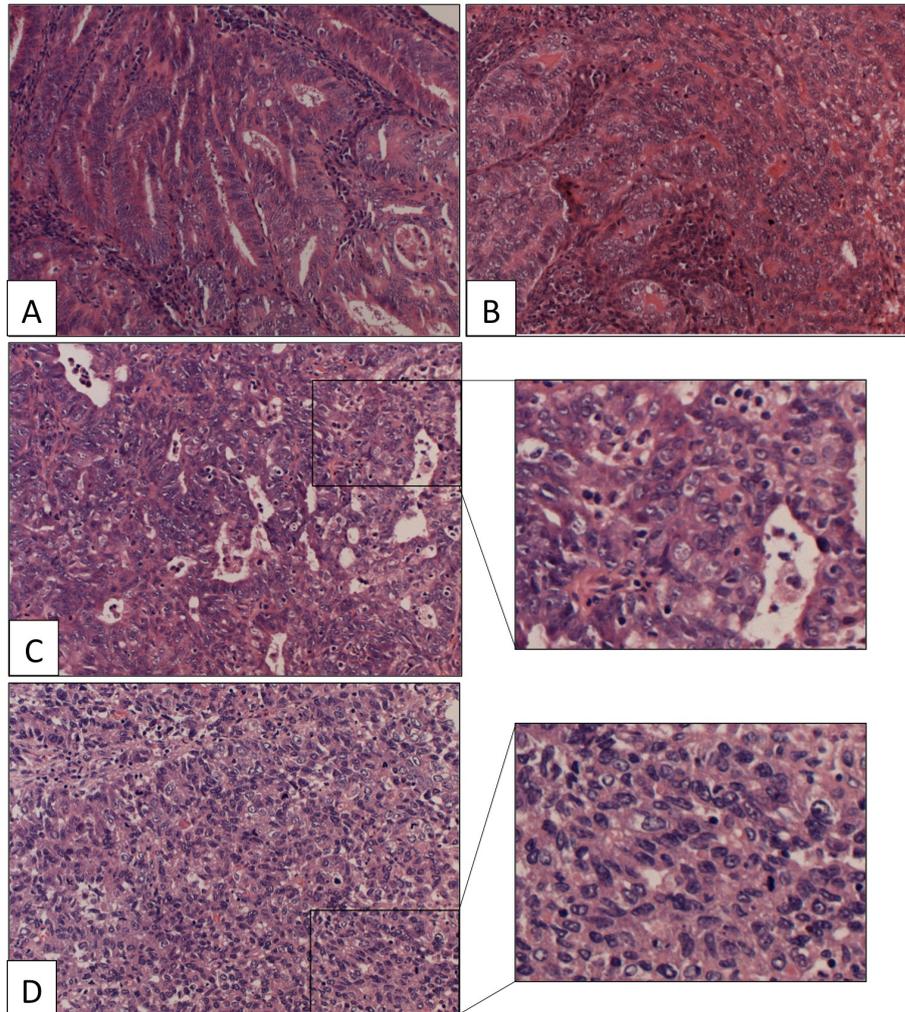


Abbildung 1: Differenzierungsgrad nach Figo-Grading A: Endometrioides Adenokarzinom G1 mit <5% Anteil an solidem Wachstum; B: Endometrioides Adenokarzinom G2, teilweise solides Wachstum (rechte Bildhälfte); C: Endometrioides Adenokarzinom G2, upgrade durch Kernpleomorphien; D: Endometrioides Adenokarzinom G3, hauptsächlich solides Wachstum, deutliche Kernpleomorphie (H&E, schwache Vergrößerung, markierte Bereiche in stärkerer Vergrößerung)

1.1.6.3 Invasion von Lymph- und Blutgefäßen

Zu den wichtigen Informationen des pathologischen Befunds nach Hysterektomie gehört die Beurteilung von Lymph- und Blutgefäßinvasion (L- und V- Kategorie bei der TNM-Klassifikation).

Die Einwanderung von Tumorzellen in den lymphovaskulären Raum (lymphovascular space involvement = LVSI) stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen dar und steht insbesondere bei Endometriumkarzinomen der frühen Stadien im Zusammenhang mit einem

kürzeren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben (Briet et al., 2005, Gerner et al., 2007, Vaizoglu et al., 2013). Ein Stadium L1 beziehungsweise LVSI Positivität ist dabei definiert als der histomorphologische Nachweis von aktiven Tumorzellen in eindeutig von (Lymph-)Endothel ausgekleideten Spalträumen. Klassischerweise erfolgt die Diagnostik am H&E Präparat, durch die Anwendung der Endothel-Marker CD31 und D2-40 kann die Detektionsrate allerdings erhöht werden und zwischen Blut- und Lymphgefäßeinbrüchen unterschieden werden (Alexander-Sefre et al., 2004, Mannelqvist et al., 2009, Weber et al., 2012).

Zur Klassifikation der venösen Infiltration wird zwischen V2 = makroskopisch sichtbare und V1 = mikroskopisch sichtbare Infiltration von Tumorzellen in Venenwand oder venöses Lumen unterschieden.

1.1.6.4 Myoinvasion

Die Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors ins Myometrium erfolgt postoperativ oder auch schon intraoperativ am Schnellschnittpräparat. Sie hat insbesondere Relevanz für auf den Corpus uteri begrenzte, nicht lymphogen metastasierte Tumoren, da sie in diesem Fall das alleinige Kriterium zur Festlegung des Tumorstadiums darstellt, aufgrund dessen sich das weitere operative und adjuvante Vorgehen unterscheiden kann. Das Ausmaß der Myoinvasion wird üblicherweise in Prozent angegeben, wobei anhand der FIGO Stadien zwischen keiner bzw. auf die innere Hälfte beschränkter Myoinvasion (FIGO IA) und Infiltration in die äußere Hälfte des Myometriums (FIGO IB) unterschieden wird (Creasman, 2009).

1.1.7 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms erfolgt anhand der FIGO-Klassifikation vgl. Tabelle 3.

Tabelle 3: FIGO-Stadien (Creasman, 2009, Ellenson et al., 2011b)

FIGO-Stadium		Bedeutung
I		Tumor auf den Uterus begrenzt
	IA	auf die innere Hälfte d. Myometriums begrenzte Myoinvasion
	IB	Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums
II		Infiltration cervikalen Stromas
III		Ausbreitung außerhalb des Uterus
	IIIA	Tumorausbreitung auf Serosa und/oder Adnexe
	IIIB	Tumorausbreitung auf Parametrien und/oder Vagina
	IIIC	Lymphknotenbefall pelvin (IIIC1) oder paraaortal (IIIC2)
IV		Ausbreitung auf andere Organe/Metastasen
	IVA	Befall von Blase und/oder Darmmukosa
	IVB	Fernmetastasen intraabdomineller oder inguinaler Lymphknotenbefall

1.1.8 Risikoklassifikation

Anhand der histopathologischen Parameter Differenzierungsgrad, histopathologischer Typ und FIGO-Stadium lassen sich Endometriumkarzinome in drei Risikogruppen *low*, *intermediate* und *high* einteilen (Colombo et al., 2013). Ab einem FIGO-Stadium II ist ein Tumor als *high risk* einzustufen, für Endometriumkarzinome im FIGO-Stadium I hängt die Einteilung insbesondere vom histologischen Typ (Typ I = *low/intermediate risk*, Typ II = *high risk*) sowie vom Differenzierungsgrad und der Tiefe der Myoinfiltration ab. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Lymphknotenbefall wurde in den 2016 publizierten Empfehlungen außerdem für frühe Typ I Endometriumkarzinome mit positiver LVSI eine weitere Risikogruppe *high intermediate* eingeführt (Colombo et al., 2016, Vaizoglu et al., 2013). Details zu den Risikogruppen sind in Abbildung 2 gegeben.

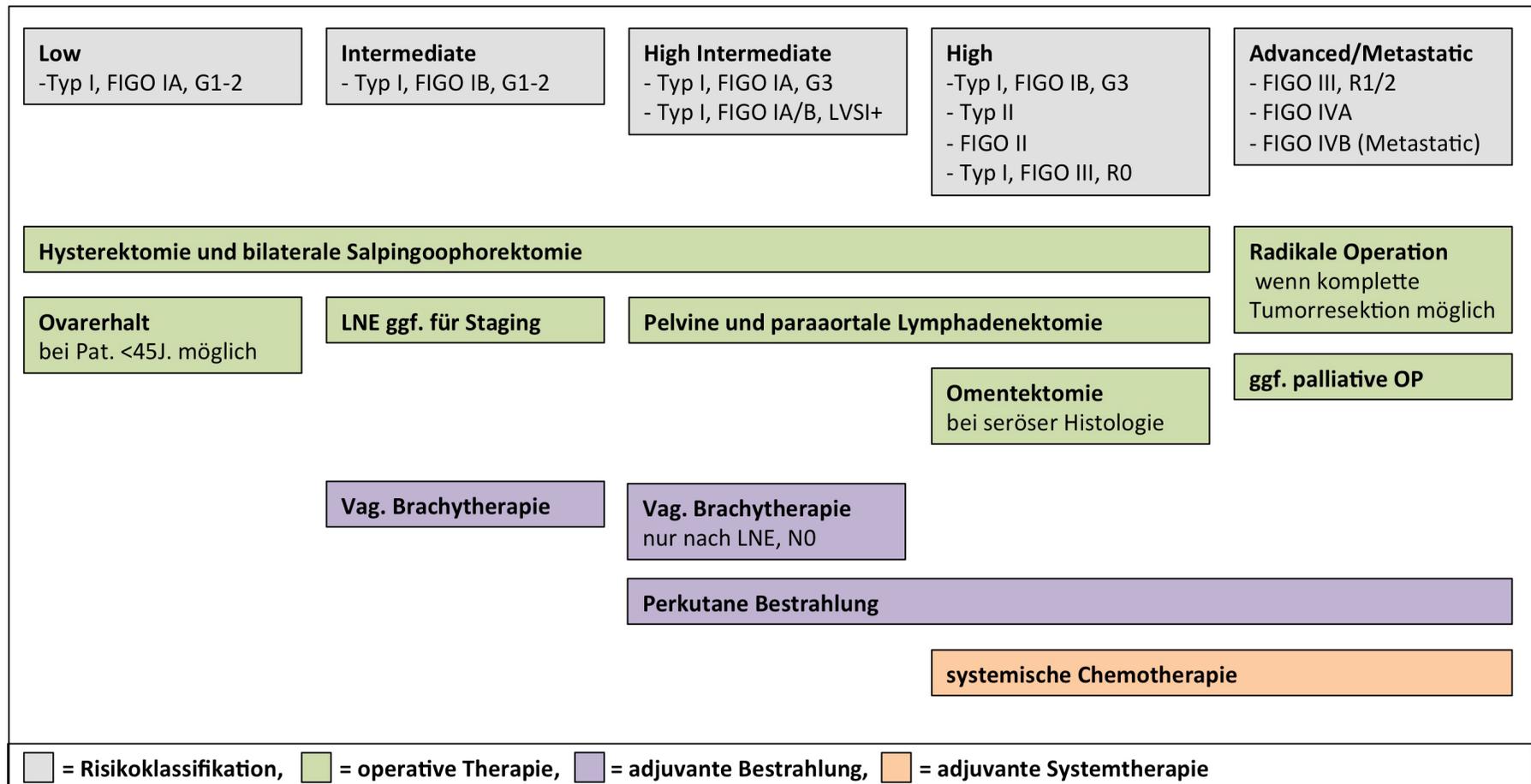


Abbildung 2: Übersicht über die Risikogruppen und operative/adjuvante Therapieempfehlungen nach den Empfehlungen der ESMO-ESGO-ESTRO-Konsensuskonferenz 2016 (Colombo et al., 2016)

1.1.9 Therapie

Abbildung 2 gibt eine Übersicht zur Risikogruppen-abhängigen operativen und adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms.

Operative Therapie

Die Basis in der Therapie des Endometriumkarzinoms bildet die totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie (Bell et al., 2014). Für *low risk* Karzinome im lokal beschränkten Stadium ist die Therapie (bei intraoperativ makroskopisch unauffälligen Lymphknoten) damit bereits abgeschlossen. Bestehen allerdings weitere Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen (entspricht mindestens *intermediate risk*) wird eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (LNE) einerseits zum Staging, andererseits zur Reduzierung des Rezidivrisikos empfohlen (Colombo et al., 2016). Zukünftig könnte anstelle der LNE auch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Staging und Therapie des Endometriumkarzinoms an Bedeutung zunehmen (Amant und Trum, 2017, Rossi et al., 2017a).

Bei Karzinomen im fortgeschrittenem Stadium wird nur dann radikal operiert, wenn eine vollständige Tumorsektion erreichbar ist, ansonsten sind Radiotherapie, Chemotherapie und Kombinationen Therapieansätze.

Adjuvante Therapie

Die Frage, ob und welche adjuvante Therapie einer Patientin zugeführt wird, hängt einerseits vom FIGO Stadium, andererseits von den histologischen Parametern und der daraus abgeleiteten Risikogruppe ab. Adjuvante Radiatio in Form von vaginaler Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung senken das Lokalrezidivrisiko (Creutzberg et al., 2000, Scholten et al., 2005), in höheren Tumorstadien und für Typ II Karzinome profitieren Patientinnen gegebenenfalls von einer systemischen adjuvanten Therapie in der Regel mit platinhaltigen Chemotherapeutika in Kombination mit Taxanen (Colombo et al., 2016).

Eine primäre Strahlentherapie stellt außerdem eine Option für Patientinnen dar, die aufgrund von Alter und/oder Begleiterkrankungen nicht operiert werden können (Colombo et al., 2016).

Fertilitätserhaltende Therapie

Eine Ausnahme der risiko-adaptierten primär operativen Therapie bieten jüngere Patientinnen mit dringendem Wunsch nach Fertilitätserhalt. Für die AEH sowie für auf das Endometrium beschränkte *low risk* Karzinome kann diesen Patientinnen ein konservativer Therapieversuch angeboten werden. Dieser erfolgt mittels 12-24wöchiger Gestagentherapie, bei nachweisbarem Therapieerfolg kann unter der Voraussetzung einer engmaschigen Nachsorge auf die Hysterektomie verzichtet werden (Gadducci et al., 2009, Gressel et al., 2015).

1.2 Reproduzierbarkeit histopathologischer Befunde beim EC

1.2.1 Mögliche Auswirkungen fehlerhafter pathologischer Befunde

Die histopathologische Diagnostik des Endometriumkarzinoms stellt die Grundlage sämtlicher onkologisch-therapeutischer Entscheidungsprozesse und somit die Basis einer optimalen Patientenversorgung dar. Diskrepante Befundungen können erhebliche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

Ein Irrtum in der histopathologischen Diagnose kann dabei im Allgemeinen auf zwei Arten die Behandlung einer Patientin mit Endometriumkarzinom beeinflussen: Sollte im histopathologischen Befund ein *high risk* Kriterium übersehen und das Karzinom fälschlicherweise als *low risk* eingestuft werden, könnte das Risiko eines Rezidivs durch Unterbehandlung steigen. Umgekehrt wird eine Patientin im Falle einer Übertherapie, wenn ein *low risk* Karzinom irrtümlich als *intermediate* oder *high risk* eingestuft wird, unnötigerweise einem höheren Risiko perioperativer Morbidität sowie der Toxizität und den Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie ausgesetzt. Abgesehen von der davon persönlich betroffenen Patientin ist zu beachten, dass unnötige Ausgaben für operative und adjuvante Therapiemaßnahmen auch finanziell das Gesundheitssystem belasten können, wie z.B. für Borderlinetumoren des Ovars, die mit Ovarialkarzinomen verwechselt werden, gezeigt werden konnte (Kommos et al., 2013). Zuletzt könnten Patientinnen, bei denen Metastasen

oder andere Neoplasien des Uterus fälschlicherweise für primäre Endometriumkarzinome gehalten werden, bessere, dem Primärtumor angepasste Therapieregime verwehrt bleiben.

Aus diesen Gründen sind eine fehlerfreie Diagnose von histopathologischem Typ, Differenzierungsgrad und FIGO-Stadium sowie die darauffolgende korrekte Risikoklassifizierung von entscheidender Bedeutung für eine optimale Patientenversorgung.

1.2.2 Bisherige Arbeiten zu diesem Thema

Erste Arbeiten zum Thema wurden von Jacques et al. und Chafe et al. publiziert, die Autoren gaben zu diesem Zeitpunkt bereits zu bedenken, dass eine spezialisierte pathologische Zweitbegutachtung Diskrepanzen im Bereich der Myoinvasion und des histologischen Typs detektieren kann (Chafe et al., 2000, Jacques et al., 1998b). Von Guan und Kapucuoglu veröffentlichte Studien zeigten außerdem eine schlechte Reproduzierbarkeit des Differenzierungsgrads beim EC (Guan et al., 2011, Kapucuoglu et al., 2008). Diese wurde auch in der Übersichtsarbeit von Clarke und Gilks aufgegriffen, wobei die Autoren außerdem auf Unsicherheiten in der Diagnostik des histopathologischen Typs im Bereich der *high grade* Läsionen hinwiesen (Clarke und Gilks, 2010). Die schlechte Reproduzierbarkeit histologischer Diagnosen für schlecht differenzierte Endometriumkarzinome wurde auch in weiteren retrospektiven Studien thematisiert (Gilks et al., 2013, Han et al., 2013).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die aktuelle Arbeit von De Boer et al. die Autoren beschreiben hier auch den Einsatz einer spezialisierten pathologischen Zweitbegutachtung von EC in einem Studiensetting sowie mögliche klinische Konsequenzen, jedoch in einem Kollektiv von ausschließlich *high risk* Endometriumkarzinom (de Boer et al., 2018).

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich im Rahmen eines großen, unizentrischen Kollektivs von Endometriumkarzinomen mit der Frage, ob und in welchen Fällen eine histopathologische Zweitbegutachtung durch spezialisierte Gynäkopathologen zu Abweichungen im histopathologischen Befund führt. Es wird dabei insbesondere untersucht, welche klinischen Konsequenzen sich aus diskrepanten Diagnosen ergeben und welchen Stellenwert ein Expertenreview in der Versorgung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom einnehmen kann.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vor (Aktenzeichen 091/2015B02).

2.2 Studienkollektiv

Alle im Zeitraum von 2003 bis 2013 mit der Erstdiagnose Endometriumkarzinom an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelten Patientinnen wurden identifiziert. Patientinnen mit unvollständiger Patientenakte, Fehlen von relevanten Tumordaten und/oder Tumormaterial für die Zweitbegutachtung sowie fehlender Einverständniserklärung wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Die Patientenakten der identifizierten Patientinnen wurden gesichtet und klinische Informationen aus den vorhandenen Dokumenten (Befunde, Arztbriefe, Tumorkonferenzprotokolle etc) gesammelt. In einem ersten Schritt wurden dabei allgemeine klinische Daten der Patientinnen erfasst (Alter, Diagnosedatum, Tumorstadium bei Erstdiagnose) und in einer eigenen Datenbank angelegt. In einem zweiten Schritt erfolgte eine spezifische Durchsicht der pathologischen Befunde zur Erfassung der Originaldiagnose: Die Parameter histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Myoinvasion und Tumorstadium wurden erfasst. Dabei wurden die Angaben bezüglich der Wachstumstiefe entsprechend der revidierten FIGO-Stadien von 2009 angepasst (Creasman, 2009). Bei indifferenter Angabe des Differenzierungsgrades wurde außerdem G1-G2 zu G1 und G2-G3 zu G3 übersetzt. Im Rahmen der Erfassung des histologischen Typs wurden EEC mit Angabe einer serösen oder klarzelliger Komponente (unabhängig vom prozentualen Anteil) als gemischter Typ klassifiziert (Ellenson et al., 2011b).

2.4 Zweitbegutachtung

2.4.1 Materialsichtung

Die diagnosestellenden pathologischen Institute wurden kontaktiert und um die Bereitstellung von Tumormaterial in Form von Schnittpräparaten und Blockmaterial gebeten. Ein Großteil der Fälle war dabei dem pathologischen Institut der Universität Tübingen zuzuordnen, die zugehörigen Präparate wurden in Zusammenarbeit mit dem pathologischen Institut aus dessen Archiv entnommen.

Aus diesem und dem von weiteren Instituten zugesandten Material ergab sich eine katalogisierte Materialsammlung von Paraffinblöcken und korrespondierenden Schnitten. Wann immer zur Sicherung der gleichmäßigen Schnittqualität (z.B. bei lediglich Vorliegen der Schnellschnittpräparate) oder aufgrund von fehlenden Schnitten notwendig wurden dabei neue Schnitte und Hämatoxylin und Eosin (H&E)-Färbungen angefertigt.

Das bereitgestellte Material wurden mikroskopisch gesichtet und repräsentative Tumoranschnitte für die Zweitbegutachtung vorausgewählt. Fälle mit am vorhandenen Material nicht ausreichenden Tumoranteilen oder einer ausgeprägten Gewebnekrose wurden dabei aussortiert.

2.4.2 Zweitbegutachtung am Multiheadmikroskop

Die Zweitbegutachtung erfolgte zunächst durch Prof. Dr. Friedrich Kommos (FK, *Institut für Pathologie im Medizin Campus Bodensee*) und Prof. Dr. Sigurd Lax (SL, *pathologisches Institut des LKH Graz Süd-West*) durch konsekutive Begutachtung der akquirierten Fälle am Multihead-Mikroskop mit dem Ziel, sich auf jeweils eine eindeutige Konsensdiagnose zu einigen.

Als Zweitbegutachter hatten FK und SL keine Kenntnis über die Inhalte des pathologischen Befundes und klinische Daten der Patientinnen. Aus der Studienkonzeption ging jedoch hervor, dass die Erstdiagnose in allen Fällen „Endometriumkarzinom“ lautete.

Alle Fälle, in denen die Diagnose durch SK und FL im Sinne einer *major*-Diskrepanz (s.u.) von der Originaldiagnose abwich, wurden einer dritten

spezialisierten Gynäkopathologin, Frau PD Dr. Annette Staebler (AS, *Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen*) vorgelegt.

AS war dabei ohne Kenntnis von Erst- und Zweitbegutachtungsdiagnose, aus dem Studienprotokoll war allerdings ersichtlich, dass es sich um Fälle handelte, in denen es zu einer abweichenden Diagnose gekommen war.

Die Einteilung in histopathologische Typen erfolgte anhand der aktuellen WHO Kriterien (Kurman et al., 2014) inklusive der Einteilung in Typ I und Typ II Tumore wie oben beschrieben. Als gemischte Typen wurden solche Tumoren klassifiziert, bei denen innerhalb eines Typ I Tumors klarzellige oder seröse Komponenten identifiziert wurden, unabhängig von deren Anteil am Gesamttumor. Kamen differentialdiagnostisch während der Zweitbegutachtung mehrere histologische Typen in Frage, wurden zur Sicherung der Diagnose zusätzliche immunhistochemische Färbungen durchgeführt, die dabei angewandten Marker sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Der Differenzierungsgrad von endometrioiden und muzinösen Karzinomen wurde entsprechend FIGO anhand des Anteils an solidem nicht squamösem Tumorwachstum und dem Vorkommen von Kernatypien bestimmt (Creasman et al., 2006). Seröse, klarzellige und gemischte Karzinome wurden per definitionem als *high grade* (G3) klassifiziert. Die Tiefe der myometranen Infiltration wurde für alle Fälle im FIGO-Stadium I begutachtet, in denen Hysterektomie-Präparate zur Verfügung standen. Dabei wurde nicht infiltrierendes oder auf die innere Hälfte des Myometriums beschränktes Wachstum (FIGO IA) und Tiefenwachstum bis in die äußere Hälfte der Uteruswand (FIGO IB) unterschieden (Creasman, 2009).

Tabelle 4: Verteilung der für die Zweitbegutachtung verwendeten immunhistochemischen Marker (Grevenkamp et al., 2017)

Immunhistochemische Marker	Häufigkeit der Anwendung
p53	42
Estrogen receptor	23
HNF-1beta	8
Cytokeratin 5/6	6
β-catenin	5
Napsin	4
PTEN	4
Wilm's tumor gene 1	4
p16	3
p63	3
Progesterone receptor	3
Neural cell adhesion molecule	2
p40	2
Synaptophysin	2
Vimentin	1

2.5 Auswertung

Es wurden die Ergebnisse der Datenrecherche anhand der pathologischen Erstbefunde mit den Ergebnissen der spezialisierten Zweitbegutachtung verglichen. Dabei erfolgte ein Abgleich für die Parameter histologischer Typ, Differenzierungsgrad sowie bei Tumoren im FIGO Stadium I für die Myoinvasionstiefe.

Um den Bezug zwischen einzelnen abweichenden Parametern und klinischer Bedeutung herzustellen wurde in einem zweiten Schritt Risikogruppen von Erst- und Zweitbegutachtung miteinander verglichen. Hierzu wurde die Risikostratifizierung nach ESMO-ESGO-Kriterien 2013 anhand von FIGO Stadium, histologischem Typ und Differenzierungsgrad jeweils aus dem

Originalbefund und aus der Zweitbegutachtung durchgeführt (Colombo et al., 2013).

Diskrepanzen zwischen Original- und Zweitbegutachtungsdiagnose wurden in *minor* und *major* – Diskrepanzen eingeteilt. Als *major* Diskrepanzen wurden solche Veränderungen der Diagnose eingestuft, die potentielle klinische Konsequenzen haben. Hierzu wurden einerseits diagnostische Diskrepanzen gezählt, die zu einer Änderung in der Risikoklassifizierung des Tumors führen und damit zu einer potentiell veränderten Behandlungsstrategie. Außerdem wurden als *major* Diskrepanzen diejenigen Fälle angesehen, in denen die Diagnose „Endometriumkarzinom“ nicht bestätigt wurde. Hierzu gehörten auch Fälle, in denen nur ein feiner morphologischer Unterschied zwischen den Differentialdiagnosen besteht (z.B. atypische Hyperplasie versus *low grade* Endometriumkarzinom), aber durch die geänderte Diagnose von einem relevanten Effekt auf Klinik und Psyche der Patientin auszugehen ist.

Alle anderen diagnostischen Diskrepanzen, zum Beispiel im Bereich des Differenzierungsgrads G1-G2 oder histologischer Subklassifizierungen innerhalb eines histopathologischen Typs wurden als *minor*-Diskrepanzen eingestuft.

Die statistischen Analysen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

3.1.1 Studienkollektiv

745 Patientinnen wurden in den Jahren 2003 bis 2013 mit der Diagnose Endometriumkarzinom an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelt.

58 Patientinnen wurden während der Recherche der klinischen Daten ausgeschlossen aufgrund von fehlenden klinischen oder tumorbezogenen Daten, fehlender Einwilligung oder fehlender Information zum befundenden pathologischen Institut. In 687 Fällen wurden die befundenden pathologischen Institute kontaktiert, der größte Teil der Fälle stammte dabei aus dem pathologischen Institut der Universität Tübingen, weitere 11 Institute innerhalb Deutschlands beteiligten sich ebenfalls. In 122 Fällen konnte kein archiviertes Material mehr akquiriert werden oder das vorhandene Material war nicht beurteilbar (Tumornekrosen, zu wenig Tumoranteile). 565 Fälle mit ausreichend Material für die Zweitbegutachtung konnten in die Studie eingeschlossen werden.

3.1.2 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 65 Jahren (29-93 Jahre). Beim Großteil der Patientinnen (451/565; 79,8%) wurde die Erkrankung im FIGO Stadium I festgestellt (FIGO IA: n=343 (60,7%), FIGO IB: n=108(19,1%). Bei 35 (6,2%) Patientinnen lag bei Erstdiagnose ein FIGO Stadium II, bei 71 (12,6%) ein Stadium III und bei 8 (1,4%) ein Stadium IV vor.

Anhand der Daten aus den pathologischen Originalbefunden ergab sich folgende Verteilung des histologischen Subtyps: In 496 (87,8%) Fällen handelte es sich um endometrioide EC, in 6 (1,1%) Fällen um muzinöse EC und in einem Fall (0,2%) ergab sich ein EC vom undifferenzierten Typ. 32 (5,7%) Fälle zeigten einer seröse, 5 (0,9%) eine klarzellige und 25 (4,4%) eine gemischte Histologie.

199 (35,2%) der Tumore wurden im pathologischen Befund als hochdifferenziert (G1) eingestuft (hiervon 22 Fälle „G1-G2“), 264 (46,7%) als mäßig differenziert (G2). In 102 (18,1%) Fällen ergab sich eine schlechte Differenzierung (G3) (hiervon 13 Fälle „G2-G3“).

Eine Übersicht über die Verteilung der erhobenen Parameter anhand der Originaldiagnose ist in Tabelle 5 gegeben.

Tabelle 5: Übersicht über die FIGO Stadien sowie die Verteilung der histologischen Parameter laut pathologischem Befund

		n	%	
FIGO-Stadium	I	IA	343	60.7
		IB	108	19.1
	II		35	6.2
	III		71	12.6
	IV		8	1.4
Histologischer Typ	endometrioid		496	87.8
	muzinös		6	1.1
	undifferenziert		1	0.2
	serös		32	5.7
	klarzellig		5	0.9
	gemischt		25	4.4
	andere		-	-
Differenzierungsgrad	G1		199 [#]	35.2
	G2		264	46.7
	G3		102 ^{##}	18.1

[#] einschließlich 22 Fälle mit Originaldiagnose "G1-G2"

^{##} einschließlich 13 Fälle mit Originaldiagnose "G2-G3"

3.2 Zweitbegutachtung

3.2.1 Material

Es wurden insgesamt ca. 3600 Objektträger und ca. 3600 Paraffinblöcke aus den 12 befundenden pathologischen Instituten akquiriert. Für die Zweitbegutachtung standen im Durchschnitt 6 (1-19) histologische Schnitte und korrespondierende Blöcke zur Verfügung. Dabei lagen von 212 Karzinomen Material von sowohl Abradat/Biopsie als auch Hysterektomie vor. In 38 Fällen stand lediglich Abradat-Material, in 315 Fällen nur Material der Hysterektomie zur Verfügung.

3.2.2 Diagnosefindung

FK und SL konnten am Multiheadmikroskop in allen Fällen zu einer Konsensdiagnose kommen, in 50/565 (8,8%) Fällen waren hierzu zusätzliche immunhistochemische (IHC) Färbungen notwendig. Nach IHC konnte in allen Fällen eine eindeutige Diagnose gestellt werden, die in 25/50 Fällen von der ursprünglichen Originaldiagnose abwich. Die durch die Zweitbegutachtung aufgeworfenen Differentialdiagnosen sowie die Ergebnisse der IHC Färbungen sind in Tabelle 6 ausführlich dargestellt.

Beispielhaft ist der Fall 130 in Abbildung 3 dargestellt.

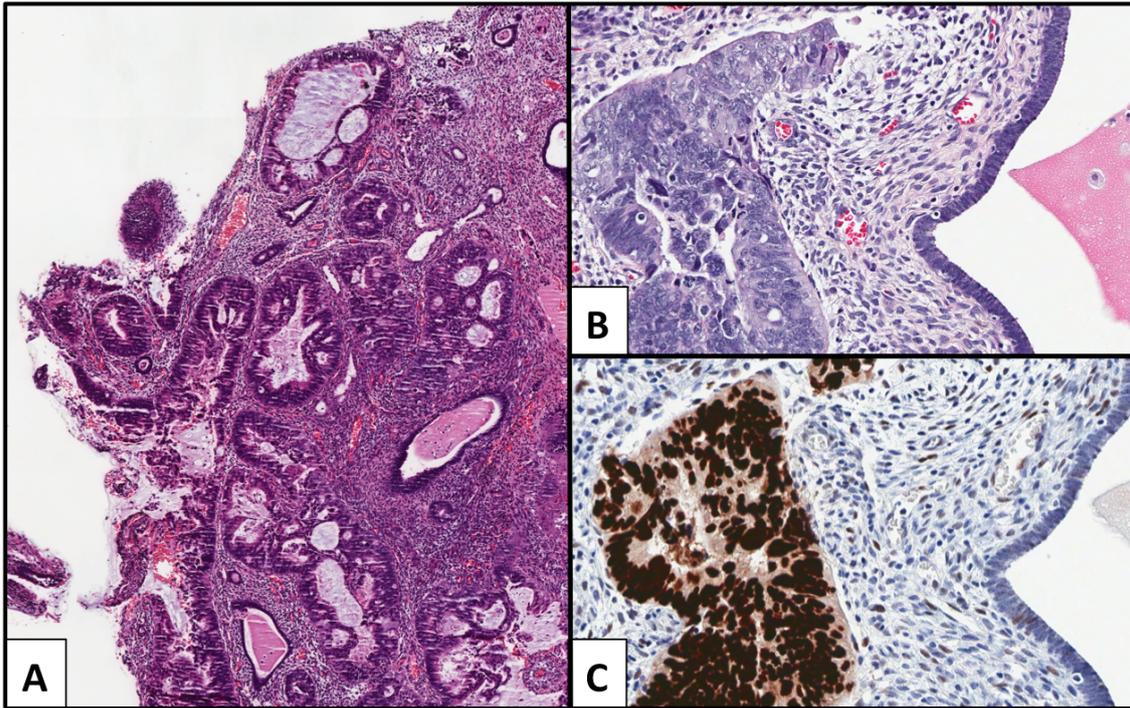


Abbildung 3: Fall ID130. Originaldiagnose: mäßigdifferenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtung: seröses Adenokarzinom des Endometriums.

A: Unregelmäßige papilläre, glanduläre und cribriforme Epithelzellproliferation mit desmoplastischer Stromareaktion im oberflächlichen Anteil eines Endometriumpolypen (H&E, schwache Vergrößerung). B: Das glanduläre Epithel zeigt hochgradige Kernatypien und zahlreiche Mitosefiguren sowie atypische Mitosen (H&E, stärkere Vergrößerung) C: Epitheliale Tumorzellen zeigen diffuse "mutation-type" nukleäre p53 Immunreaktion. Als interne Kontrolle findet sich im atrophen Epithel des Endometriumpolyps eine fokale p53 Reaktion ("wild type) (p53 Immunhistochemie, stärkere Vergrößerung).

Tabelle 6: Einsatz immunohistochemischer Marker in der Zweitbegutachtung, Differentialdiagnosen und Ergebnisse (Grevenkamp et al., 2017)

ID	Original Diagnose*	IHC bei Erstbefundung#	Differentialdiagnosen*	IHC in der Zweitbegutachtung#	Endgültige Diagnose
18	EEC	ER(+); PR(+); c-erb-B2(-)	EEC vs. SEC	p53(focal)	EEC
38	EEC	-	EEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(focal)	EEC
75	SEC	-	SC vs. mixed:EEC/SEC	p53(diffuse)	SEC
96	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(diffuse)	SEC
130	EEC	-	SEC	p53(diffuse)	SEC
161	EEC	-	mixed:EEC/SEC	EC: p53(focal); SC: p53(diffuse)	mixed:EC/SEC
171	SEC	-	mixed:EEC/SEC vs. mixed:EEC/SEC/CC	p53(diffuse)	mixed:EC/SEC/CC
189	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal)	EEC
196	EEC	-	SEC vs. CC vs. mixed:EEC/SEC/CC	ER(-); p16(+); p53(focal)	CC
223	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(diffuse); ER(-); b-cat(+); CK5(+); p63(-)	EEC
269	EEC	-	SEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(null); ER(+); b-cat(+); PTEN(+)	SEC
298	mixed:EEC/CC	-	EEC vs. mixed:EEC/CC	CK5/6(+); p53(null); ER(-); PR(-)	EEC
302	mixed:EEC/CC	-	EEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(diffuse)	mixed:EEC/SEC
304	EEC	-	EEC vs. mixed:EEC/CC	HNF-1beta(-)	EEC
323	mixed:EEC/CC	-	mixed:EEC/CC	EC: ER(+); PGR(+); CC: HNF-1beta(+); p63(-); CK5/6(-)	mixed:EEC/CC
353	SEC	-	SEC vs. CC	p53(focal); ER(-); b-cat(+)	CC
367	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal)	EEC
386	SEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal)	EEC
389	EEC	SYN(-); CHR(-); Mib1(-)	NEC	NCAM(+); SYN(+); CK(+)	NEC
434	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(+); ER(+); b-cat(+)	EEC
439	EEC	-	EEC	p53(null); ER(+); PTEN(+)	EEC
450	SEC	p53(+); Mib1(+)	SEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(diffuse)	SEC
458	EEC	ER(+); PR(-); p16(+)	EEC vs. SEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(null)	SEC
464	SEC	-	mixed:EEC/SEC	EC: p53(focal); SC: p53(diffuse)	mixed:EEC/SEC
474	EEC	ER(+); PR(-); p16(+/-); p53(focal)	EEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(focal)	EEC
519	EEC	ER(+); p53(+); bcl2(-); Mib1(+)	SEC	p53(diffuse)	SEC
530	EEC	CK(+); EMA(+); CD10(-); Desmin(-)	EEC vs. SEC	p53(focal)	EEC
544	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(diffuse)	SEC
550	EEC	-	EEC vs. Cervical Cancer	p16(-); VIM(+); ER(+)	EEC
557	EEC	-	EEC	p53(focal); ER(+); b-cat(+)	EEC

566	SEC	ER(+); PR(+)	SEC vs. CC	p53(diffuse); ER(+); HNF-1beta(+)	SEC
568	SEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal); ER(+); HNF-1beta(-)	SEC
571	CC	-	SEC vs. CC	WT1(-); ER(-); CK5(-)	CC
593	mixed:EEC/CC	EC: ER(+); PR(+); CC: p53(+); Mib1(+)	EEC	CK5(+); p63(+)	EEC
602	EEC	-	SEC	p53(diffuse); ER(+)	SEC
604	EEC	CK7(+); CK20(-); ER(+); PR(+); p53(+)	EEC vs. mixed:EEC/SEC	EC: p53(focal); ER(+); SC: p53(diffuse); ER(-)	mixed:EEC/SEC
605	EEC	-	SEC	p53(diffuse); ER(+); WT1(+)	SEC
613	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal); ER(-); PTEN(+)	EEC
618	CC	-	EEC vs. CC	HNF-1beta(-); Napsin(-); p40(-)	CC
620	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(+); PTEN(-)	EEC
640	EEC	-	EEC vs. SEC	p53(focal); ER(+)	EEC
667	EEC	E-cadherin(+); CK7(+)	EEC	p40(-)	EEC
676	SEC	-	SEC vs. CC	p53(diffuse); HNF-1beta(+/-); Napsin(+/-); ER(-); WT1(-)	SEC
681	SEC	biopsy: ER(+/-); p16(-); CK7(+) hysterectomy: p53(focal); WT1(-); PAX8(-)	EEC vs. SEC vs. CS	SYN(+/-); p53(focal)	EEC
684	EEC	WT1(+); p53(diffuse); CK7(+); p16(+/-); ER(-); PR(-); SYN(-); CK7(-); TTF1(-)	EEC vs. SEC	p53(diffuse); WT1(+)	SEC
700	SEC	-	SEC vs. CC vs. mixed:EEC/SEC/CC	p53(focal/diffuse); Napsin(focal); HNF-1beta(-)	mixed:EEC/SEC /CC
726	EEC	ER(+); p53(-); p16 (+)	EEC vs. SEC	p53(focal); ER(+/-)	EEC
727	SEC	ER(-); PR(-); CK7(+); PAX8(+); p16(+); Mib1(+); p53(+)	SEC vs. CC	p53(diffuse); ER(+); HNF-1beta(-); Napsin(+/-)	CC
731	EEC	ER(+); PR(-); p16(+); p53(+)	EEC vs. SEC vs. mixed:EEC/SEC vs. mixed:EEC/CC	p53(focal); ER(+); PR(+); p16(+/-)	mixed:EEC/CC
738	MEC	-	EEC vs. mixed:EEC/SEC	p53(focal); ER(+)	EEC

* EEC = endometrioid carcinoma; CC = clear cell carcinoma; MEC = mucinous carcinoma; SEC = serous carcinoma; NEC = neuroendocrine carcinoma; CS = carcinosarcoma;

b-cat = beta-catenin; bcl2 = b-cell lymphoma 2 gene; c-erbB2 = epidermal growth factor c-erbB2; CHR = Chromogranin; CK = Cytokeratin; EMA = Epithelial Membrane Antigene; ER = Estrogen Receptor; HNF1-beta = hepatocyte nuclear factor 1 beta; Mib1 = Molecular Immunology Borstel; PAX = paired box gene; PR = Progesterone Receptor; PTEN = Phosphatase and tensin homolog; SYN = Synaptophysin; WT1 = Wilm's Tumor Gene 1; VIM = Vimentin

Fälle, in denen der Originalbefund durch die Zweitbegutachtung bestätigt wurde, sind grau hinterlegt

3.3 Vergleich Originalbefund und Zweitbegutachtung

Insgesamt kam es bei der Zweitbegutachtung in 269/565 (47,6%) Fällen zu Abweichungen einzelner oder mehrerer der untersuchten Parameter. In 55/269 Fällen handelte es sich dabei um *major*-Diskrepanzen von potentieller klinischer Relevanz, davon 38 Fälle bei denen eine Abweichung in der Risikoklassifizierung vorliegt und 17 Fälle in denen die Diagnose Endometriumkarzinom nicht bestätigt wurde. Alle vom Originalbefund abweichenden Diagnosen im Sinne einer *major*-Diskrepanz wurden durch AS unabhängig bestätigt.

3.3.1 Histologischer Typ

Insgesamt wurde der histologische Typ in der Zweitbegutachtung in 86,7% (490/565) bestätigt. Dabei war die Übereinstimmung am höchsten für Karzinome mit endometrioider Histologie (457/496, 92,1%) und am geringsten für Tumoren vom gemischten Typ (8/25; 32,0%) (siehe Tabelle 8). In 17 Fällen wurde die Diagnose Endometriumkarzinom nicht bestätigt, siehe unten. Die Veränderungen des histologischen Typs durch die Zweitbegutachtung für bestätigte Endometriumkarzinome sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung histologischer Subtyp in Originaldiagnose und Zweitbegutachtung, die Zahl der bestätigten Diagnosen ist jeweils fett gedruckt.

Originaldiagnose		Zweitbegutachtung						
		EC	Typ I			Typ II		
			MC	Undif.	SC	CC	gemischt	
Typ I	EC	457	-	-	16	1	6	480
	MC	5	-	-	-	-	-	5
	Undif.	-	-	-	1	-	-	1
Typ II	SC	5	-	-	21	3	3	32
	CC	1	-	-	-	4	-	5
	gemischt	13	-	-	4	-	8	25
		481	0	0	42	8	17	548

Tabelle 8: Verteilung von histologischem Subtyp in Originalbefund und Zweibegutachtung

	Original Diagnose		Zweit- begutachtung		Übereinstimmung	
	n	%	n	%	n	%
endometrioid	496	87.8	481	85.1	457/496	92.1
muzinös	6	1.1	0	-	0	-
undifferenziert	1	0.2	0	-	0	-
serös	32	5.7	42	7.4	21/32	65.6
klarzellig	5	0.9	8	1.4	4/5	80.0
gemischt	25	4.4	17	3.0	8/25	32.0
andere	-	-	17	3.0	-	-

Die diagnostischen Diskrepanzen für Fälle mit der Originaldiagnose „gemischter Typ“ sind in Tabelle 9 dargestellt. In 9 Fällen wurde eine klarzellige Komponente durch die Zweibegutachtung nicht bestätigt, in 3 Fällen wurde ein ursprünglich als gemischt endometrioid-seröser Tumor diagnostizierter Fall in der Zweibegutachtung als rein serös diagnostiziert und in je einem Fall wurden ein muzinös-seröser, ein endometrioid-seröser und ein endometrioid-klarzellig-seröser Tumor als rein endometrioide Tumoren reklassifiziert.

Außerdem gab es 9 Fälle, in denen ein in der Originaldiagnose rein endometrioid oder rein serös klassifizierter Tumor in der Zweibegutachtung als gemischter Typ diagnostiziert wurde (siehe Tabelle 10). In 6 dieser 9 Fälle sicherten die Zweibegutachter eine seröse und/oder klarzellige Komponente durch immunhistochemische Färbungen. Hierfür ist beispielhaft der Fall 604 in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 9: Fälle mit mixed type Histologie im Originalbefund: In 17 Fällen kam es zu einer Diskrepanz in der Zweitbegutachtung, in 8 Fällen wurde die Diagnose bestätigt (Grevenkamp et al., 2017)

ID	Original-diagnose	Komponenten	Zweitbegutachtung	Komponenten	IHC
86	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
119	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
120	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
134	mixed	EEC/SEC/CC	EEC	-	nein
202	mixed	EEC/SEC	SEC	-	nein
216	mixed	MEC/SEC	EEC	-	nein
298	mixed	EEC/CC	EEC	-	ja
308	mixed	EEC/SC	EEC	-	nein
351	mixed	EEC/SC	SEC	-	nein
472	mixed	EEC/SEC	SEC	-	nein
556	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
570	mixed	EEC/SEC	SEC	-	nein
581	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
591	mixed	EEC/CC	EEC	-	nein
593	mixed	EEC/CC	EEC	-	ja
706	mixed	EEC/CC	EEC	-	ja
711	mixed	EEC/SEC/CC	EEC	-	nein
186	mixed	EEC/CC	mixed	EEC/CC	nein
238	mixed	EEC/CC	mixed	EEC/CC	nein
302	mixed	EEC/CC	mixed	EEC/SEC	ja
314	mixed	EEC/SEC	mixed	EEC/SEC	nein
323	mixed	EEC/CC	mixed	EEC/CC	ja
324	mixed	EEC/SEC	mixed	EEC/SEC	nein
484	mixed	EEC/SEC	mixed	EEC/CC	nein
494	mixed	EEC/SEC	mixed	SEC/CC	nein

Tabelle 10: rein endometrioide bzw seröse Tumore, bei denen in der Zweitbegutachtung die Diagnose "mixed type" gestellt wurde

ID	Original-diagnose	Komponenten	Zweitbegutachtung	Komponenten	IHC
6	EC	-	mixed	EC/SC	nein
161	EC	-	mixed	EC/SC	ja
171	SC	-	mixed	EC/SC/CC	ja
326	EC	-	mixed	SC/CC	nein
464	SC	-	mixed	EC/SC	ja
495	EC	-	mixed	EC/SC	nein
604	EC	-	mixed	EC/SC	ja
700	SC	-	mixed	EC/SC/CC	ja
731	EC	-	mixed	EC/CC	ja

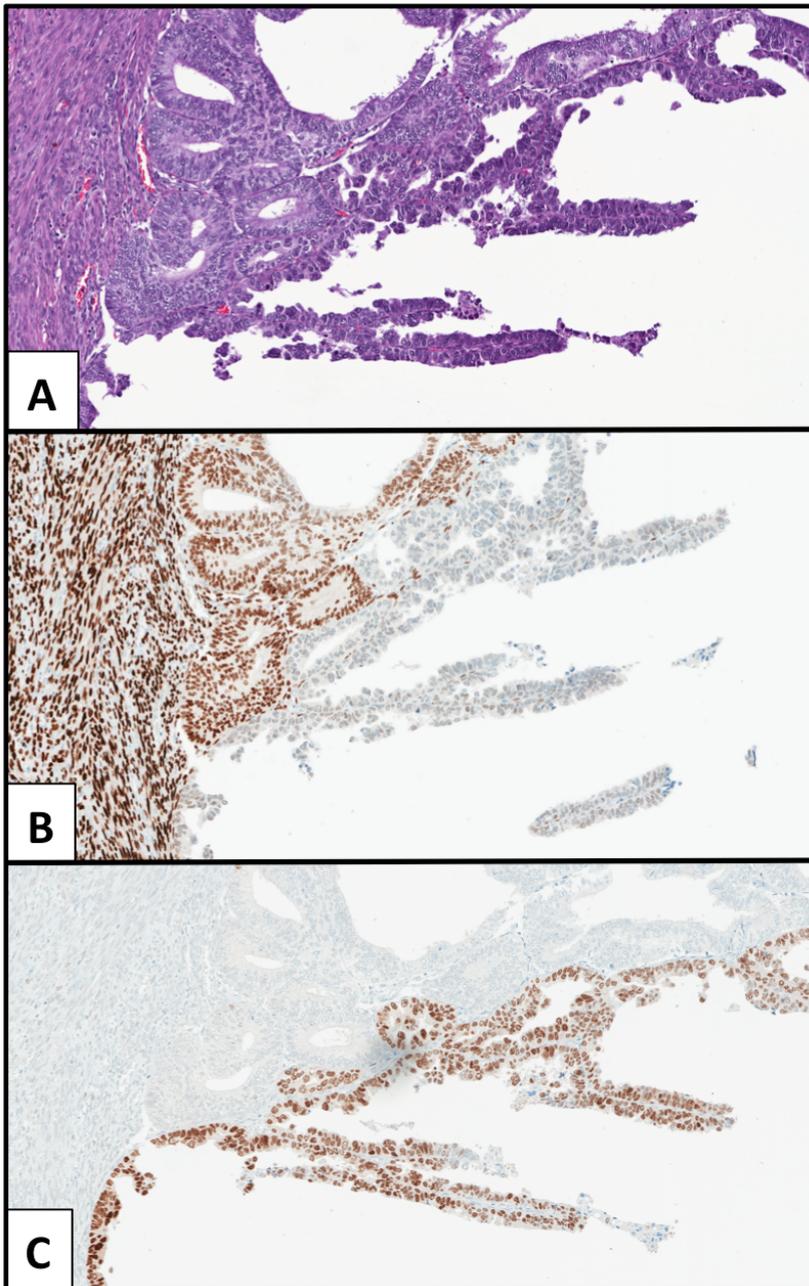


Abbildung 4: Fall ID 604: Originaldiagnose mäßig differenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtung gemischtes seröses und endometrioides Adenokarzinom. A: Endometrioider Komponente (linke obere Hälfte): Konfluierendes glanduläres und cribriformes Wachstum der endometrioiden Epithelzellen mit moderater nukleärer Atypie. Seröse Komponente (rechte untere Bildhälfte): papilläre und „slit like“ glanduläre Epithelzellproliferation mit hochgradigen nukleären Atypien und zahlreichen Mitosefiguren direkt anliegend an die low grade endometrioider Komponente. (H&E, mittlere Vergrößerung) B: Die endometrioider Komponente (linke obere Hälfte), sowie das Myometrium (ganz links im Bild) zeigen eine starke diffuse nukleäre Östrogenrezeptor (ER) Immunreaktivität, die seröse Karzinomkomponente (rechte untere Hälfte) ist negativ (ER Immunhistochemie, mittlere Vergrößerung). C: Die seröse Karzinomkomponente (rechte untere Hälfte) zeigt eine starke diffuse „mutation-type“ nukleäre p53 Immunreaktivität. Die endometrioider Komponente (linke obere Hälfte) und das Myometrium (ganz links im Bild) zeigen fokale schwache p53 Anreicherung („wild type“) (p53 Immunhistochemie, mittlere Vergrößerung). (Grevenkamp et al., 2017)

3.3.2 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad wurde für die in der Zweitbegutachtung bestätigten Typ I Endometriumkarzinome (n=462) verglichen. Insgesamt wurde der Differenzierungsgrad in der Zweitbegutachtung in 55,6% (257/462) der Fälle bestätigt, wobei die Übereinstimmung von 91,6% (175/191) für G1 über 81,3% (26/32) für G3 bis 23,4% (56/239) für G2 Karzinome reichte (siehe Tabelle 11). Insgesamt kam es in 205 Fällen zu einer Änderung des Differenzierungsgrades durch die Zweitbegutachtung, davon 184 (89,8%) Änderungen im Bereich G1/G2.

Tabelle 11: Verteilung des Differenzierungsgrades in Originalbefund und Zweitbegutachtung

		Original- diagnose		Zweit- begutachtung		Übereinstimmung	
		n	%	n	%	n	%
Differenzierungs- grad[#] (n=462)	G1	191 ^{##}	41.3	344	74.5	175/191	91.6
	G2	239	51.7	77	16.7	56/239	23.4
	G3	32 ^{###}	6.9	41	8.9	26/32	81.3

nur bestätigte Typ I Endometriumkarzinome

einschließlich 21 Fälle mit Originaldiagnose "G1-G2"

einschließlich 7 Fälle mit Originaldiagnose "G2-G3"

Unter Anwendung eines zusammengefassten zweiteiligen Gradings wurde der Differenzierungsgrad *low grade* in 96,5% (415/430) und *high grade* in 81,3% (26/32) bestätigt. Abbildung 5 zeigt die Verteilung des Differenzierungsgrades vor und nach Zweitbegutachtung sowie die Übereinstimmung unter Anwendung der beiden verschiedenen Grading-Systeme.

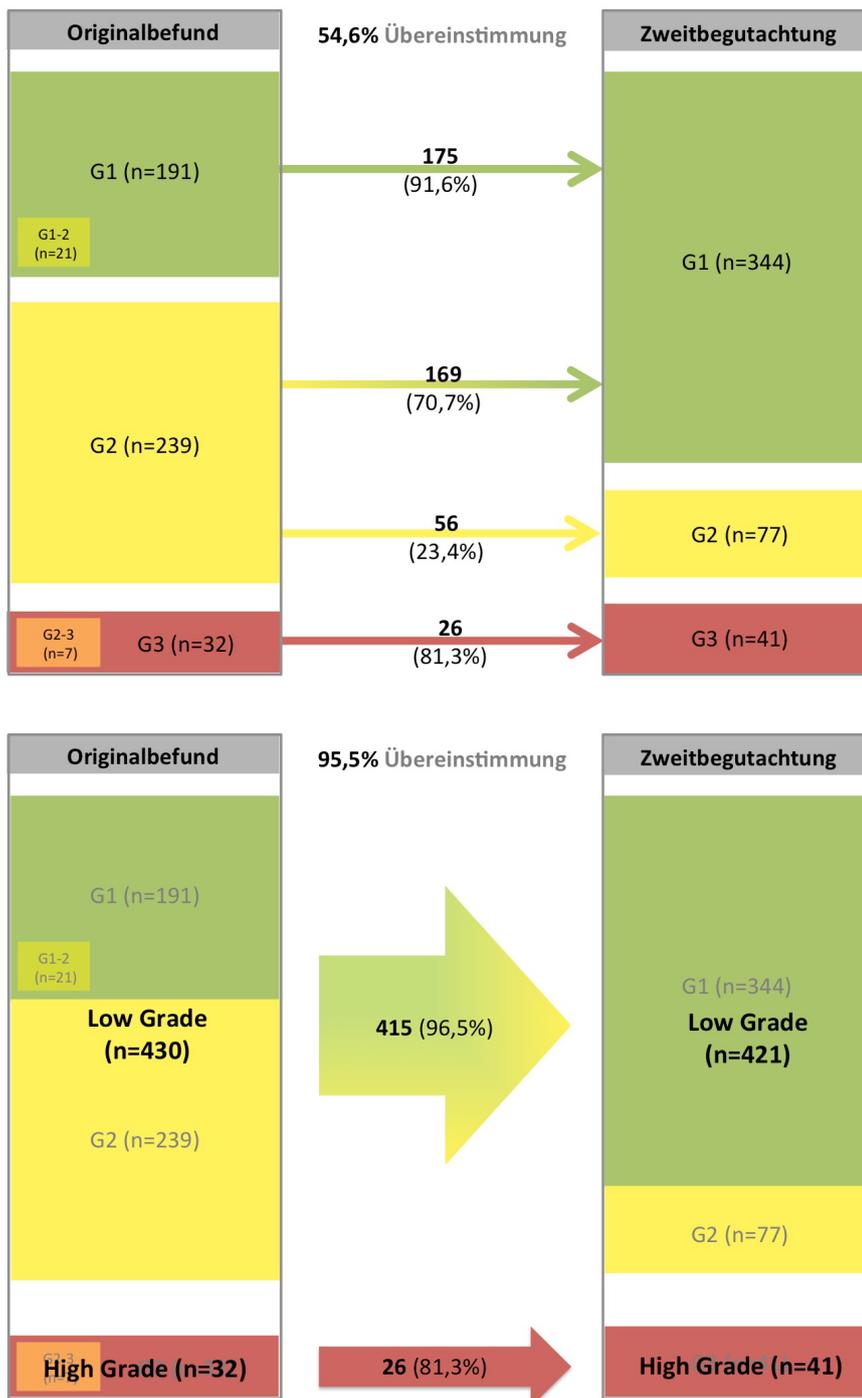


Abbildung 5: Verteilung des Differenzierungsgrads laut Originalbefund und Zweitbegutachtung. Mit dem traditionellen FIGO Grading lag die gesamte Übereinstimmung (grau) bei 54,6% (obere Grafik), bei Anwendung eines abgewandelten zweiteiligen Grading 95,5% (untere Grafik).

3.3.3 Myoinvasion

In 384 Fällen mit FIGO Stadium I lag ein Hysterektomiepräparat zur Beurteilung der Myoinvasion vor. Die Invasionstiefe wurde in 98,7% (379/384) der Fälle bestätigt, in den übrigen 1,35% (5/384) wurde eine tiefe Myometriuminfiltration, wie im Erstbefund beschrieben durch die Zweitbegutachter nicht bestätigt. In keinem Fall wurde in der Zweitbegutachtung eine tiefere Infiltration in die Uteruswand als im Originalbefund gefunden.

Tabelle 12: Verteilung der Invasionstiefe in Originalbefund und Zweitbegutachtung

		Original- diagnose		Zweit- begutachtung		Übereinstimmung	
		n	%	n	%	n	%
Myoinvasion (n=384)	innere Hälfte	285	74.2	290	75.5	285/285	100.0
	äußere Hälfte	99	25.8	94	24.5	94/99	94.9

3.3.4 andere Tumorentitäten und gutartige Läsionen

Zu den *major*-Diskrepanzen gehörten außerdem 17 Fälle, in denen durch die Zweitbegutachter die Diagnose „Endometriumkarzinom“ nicht bestätigt wurde. In 4 Fällen wurden Karzinosarkome diagnostiziert und in jeweils einem Fall die Diagnose eines atypischen polypoiden Adenomyoms (APAM), eines Leiomyosarkoms und eines geringdifferenzierten neuroendokrinen Karzinoms gestellt (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: 7 Fälle, in denen in der Zweitbegutachtung andere Tumorentitäten festgestellt wurden.

ID	Originaldiagnose	Zweitbegutachtung
382	G1 endometrioides Adenokarzinom , FIGO IA	Atypisches polypoides Adenomyom
525	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO II	Karzinosarkom
529	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO IV	Karzinosarkom
708	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO III	Karzinosarkom
118	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO IB	Karzinosarkom
569	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO III	Leiomyosarkom
389	G3 endometrioides Adenokarzinom, FIGO IB	Neuroendokrines Karzinom

In den übrigen 10 von 17 Fällen wurde die Diagnose „atypische Endometriumhyperplasie“ gestellt, das mittlere Alter der Patientinnen in dieser Gruppe beträgt 57 Jahre (42-75). Abbildung 6 zeigt beispielhaft den Fall Nr.168.

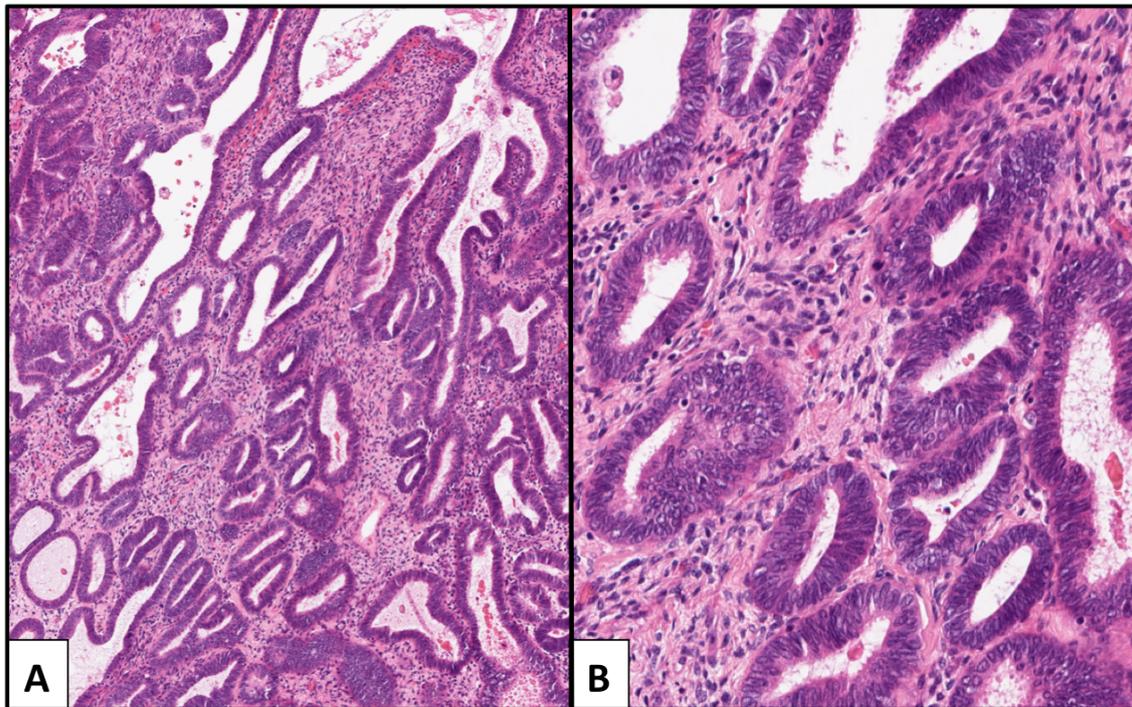


Abbildung 6: Fall ID168, Originaldiagnose gut differenziertes endometrioides Adenokarzinom, Zweitbegutachtungsdiagnose atypische Endometriumhyperplasie. A: Komplexe Proliferation unregelmäßig geformter, dicht gepackter Drüsen innerhalb fibrösen Stromas. Kein konfluierendes epitheliales Wachstum. (H&E schwache Vergrößerung). **B:** hyperplastische Epithelzellen mit mäßigen nuklearen Atypien und Mitosefiguren, teilweise reduzierter Anteil spindelförmiger periglandulärer Stromazellen; keine Hinweis für Stroma-Infiltration. (H&E, stärkere Vergrößerung) (Grevenkamp et al., 2017)

3.4 Risikoklassifizierung

Nach Anwendung der ESMO Kriterien für Risikostratifizierung (Colombo et al., 2013) konnten 38 Fälle identifiziert werden, in denen die Risikogruppe anhand der Parameter aus dem Originalbefund von der aus den Parametern der Zweitbegutachtung generierten Risikogruppe abwich (siehe Tabelle 14). Bei 510 der 548 bestätigten Endometriumkarzinomen (93%) wurde die Risikogruppe in der Zweitbegutachtung bestätigt.

Tabelle 14: Verteilung der Risikoklassifikation nach histologischen Parametern aus Originalbefund bzw. Zweitbegutachtung

		Original- diagnose		Zweit- begutachtung		Übereinstimmung	
		n	%	n	%	n	%
Risiko- klassifizierung* (n=548)	Low	295	53.8	296	54.0	282/295	95.6
	Intermediate	99	18.1	90	16.4	84/99	84.8
	High	154	28.1	162	29.6	144/154	93.5

* nur Fälle, in denen die Diagnose „Endometriumkarzinom“ bestätigt wurde

Von 13 ursprünglich als *low risk* klassifizierten Karzinomen wurden in der Zweitbegutachtung 2 als *intermediate risk* und 11 als *high risk* eingestuft. Für 10 nach Originaldiagnose *high risk* Fälle ergab sich in der Zweitbegutachtung eine Risikoklassifizierung von *low risk* (n=4) oder *intermediate risk* (n=6). Außerdem ergab sich in 15 Fällen durch Diskrepanzen eine Veränderung in der Risikoklassifikation von *intermediate risk* zu *low* (n=8) und *high* (n=7) (vgl. Abbildung 7).

Grund für die Änderung der Risikoklassifizierung war in 24 Fällen eine Abweichung bezüglich des histologischen Typs; in 10 Fällen ergab sich eine für die Risikoklassifizierung relevante Änderung bezüglich des Differenzierungsgrades und in 4 Fällen änderte sich die Risikoklassifizierung durch eine veränderte Diagnose bezüglich der Myoinvasion.

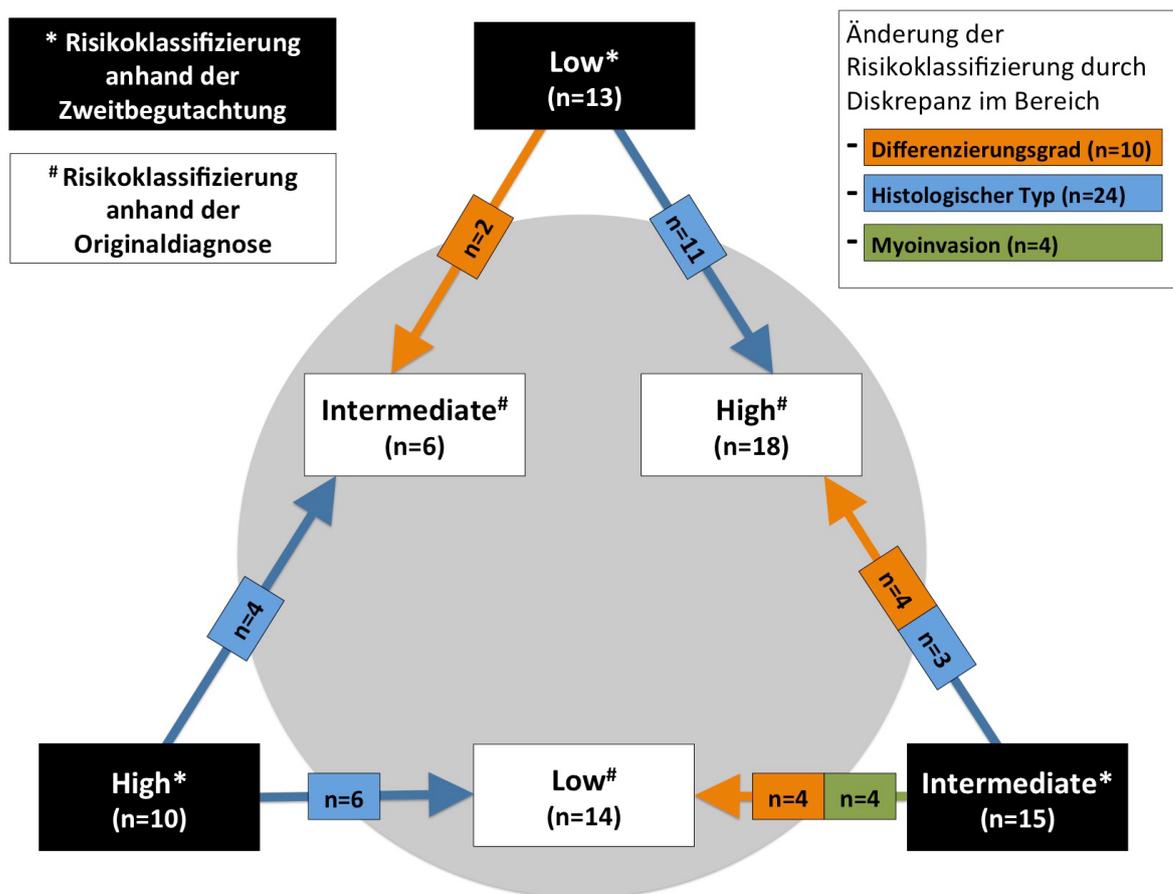


Abbildung 7: Änderung der Risikoklassifizierung in 38 Fällen. (Grevenkamp et al., 2017)

3.5 Verteilung der Diskrepanzen in der Zweitbegutachtung

3.5.1 Unterscheidung Minor - Major

Insgesamt kam es bei der Zweitbegutachtung 269 Fällen zu Abweichungen einzelner oder mehrerer der untersuchten Parameter. In 55/269 Fällen handelte es sich dabei um *major*-Diskrepanzen von potentieller klinischer Relevanz, davon 38 Fälle bei denen eine Abweichung in der Risikoklassifizierung vorliegt sowie 17 Fälle in denen andere Tumorentitäten oder Tumorstufen in der Zweitbegutachtung diagnostiziert wurden. In 214/269 (79,6%) Fällen handelte es sich um Abweichungen des histologischen Typs (n=19), der Invasionsstiefe (n=1) oder des Differenzierungsgrads (n=194), die zu keiner Änderung der Risikoklassifizierung führten und daher im Folgenden als *minor*-Diskrepanzen bezeichnet werden.

3.5.2 Diskrepanzen anhand des zu begutachtenden Materials

In Tabelle 15 ist die Verteilung der Diskrepanzen in Abhängigkeit des für die Begutachtung zur Verfügung stehenden Materials dargestellt.

Tabelle 15: Verfügbares Material für die Zweitbegutachtung und Verteilung der Diskrepanzen (Abr. = Abradat, HE = Hysterektomie)

verfügbares Material	minor Diskrepanzen		major Diskrepanzen		Bestätigte Diagnosen		gesamt n
	n	%	n	%	n	%	
Abr. + HE	74	34,9	17	8,0	121	57,1	212
nur HE	129	41,0	30	9,5	156	49,5	315
nur Abr.	11	28,9	8	21,1	19	50,0	38

Die Übereinstimmung zwischen Originalbefund und Zweitbegutachtung war mit 57,1% (121/212) höher für Fälle, in denen Material von sowohl Curettage als auch das Hysterektomiepräparat zur Verfügung standen, als für Fälle mit nur Abradat-Material (19/38, 50,0%) oder nur OP-Präparat (156/315, 49,5%).

3.5.3 Diskrepanzen anhand der Jahreszahl der Erstdiagnose

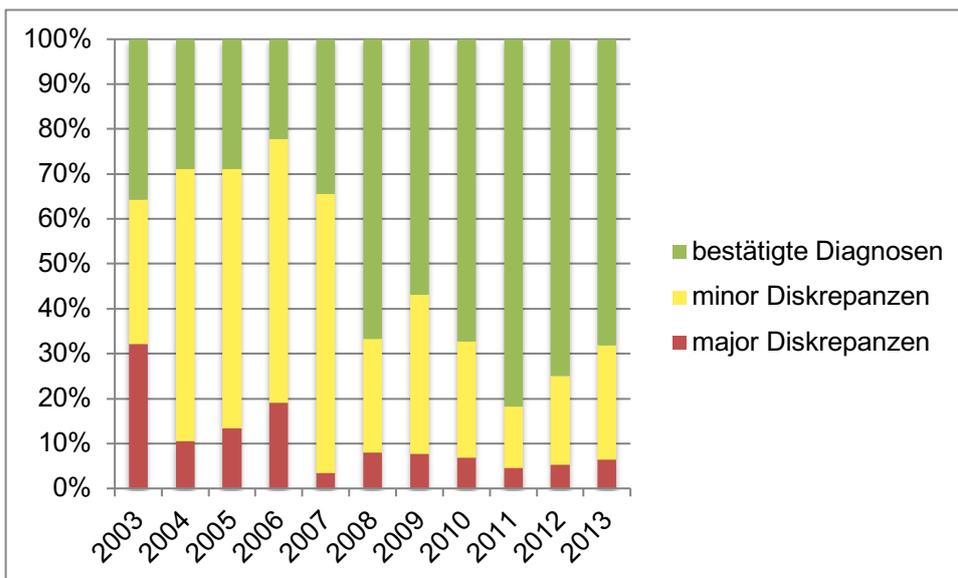


Abbildung 8: Diskrepanzen im Verhältnis zu übereinstimmenden Diagnosen in Prozent anhand der Jahreszahl des Erstbefundes; x-Achse: Zeitpunkt der Erstdiagnose, y-Achse: Anteil minor/major - Diskrepanzen und bestätigte Diagnosen an der Gesamtzahl von Diagnosen in Prozent

Abbildung 8 stellt die Verteilung der Diskrepanzen im Verhältnis zu übereinstimmenden Diagnosen auf die Jahre, aus dem der Originalbefund stammte, dar. In der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes (01.01.2003-01.07.2008) betrug die durchschnittliche Fallzahl 48,7/Jahr, in der zweiten Hälfte (02.07.2008-31.12.2013) stieg sie auf durchschnittlich 54/Jahr an. Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Fälle und diskrepanten Diagnosen auf diese beiden Zeiträume.

Tabelle 16: Verteilung der Diskrepanzen und der Gesamtzahl der Fälle im Untersuchungszeitraum

	erste Hälfte (01/2003-06/2008)		zweite Hälfte (07/2008-12/2013)		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Fallzahl	268	47.4	297	52.6	565	100.0
minor-Diskrepanzen	144	67.3	70	32.7	214	100.0
major-Diskrepanzen	35	63.6	20	36.4	55	100.0
bestätigte Diagnosen	89	30.1	207	69.9	296	100.0

Insgesamt lag die Übereinstimmung zwischen Originalbefund und Zweitbegutachtung in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes bei 33,2% im Vergleich zu 69,7% in der zweiten Hälfte mit einem Prozentsatz klinisch relevanter *major*-Diskrepanzen von 13,1% versus 6,7%.

4. Diskussion

Die histologische Begutachtung von Tumoren durch den Pathologen ist das wichtigste diagnostische Mittel zur Einschätzung ihrer Malignität und in Abhängigkeit davon zur Festlegung von Therapiestrategien. Für Tumorentitäten wie maligne Lymphome (Brockelmann et al., 2015), Teratome (Gobel et al., 2006), Prostatakarzinome (Brimo et al., 2010, Gordetsky et al., 2017, Wayment et al., 2011). und auch Ovarialkarzinome (Kommoss et al., 2013) wurde bereits ein Mehrgewinn in der Patientenbehandlung durch spezialisierte histopathologische Zweitbegutachtung beschrieben (Grevenkamp et al., 2017).

Das Ziel der im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Studie war es, die Bedeutung eines gynäkopathologischen Konsensuspanels zur spezialisierten histopathologischen Begutachtung von Endometriumkarzinomen in der Patientenversorgung zu untersuchen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Kontext des aktuellen Forschungsstandes bewertet und ihr Stellenwert für die Behandlung des Endometriumkarzinoms diskutiert.

4.1 Abweichende Diagnosen in der Zweitbegutachtung

4.1.1 Abweichungen der histologischen Parameter

4.1.1.1 Histologischer Typ

Bezüglich des histopathologischen Typs kam es zwischen erstbefundendem Pathologen und spezialisierter Zweitbegutachtung zu 43 Diskrepanzen.

Mit 490/565 (86,7%) durch die Experten bestätigten histologischen Typen ist die Reproduzierbarkeit des histologischen Typs sehr hoch, allerdings wurden vor allem im Bereich der schlecht differenzierten Endometriumkarzinome Schwierigkeiten in der Diagnostik berichtet (Gilks et al., 2013).

Tumoren vom gemischten Typ

Von den insgesamt 75 Fällen, in denen der histologische Subtyp in der Zweitbegutachtung nicht bestätigt wurde, entfielen alleine 17 auf Karzinome vom gemischten Typ mit einer Übereinstimmung von nur 32% (8/25). In dieser Studie wurde bei jeder serösen oder klarzelliger Komponente in einem Typ I Tumor die Diagnose „gemischter Typ“ gestellt. Die aktuellen ESMO Kriterien definieren gemischte Typen erst ab einem 10% nicht endometrioiden Anteil (Colombo et al., 2016). Aktuelle Studien weisen aber daraufhin, dass auch schon bei kleineren serösen oder klarzelligen Anteilen eine schlechtere Prognose und somit Indikation zur aggressiveren Therapie gegeben ist (Quddus et al., 2010, Rossi et al., 2017b). Es ist außerdem davon auszugehen, dass auch die Reproduzierbarkeit der histologischen Diagnose „gemischter Typ“ steigt, wenn durch den untersuchenden Pathologen nicht zwischen einer Komponente <10%/>10% unterschieden werden muss.

4.1.1.2 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad von endometrioiden Endometriumkarzinomen ist ein wichtiger prognostischer Parameter und daher essentiell zur Risikostratifizierung und Therapieplanung (Scholten et al., 2004). Der Goldstandard zur Bestimmung des Differenzierungsgrades ist aktuell das dreigeteilte FIGO-Grading-System, wobei bereits einige Studien seine schlechte Reproduzierbarkeit aufgezeigt haben (Guan et al., 2011, Kapucuoglu et al., 2008, Sagae et al., 2004, Scholten et al., 2004). In unserer Studie wurde durch die spezialisierte Zweitbegutachtung der Differenzierungsgrad insgesamt nur in 55,6% bestätigt. Bei den abweichenden Diagnosen handelte es sich allerdings bei 194/205 (94,6%) um Veränderungen im Bereich von G1 und G2. Gerade die Unterscheidung von G1 und G2 wurde von Taylor et al. und Lax et al. als problematischer Punkt des bisherigen Grading-Systems angesehen, da hierfür die relativ willkürliche 5%-Hürde für solides Wachstum zu beurteilen ist und sich außerdem die Unterscheidung von squamösem gegenüber nicht-squamösem Wachstum teilweise schwierig darstellt (Lax et al., 2000, Taylor et al., 1999).

Zur Überwindung der schlechten Reproduzierbarkeit wurden daher auf Basis dieser und anderer Kritikpunkte neue, zweistufige Grading-Systeme vorgeschlagen (Alkushi et al., 2005, Lax et al., 2000, Taylor et al., 1999). Der prognostische Wert der verschiedenen Grading-Systeme wurde bereits verglichen, wobei ebenso wie bei ihrer Reproduzierbarkeit noch keine eindeutigen Ergebnisse vorliegen (Silva-Filho et al., 2016). Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Auffassung, dass generell ein zweigeteiltes gegenüber einem dreigeteilten Grading-System die Reproduzierbarkeit verbessert (Gemer et al., 2009). Bei Vergleich von Original- und Expertendiagnose anhand eines künstlichen binären Grading-Systems (G1-G2 = *low grade*; G3= *high grade*) steigt die Übereinstimmung von 55,6% auf 95,5%. Neben der Reproduzierbarkeit steht aber auch der prognostische Wert der bisherigen Grading-Systeme in Frage, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind und gegebenenfalls ergänzende z.B. molekulardiagnostische Parameter erwogen werden sollten.

4.1.1.3 Myoinvasion

Von allen zwischen spezialisierter Zweitbegutachtung und Erstdiagnose verglichenen histopathologischen Parametern, war die Übereinstimmung für die Infiltrationstiefe am höchsten (98,7%). Dabei wurde in dieser Studie nur zwischen in die äußere Hälfte infiltrierendem (FIGO IB) und keinem oder auf die innere Hälfte begrenztem Wachstum (FIGO IA) unterschieden (Creasman, 2009). In der Vergangenheit wurde bereits eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit der FIGO-Stadien beschrieben, Schwierigkeiten sind lediglich in der Frage kein oder oberflächlich infiltrierendes Wachstum beschrieben (Ali et al., 2007, Jacques et al., 1998a, van der Putten et al., 2017). In allen Fällen, in denen Diskrepanzen vorlagen, konnten im Originalbefund angegebene tiefinfiltrierende Anteile durch die Zweitbegutachtung nicht bestätigt werden, ein fälschlicherweise als zu oberflächlich eingestuftes Karzinom fand sich in unserem Kollektiv nicht.

4.1.2 Bedeutung der Immunhistochemie

Bei Unsicherheiten durch die rein morphologische Diagnostik kamen in dieser Studie in 50/565 (8,8%) Fällen immunhistochemische Färbungen zum Einsatz. Am häufigsten wurde dadurch die Frage geklärt, ob es sich um einen serösen oder endometrioiden Tumor handelt. Diese beiden histologischen Typen bergen einige Ähnlichkeiten, welche die Differentialdiagnose erschweren. Wie von Chiang und Soslow zusammengefasst gibt es dabei drei hauptsächliche Fallstricke: 1. Seröse Karzinome mit prominentem glandulärem Wachstum können hochdifferenzierten endometrioiden Tumoren oder Endometriumhyperplasien ähneln (Darvishian et al., 2004). 2. Endometrioide Karzinome mit papillärem Wachstumsmuster, z.B. villoglandulärer Subtypus, können auf den ersten Blick an ein seröses Karzinom erinnern. (Clement und Young, 2002) 3. Solides Tumorstadium weisen sowohl schlechtdifferenzierte endometrioide Tumore (G3) als auch seröse Karzinome auf (Chiang und Soslow, 2014).

Zur Unterscheidung helfen neben feinen histologischen Kriterien auch immunhistochemische Färbungen, wie in Tabelle 13 beschrieben (Kommos und Lax, 2016)

Tabelle 17: Expressionsmuster IHC Marker durch EC vs. SC

Immunhistochemie	EC	SC
p53	„wild type“ = fokal schwach positiv	„mutation type“ = Diffus stark positiv oder vollkommen negativ
ER	häufig diffus positiv	nur fokal positiv oder negativ
Ki-67	nur in G3 Tumoren erhöht	hoch

Neben der Klärung des histologischen Subtyps kommen immunhistochemische Färbungen auch vermehrt zur Detektion von LVSI zum Einsatz. Die Diagnostik von Lymphgefäßinvasion erfolgt durch die Detektion von Tumorzellen in einem durch Endothel begrenztem Raum, dabei können am reinen H&E Präparat diagnostische Schwierigkeiten auftreten: Wenn eine große Zahl von Tumorzellen einen Lymphgefäßraum komplett ausfüllen, kann es schwierig sein, die Lymphgefäßinvasion von Stromainvasion zu unterscheiden,

andererseits können Riss-Artefakte des Schnittpräparates mikroskopisch einer echten LVSI ähneln (Alexander-Sefre et al., 2003). In Studien konnte gezeigt werden, dass durch gezieltes Anfärben von (Lymph-)Endothelzellen mittels Podoplanin (D2-40) und/oder CD31 im Vergleich zur Befundung am reinen H&E – Schnitt bis zu dreimal so viele LVSI positive Endometriumkarzinome identifiziert werden können (Alexander-Sefre et al., 2003, Weber et al., 2012).

Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse dieser Studie dafür, dass einerseits in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms die vorhandenen Mittel zur Immunhistochemie ausgeschöpft werden sollten und andererseits die Diagnostik anhand der Morphologie von einem erfahrenen und auf die Gynäkopathologie spezialisierten Pathologen bessere Chancen hat, diese Stolperfallen und ihre feinen morphologischen Unterschiede zu erkennen.

4.2 Klinische Bedeutung der abweichenden Diagnosen

In Fällen mit klinisch-therapeutisch relevanten Diskrepanzen in der Zweitbegutachtung besteht potentiell die Gefahr einer Unter- oder Übertherapie. Die Therapieregime der verschiedenen Risikogruppen unterscheiden sich zum Beispiel darin, ob und welche adjuvante Therapie indiziert ist und wie radikal operiert wird (Colombo et al., 2016). Ein Fehler in der Risikoklassifizierung kann einerseits eine unnötig aggressive Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen zur Folge haben oder andererseits Patientinnen einem größeren Rezidivrisiko aussetzen, da auf adjuvante Maßnahmen verzichtet worden ist.

Für Fälle in denen fälschlicherweise ein Endometriumkarzinom diagnostiziert und damit der eigentliche Primärtumor nicht erkannt wird, wird der Patientin eine gegebenenfalls besser wirksame Therapie vorenthalten. Wird eine Patientin anstelle einer Vorläufer- oder gutartigen Läsion mit einer Karzinomdiagnose konfrontiert, ist auch bei möglicherweise ähnlichem Therapieansatz von einer psychischen Belastung der Patientin auszugehen.

4.2.1 Risikoklassifizierung abweichend

In 38 von 52 *major*-Diskrepanzen handelte es sich um Fälle, in denen eine abweichende Diagnose für einen oder mehrere der untersuchten Parameter eine Änderung der Risikoklassifikation mit sich zog. Dabei unterscheiden sich die untersuchten Parameter in der Häufigkeit und der Art der Risiko-Veränderung:

Diskrepanzen der Infiltrationstiefe machen mit lediglich 5 abweichenden Diagnosen insgesamt nur einen geringen Anteil aller abweichenden Diagnosen aus, jedoch führten 4/5 Änderungen der Infiltrationstiefe auch zu einer Änderung in der Risikoklassifikation im Sinne einer *major*-Diskrepanz. Problem bei der Bestimmung der Infiltrationstiefe als prognostischer Parameter für die Risikoklassifizierung eines Endometriumkarzinoms ist, dass sie erst am Uteruspräparat der Hysterektomie beurteilt werden kann. Insbesondere bei hochdifferenzierten Karzinomen spielt sie also eine große Rolle, wenn, sollte sich im Uteruspräparat keine Infiltration über 50% des Endometriums finden, auf eine systematische Lymphonodektomie und adjuvante strahlentherapeutische Maßnahmen verzichtet werden kann (Colombo et al., 2016).

Die meisten Diskrepanzen durch die Zweitbegutachtung ergaben sich in dieser Studie für den Differenzierungsgrad, jedoch handelte es sich dabei überwiegend um Diskrepanzen im „low grade“ Bereich (G1 vs. G2) und somit um *minor* Diskrepanzen ohne Änderung der Risikoklassifikation. Lediglich 10/205 Änderungen des Differenzierungsgrades führten auch zu einer Änderung der Risikoklassifizierung.

Sowohl für eine Änderung von G1/G2 zu G3 und umgekehrt, als auch für Änderungen der Infiltrationstiefe gilt, dass sie lediglich eine Änderung der Risikoklassifikation im Bereich *low-intermediate* beziehungsweise *intermediate-high* bewirken können.

Demgegenüber stehen Diskrepanzen des histologischen Typs. In diesem Bereich kam es zu wesentlich weniger Diskrepanzen (n=43) als für den Differenzierungsgrad (n=205), allerdings führten fast alle Typ-Abweichungen für Endometriumkarzinome im Figo-Stadium I (24/27) zu einer Änderung der

Risikoklassifizierung mit potentielltem Einfluss auf Therapieentscheidungen. Bis auf FIGO IB/G3 Tumoren bedeutet für Typ I Endometriumkarzinome im Stadium I eine Änderung des histologischen Typs immer auch eine Änderung der Risikoklassifizierung. Im Gegensatz zu Diskrepanzen bei Differenzierungsgrad und Myoinvasion, die das Risiko nur im Bereich *low-intermediate* oder *intermediate-high* verändern können, haben Diskrepanzen im Bereich des histologischen Typs das Potential, ursprünglich als *low risk* eingestufte Karzinome in *high risk* Karzinome zu ändern und umgekehrt. Fehler bei der Diagnostik des histologischen Typs haben also eine noch entscheidendere Bedeutung für die korrekte Einschätzung der Prognose.

Diese wichtige Bedeutung für die Risikoklassifizierung und somit die Therapieempfehlung gilt jedoch lediglich im FIGO Stadium I. Tumoren höherer FIGO-Stadien werden unabhängig von der Histologie als *high risk* klassifiziert. Unterschiede in der Therapie für Diskrepanzen im Bereich des histologischen Typs ergeben sich hier lediglich in Detailfragen (z.B. Omentektomie bei seröser/klarzelliger Histologie), die Grundprinzipien von adjuvanter und operativer Therapie bleiben die gleichen.

Umsetzung der risikoadaptierten Therapie

Ob eine zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführte Zweitbegutachtung mit Änderung der Risikoklassifizierung tatsächlich zu einer Änderung des Therapieregimes geführt hätte lässt sich in diesem retrospektiven Studiensetting nicht aufzeigen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Leitlinien bezüglich operativer und adjuvanter Therapie gynäkologischer Tumoren auch in gut vernetzten Zentren nicht immer umgesetzt werden (können) (Ferron et al., 2014). Eine noch bessere Vernetzung der einzelnen klinischen Zentren sowie auch der Fachgesellschaften ist wichtig, um die Unterschiede in sowohl operativer als auch adjuvanter Therapie zu verringern (Battista et al., 2015, Eggink et al., 2017, Fotopoulou et al., 2015). Neben den in dieser Arbeit erläuterten Unsicherheiten in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms ist außerdem zu beachten, dass gerade bei Tumorpatientinnen viele individuelle Faktoren wie Alter, Komorbidität,

persönliche Einstellung und Compliance eine wichtige Rolle für die Therapieauswahl spielen. Um sowohl diesen Faktoren als auch den Leitlinien gerecht zu werden, ist eine exakte Diagnostik und Kenntnis der Risikofaktoren eines Tumors von großer Bedeutung. Insbesondere wenn von Therapierichtlinien abgewichen wird, soll die vorliegende Arbeit zum Austausch zwischen klinisch tätigem Gynäkologen und dem befundenden Pathologen zum Beispiel im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz ermutigen.

4.2.2 Atypische Hyperplasie vs. Low grade Endometriumkarzinom

In der vorliegenden Studie wurde in 10 Fällen ein laut Originaldiagnose FIGO IA *low grade* endometrioides Endometriumkarzinom (EEC) von den spezialisierten Zweitbegutachtern als atypische Endometriumhyperplasie (AEH) reklassifiziert. Die Unterscheidung dieser beiden Diagnosen ist eine bekannte Schwierigkeit und hängt von feinen morphologischen Kriterien ab, unter anderem sind das zum Beispiel eine etwas höhere Mitosefrequenz oder nur kleine Anteile soliden Wachstums beim *low grade* Endometriumkarzinom (Kommoss und Lax, 2016). In dieser Studie wurden keine Fälle mit der Erstdiagnose AEH untersucht. Zahlreiche Studien berichten aber von sowohl überdiagnostizierten AEH wie in dieser Studie als auch umgekehrt als AEH unterdiagnostizierten Karzinomen (Allison et al., 2008, Kaku et al., 2001, Kendall et al., 1998, Kommoss und Lax, 2016, Kurman und Norris, 1982). Eine schlechte Reproduzierbarkeit und diagnostisch große Unsicherheit bleibt bei der atypischen Hyperplasie des Endometriums bestehen und das, obwohl es eine der häufigsten Fragestellungen an Pathologen im klinischen Alltag darstellt.

Auch wenn die AEH im Allgemeinen nur als eine Vorläuferläsion angesehen wird (Ellenson et al., 2011a), bleibt die klinische Relevanz einer Fehldiagnose als oberflächliches G1 Endometriumkarzinom fraglich, da die Goldstandardtherapie für beide Diagnosen die gleiche ist: Totale Hysterektomie mit oder ohne beidseitiger Adnexektomie (Colombo et al., 2016). Da in unserer Studie nahezu alle Patientinnen mit atypischer Hyperplasie in der Zweitbegutachtung bereits peri- oder postmenopausal waren, hätte sich

rückblickend vermutlich keine Änderung der Therapie ergeben. Im Allgemeinen werden aber 25% der Frauen vor der Menopause diagnostiziert und bis zu 14% sind jünger als 40 (Duska et al., 2001). Für diese jüngeren Patientinnen spielt der Fertilitätserhalt in der Therapie natürlich eine entscheidende Rolle. Konservative Therapieansätze wurden sowohl für die AEH, als auch für das *low grade* EEC ohne Myoinvasion beschrieben (Gadducci et al., 2009, Gressel et al., 2015).

Unsere Ergebnisse stützen die vor kurzem ausgesprochene Empfehlung, bei Fällen, in denen eine fertilitätserhaltende Therapie in Betracht kommt, eine spezialisierte gynäkopathologische Zweitbegutachtung durchzuführen, um bei Uterushalt kein unnötig hohes Risiko eines Rezidivs einzugehen (Colombo et al., 2016, Ushijima et al., 2007).

Aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit, der schlechten diagnostischen Reproduzierbarkeit und vor allem der fraglichen therapeutischen Konsequenz vor allem für postmenopausale Patientinnen, kann man diskutieren, inwieweit eine Unterscheidung zwischen AEH und gut differenziertem EEC überhaupt sinnvoll ist. Nicht zu vernachlässigen ist bei dieser Frage allerdings die psychische Belastung und Stigmatisierung, die der Diagnose „Krebs“ anhaftet. Der Abgrenzung zu lediglich einer Vorläuferläsion kommt daher eine wichtige Bedeutung für eine Patientin und ihr Umfeld zu, unabhängig von Therapie und Prognose der Erkrankung.

4.2.3 APAM

In einem Fall wurde in der Zweitbegutachtung ein atypisches polypoides Adenomyom (APAM) diagnostiziert, welches ursprünglich als gut differenziertes, endometrioides Karzinom im Stadium FIGO IA klassifiziert worden war. Schwierigkeiten in der morphologischen Abgrenzung des APAM zum myoinvasiv wachsenden Endometriumkarzinom sind in der Literatur mehrfach berichtet worden (Kommoss und Lax, 2016, Mazur, 1981, Soslow et al., 1996).

Das APAM stellt eine seltene, in der Regel gutartige Läsion dar, die häufiger bei prämenopausalen Frauen auftritt (Young et al., 1986). Auch wenn unklar ist, ob es sich um Transformationen oder parallele Entwicklung handelt, ist in einigen Fällen vom Übergang eines APAMs zu AEH oder einem Endometriumkarzinom berichtet worden, was in bestimmten Fällen eine Hysterektomie als Behandlungsmaßnahme begründen kann (Grimbizis et al., 2017, Heatley, 2006). Allerdings finden insbesondere aufgrund des jüngeren Alters der Patientinnen häufig auch konservative, fertilitätserhaltende Maßnahmen gefolgt von einer längeren Nachbeobachtung Anwendung und einige erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften nach lokaler Resektion bei APAM sind berichtet worden (Grimbizis et al., 2017, Guida et al., 2008, Matsumoto et al., 2013).

Die klinische Relevanz einer Diskrepanz zwischen einem Endometriumkarzinom und einem APAM ergibt sich insbesondere aus dem gebärfähigen Alter der betroffenen Patientinnen, auch in dieser Studie war die betroffene Patientin erst 39 Jahre alt.

4.2.4 Andere Tumorentitäten

Eine weitere Gruppe klinisch relevanter *major* - Diskrepanzen machten die 6 malignen Tumore nicht endometrialen Ursprungs aus. Auch wenn in allen Fällen die ursprüngliche Diagnose (G3 endometrioid) eine Zuordnung zur *high risk* Kategorie mit entsprechend aggressiven Therapieprinzipien bedeutete, haben auch diese Diskrepanzen eine entscheidende klinische Bedeutung.

Zum einen ist die Prognose der Diagnosen der Zweitbegutachtung teils noch schlechter als die eines schlecht differenzierten endometrioiden Karzinoms, zum anderen unterscheiden sich auch die Therapieprinzipien. Zum Beispiel wurde für neuroendokrine Tumore des Endometriums (bei limitierter Datenlage) ein 5-Jahresüberleben von unter 30% berichtet (Howitt et al., 2017) und auch Karzinosarkome des Uterus haben vor allem in frühen FIGO-Stadien eine schlechtere Prognose und metastasieren häufiger in pelvine und paraaortale Lymphknoten (Berton-Rigaud et al., 2014, Creasman et al., 2004).

Therapeutisch ergeben sich ebenfalls Unterschiede im Vergleich zum *high risk* Endometriumkarzinom. Beispielsweise sind bei Karzinosarkomen neben adjuvanter Radiatio radikale chirurgische Tumorsektion und adjuvante kombinierte Chemotherapie schon in frühen Stadien therapeutische Optionen (Cantrell et al., 2012, Wallwiener et al., 2016). Bei neuroendokrinen Karzinomen kann in bestimmten Fällen eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt werden (Nguyen et al., 2013).

Im Gegensatz zu diesen beiden genannten klinischen Situationen, in denen die Patientinnen möglicherweise von radikaleren Therapieansätzen profitiert hätten, konnte für das ebenfalls mit einer schlechten Prognose behaftete Leiomyosarkom kein eindeutiger Vorteil weder durch erweiterte operative Maßnahmen (inklusive pelvine und paraaortale Lymphonodektomie) noch durch eine adjuvante System-Therapie nachgewiesen werden (Denschlag et al., 2015, Mancari et al., 2014).

Alle Fälle, in denen durch die Zweitbegutachtung die Diagnose eines Tumors nicht-endometrialen Ursprungs gestellt wurde, waren im Originalbefund als schlecht differenzierte (G3) endometrioiden Adenokarzinome klassifiziert worden, eine Untergruppe mit bekannten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten (Gilks et al., 2013).

Die Abgrenzung von Karzinosarkomen des Uterus von schlechtdifferenzierten endometrioiden Tumoren ist insbesondere am Abrasionspräparat schwierig, immunhistochemische Marker sind nur begrenzt hilfreich. Eine genaue morphologische Untersuchung vor allem am aufgearbeiteten Hysterektomiepräparat ist zur Differentialdiagnostik deshalb besonders wichtig (Horn et al., 2009, McCluggage, 2016). Ähnliches gilt für die pathologische Diagnostik des Leiomyosarkoms, wobei hier eher Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu nicht malignen glattmuskulären Tumoren und anderen Stromatumoren des Uterus berichtet wurden (Lax, 2016, Miller et al., 2017).

Neuroendokrine Tumore treten sehr selten im Endometrium auf und sind dort fast immer schlecht differenziert (Howitt et al., 2017). In einer Studie von

Pocrnich et al. (Pocrnich et al., 2016) sind von 18 neuroendokrinen Tumoren 9 Fälle aufgedeckt worden, die vor einer Referenzbeurteilung als G3 endometrioiden Karzinome klassifiziert worden waren. Die Schwierigkeit in der Diagnostik dieser im Endometrium seltenen Tumorentität ist also bekannt und hängt unter anderem damit zusammen, dass häufig neben dem NEC auch Komponenten „normaler“ Endometriumkarzinome (zB. endometrioid) vorhanden sind (Pocrnich et al., 2016). In dem Fall 389 in unserer Studie wurde der Verdacht auf ein NEC durch die positive IHC für NCAM (CD56), Synaptophysin und Cytokeratin bestätigt, die zusammen mit Chromogranin zu den Markern für NEC zählen. Für alle Marker gilt, dass ihre Spezifität nicht eindeutig ist und sie jeweils nur von einem Teil der neuroendokrinen Tumore exprimiert werden (Lax, 2016, Pocrnich et al., 2016), was möglicherweise auch im Fall 389 den im erstbefundenden Institut negativen Befund für Synaptophysin erklären könnte.

4.3 Abradat versus Hysterektomie-Präparat

Die Diagnosestellung „Endometriumkarzinom“ sowie erste Einordnung der Tumormalignität erfolgt in der Praxis meistens anhand von Abradat-Material. Einige wichtige histopathologische Parameter zur Stratifizierung der Risikogruppe (Myoinvasion, Lymphgefäßinvasion, Zervixinfiltration) können allerdings erst bei Vorliegen eines Uteruspräparats nach Hysterektomie beurteilt werden. Umso wichtiger ist die korrekte Festlegung der möglichen Parameter zur Einschätzung des malignen Potentials eines Tumors schon im Vorfeld einer Operation, die (bei jüngeren Patientinnen) mit dem Verlust der Fertilität und der hormonellen Ovarfunktion einhergeht. In unserer Studie war der Anteil an klinisch relevanten *major*-Diskrepanzen in Fällen, bei denen lediglich ein Abradat vorlag, mit 21% (8/38) deutlich höher als in Fällen, in denen auch oder nur ein Uteruspräparat zur Verfügung stand (8,9%, 47/527). Mehrere Studien der letzten Jahre befassten sich mit Schwächen in der Vorhersagekraft von Abradat- gegenüber postoperativer Diagnose (Batista et al., 2016, Helpman et al., 2014). Dabei zeigte sich eine allgemein nur mäßige Vorhersagekraft für G3 Tumore (<70% Übereinstimmung), die Übereinstimmung des histologischen

Subtyps schwankt zwischen 35-95% (Martinelli et al., 2017). Eine Erklärung für die Schwierigkeiten in der pathologischen Diagnostik am Abradat könnten neben der insgesamt häufig spärlichen Menge an (Tumor)Material auch mechanisch bedingte Artefakte und reaktive Phänomene darstellen (Kommoss und Lax, 2016).

4.4 Ausblick / Lösungsansätze

4.4.1 Gynäkopathologische Zweitbegutachtung

Die histopathologische Diagnostik hat nicht nur für gynäkologische Tumore eine tragende Rolle inne, wenn es um die Festlegung operativer und adjuvanter Therapien für die betroffenen Patienten geht. Um die Rate an Fehldiagnosen und daraus folgenden Einschränkungen in der Qualität der Patientenbehandlung zu vermeiden, wird zum Beispiel auch im Bereich der Urologie eine pathologische Zweitbegutachtung von Biopsien und OP-Präparaten verschiedener Tumore oder ihrer Vorstufen diskutiert (Brimo et al., 2010, Gordetsky et al., 2017, Wayment et al., 2011).

Im Bereich der Gynäkoonkologie konnte gezeigt werden, dass eine spezialisierte gynäkopathologische Zweitbegutachtung einen wichtigen Beitrag zur optimalen Therapie von Ovarialtumoren leisten kann, indem sie Übertherapie von Patientinnen mit Borderline-Tumoren und falsche Therapie von Patientinnen mit ovariellen Metastasen verhindert (Kommoss et al., 2013). Und auch in der Diagnostik des Mammakarzinoms wird teilweise eine Zweitbegutachtung von Biopsien durch erfahrene Pathologen empfohlen (Stang et al., 2011, Trocchi et al., 2012).

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann bei insgesamt unter 10% klinisch relevanten Abweichungen kein Bedarf für einen routinemäßigen „zweiten Blick“ abgeleitet werden. Es gibt allerdings Szenarien wie oben genannte Fallstricke, die die histopathologische Diagnose im Alltag erschweren können und in denen eine Zweitbegutachtung durch einen spezialisierten Gynäkopathologen einen Beitrag zur optimalen Patientenversorgung leisten kann.

4.4.2 Spezialisierte Gynäkopathologen in pathologischen Instituten

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen deutlichen Abfall der diskrepanten Diagnosen parallel zu steigenden Fallzahlen ab dem Jahr 2008. Dabei sinkt die Quote an klinisch relevanten *major*-Diskrepanzen von 13.1% in den ersten 5,5 Jahren fast auf die Hälfte (6.7%) in der zweiten Hälfte des Studienzeitraumes. Gleichartig ist auch die Anzahl der *minor*-Diskrepanzen trotz steigender Fallzahlen in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums nur etwa halb so hoch wie in der ersten Hälfte (70 vs. 144 *minor*-Diskrepanzen). Die Ergebnisse sprechen für eine Verbesserung in der histopathologischen Diagnostik ab dem Jahr 2008. Ursache hierfür könnte möglicherweise die zu dieser Zeit erfolgte Einstellung einer spezialisierten Gynäkopathologin im pathologischen Institut der Universität Tübingen sein, aus dem ein Großteil (538/565) der pathologischen Originalbefunde stammte.

Ziel dieser Studie war es nicht, die Qualität der Arbeit der erstbefundenen Pathologen zu vergleichen oder gar zu kontrollieren. Ebenso wie die Erfahrung aus interdisziplinären Tumorkonferenzen und klinischer Tätigkeit stützen unsere Ergebnisse aber die Ansicht, dass gerade im Bereich der gynäkologischen Tumore Pathologen mit Expertenwissen und Routine in der Diagnostik dieser speziellen Tumorentitäten eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit von Diagnosen erreichen und so zur optimalen Patientenversorgung beitragen (Loning, 1999, van den Einden et al., 2013) .

Sowohl für den Fall eines spezialisierten Gynäkopathologen in einem Institut als auch für die Zweitmeinung durch einen Spezialisten, stellt sich dabei die Frage: Was macht einen Experten auf dem Gebiet der Gynäkopathologie aus? In einem Artikel von 1999 beschreibt Loning die Voraussetzungen für einen Experten folgendermaßen: eine spezielle Ausbildung und regelmäßiges Training, langjährige Erfahrung und „Forschergeist“ (Loning, 1999).

Eine spezielle Schulung erfordert heutzutage insbesondere die Teilnahme an (internationalen) Kongressen und die selbstständige Weiterbildung auf dem aktuellen Forschungsstand. Dies ist bei der Schnelligkeit und Fülle von neuen Publikationen, zum großen Teil auch in klinischen statt pathologischen Journalen, nur möglich, wenn eine Subspezialisierung innerhalb des

Fachgebiets der Pathologie stattfindet (Calkins et al., 2012). Langjährige Erfahrung sowie regelmäßiges Training können durch die routinemäßige Befundung von Tumoren der gleichen Entität erreicht werden, wie es bei spezialisierten Gynäkopathologen in größeren pathologischen Instituten der Fall ist. Eine wichtige Rolle spielt neben der eigenen Erfahrung dabei aber auch der Austausch mit anderen Experten. Gute Kommunikation ist eine der Schlüsselqualifikation für den pathologischen Experten, was auch die bestmögliche Kommunikation mit dem klinisch tätigen Kollegen betrifft (Calkins et al., 2012).

4.4.3 Einsatz der Telepathologie

In dieser Studie wurde die Zweitbegutachtung durch insgesamt drei Experten durchgeführt. Dabei wurde nicht nur eine hohe Anzahl von Fällen der gleichen Tumorentität konsekutiv begutachtet, sondern es gab auch die Möglichkeit zur Diskussion und zum Austausch, um zu einer Konsensdiagnose zu kommen. Dieses Verfahren eines Konsensuspanels oder auch einer zentralen Zweitbegutachtung eines ganzen Kollektivs findet vor allem im Rahmen von Studien zur Erstellung von homogenen Tumorkollektiven Anwendung.

Im klinischen Alltag stellt die Einholung einer konsiliarpathologischen Zweitmeinung häufig bereits ein logistisches Problem dar, wenn zusätzliche Schnitte angefertigt werden müssen oder Tumorblöcke zusammen mit Befunden postalisch verschickt werden. Das bedeutet für die Patientin, die möglicherweise auf eine wichtige Diagnose und weitere Schritte in der Therapieplanung wartet, eine erhebliche Zeitverzögerung.

Bei gleichzeitigem Bedarf an hoher Expertise und Sicherheit in der pathologischen Diagnostik und steigendem „Umsatz“ pathologischer Präparate bildet die in den letzten Jahren vermehrt angewandte Telepathologie mit virtueller Mikroskopie einen Lösungsansatz (Weinstein et al., 2009). Durch die Digitalisierung histologischer Schnittpräparate kann zum Beispiel die spezialisierte Begutachtung schon intraoperativer Schnellschnitte erreicht werden (Graham et al., 2009, Lopez et al., 2009).

Neben dem Einholen einer „klassischen“ Zweitmeinung durch einen spezialisierten Pathologen, bietet die Technik auch die Möglichkeiten zu einer Panel-Begutachtung durch mehrere Experten (Kommoss et al., 2017) sowie zum interdisziplinären Austausch etwa zwischen Pathologe und behandelndem Arzt (Kayser, 2002).

Neben offenen Fragen zur Finanzierung, Administration und technischen Umsetzung der Telepathologie (Kayser, 2012) müssen ihre Möglichkeiten, Indikationen und Vorteile für die Patientenbehandlung außerhalb eines Studiensettings ermittelt werden.

4.4.4 Molekulare Klassifikation

Die rein histomorphologische Klassifizierung von Endometriumkarzinomen birgt Schwierigkeiten für den diagnostizierenden Pathologen und zeigt immer wieder Schwächen in der Reproduzierbarkeit. Dass der Einsatz immunhistochemischer Färbungen die Diagnosefindung verbessern kann konnte auch in dieser Studie gezeigt werden. Zunehmend wird in den letzten Jahren der Einsatz einer molekularen Klassifikation zur Verbesserung von Reproduzierbarkeit und prognostischer Wertigkeit in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms erforscht. Durch eine Unterteilung in 4 molekularpathologische Subtypen konnte in retrospektiven Studien eine hohe Reproduzierbarkeit sowie eine gute prognostische Aussagekraft festgestellt werden. (Karnezis et al., 2017, Kommoss et al., 2018, Talhouk et al., 2017). Eine molekulare Klassifikation stellt eine vielversprechende Option in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms dar, welche die Möglichkeit bietet bereits an wenig Tumormaterial aus Biopsie/Abradat eine feine Subtypisierung durchzuführen und so bereits früh über folgende Therapieschritte entscheiden zu können. Es muss sich in den kommenden Jahren zeigen, inwieweit ein flächendeckender Einsatz der Molekularpathologie im klinischen Alltag gelingen kann. Es fehlen außerdem noch prospektive Studien, die die prognostische Wertigkeit einer molekularen Klassifikation bestätigen. Für die Methodik prospektiver translationaler Studien ist eine gynäkopathologische Zweitbegutachtung der Endometriumkarzinome unbedingt zu empfehlen.

4.6 Schlussfolgerungen

1. Die geringe Zahl von abweichenden Diagnosen mit klinischer Relevanz zeigt eine insgesamt hohe Qualität der pathologischen Diagnostik und gibt keinen Anlass zur Empfehlung einer routinemäßigen Zweitbegutachtung von Endometriumkarzinomen. Nichtsdestotrotz gibt es Ausnahmen und klinisch tätige Gynäkologen sollten bei unklaren oder ungewöhnlichen pathologischen Befunden nicht zögern, den befundenen Pathologen zu kontaktieren.

2. Die Einbeziehung gynäkopathologischer Expertise im Sinne eines „zweiten Blicks“ kann notwendig werden bei diagnostischen Schwierigkeiten zum Beispiel im *high grade* Bereich der Endometriumkarzinome und ist zu empfehlen, wenn von Therapieempfehlungen abgewichen wird, insbesondere bei jüngeren Patientinnen, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie in Erwägung gezogen wird.

3. Zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit und prognostischen Wertigkeit der histopathologischen Diagnostik müssen immunhistochemische und molekulare Parameter noch weiter erforscht werden. Die Tumorkollektive für solche Studien sollten durch eine zentrierte spezialisierte Zweitbegutachtung kontrolliert und homogenisiert werden.

5. Zusammenfassung

Fragestellung:

Das Endometriumkarzinom (EC) stellt den häufigsten Tumor des weiblichen Genitaltrakts dar. Der häufigste Subtyp, das endometrioides EC wächst östrogenabhängig und zeigt in der Regel milde Verläufe. Demgegenüber stehen EC seröser, klarzelliger oder gemischter Histologie, welche hormonunabhängig entstehen und eine deutlich schlechtere Prognose haben. Die Therapie des EC erfolgt abhängig von histologischem Subtyp, Differenzierungsgrad und FIGO-Stadium. Der histopathologische Befund nimmt somit eine zentrale Rolle in der Risikoklassifizierung und Festlegung therapeutischer Schritte in der Behandlung von Patientinnen mit EC ein.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, eine spezialisierte gynäkopathologische Zweitbegutachtung an einem großen Kollektiv durchzuführen und ihren Stellenwert in der Behandlung des EC zu ermitteln.

Material und Methoden: Alle in den Jahren 2003-2013 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelten EC wurden identifiziert, klinische Daten und pathologische Befunde gesichtet und Tumorblöcke und Schnittpräparate der befundenden Pathologien akquiriert. Die Zweitbegutachtung wurde von drei gynäkopathologisch spezialisierten Pathologen durchgeführt. Die Diagnostik des histologischen Typs erfolgte dabei nach WHO 2014, der Differenzierungsgrad und das Stadium wurde nach FIGO 2009 bestimmt. Risikogruppen wurden nach ESMO-ESGO-Leitlinien von 2013 zugeteilt.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2003-2013 wurden insgesamt 745 Pat behandelt, davon konnten n= 565 in diese Studie aufgenommen werden. Nach spezialisierter histopathologischer Zweitbegutachtung wurde in 55/565 (9,7%) Fällen eine *major*-Diskrepanz mit potentiell klinischer Relevanz beschrieben. In 38/55 Fällen kam es aufgrund einer Änderung des histologischen Typs (n=24), des Differenzierungsgrads (n=10) oder der Myoinvasion (n=4) zu einer gegenüber der Originalbefundung abweichenden Risikoklassifikation. In den

übrigen 17 Fällen wurde die Diagnose „Endometriumkarzinom“ durch die Zweitbegutachtung nicht bestätigt (atypische Endometriumhyperplasie, n=10; Karzinosarkom des Uterus, n=4; neuroendokrines Karzinom, n=1; Leiomyosarkom, n=1; atypisches polypoides Adenomyom, n=1). *Minor*-Diskrepanzen ohne Einfluss auf die Risikoklassifizierung wurden in 214 Fällen gefunden, hauptsächlich im Bereich der *low grade* Karzinome zwischen G1 und G2 (n=184).

Diskussion: Fehler in der histopathologischen Diagnostik des EC können zu Unter- oder Übertherapie führen und damit das Outcome von Patientinnen negativ beeinflussen. Während Abweichungen des Differenzierungsgrads häufig keinen Einfluss auf die Risikoklassifizierung eines ECs haben, führen Diskrepanzen in den Bereichen Myoinvasion und vor allem histologischer Subtyp meistens zu einer veränderten Risikoklassifikation und können so entscheidenden Einfluss auf operative und adjuvante Therapiestrategien haben. Die meisten Diskrepanzen mit potentiell klinischer Bedeutung ergaben sich im Bereich der schlecht differenzierten EC, hier können immunhistochemische Marker in der Differentialdiagnostik endometrioid/serös und zur Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten helfen. Außerdem ergeben sich Schwierigkeiten in der Abgrenzung von hochdifferenzierten EC zur Vorstufe „Atypische Hyperplasie“, dies hat vor allem für junge Patientinnen eine wichtige Bedeutung, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie erwogen werden kann.

Schlussfolgerungen:

Eine spezialisierte Zweitbegutachtung durch ein Konsensuspanel aus gynäkopathologischen Experten kann dazu beitragen, Diskrepanzen in der histopathologischen Diagnostik des EC zu vermeiden und so einen wichtigen Beitrag zu einer optimalen Patientenversorgung leisten.

Veröffentlichungen

Original Paper

Grevenkamp, F., Kommos, F., Kommos, F., Lax, S., Fend, F., Wallwiener, D., Schonfisch, B., Kramer, B., Brucker, S. Y., Taran, F. A., Staebler, A. und Kommos, S. (2017). Second Opinion Expert Pathology in Endometrial Cancer: Potential Clinical Implications. *Int J Gynecol Cancer*, 27, 289-296

Abstracts

Grevenkamp, F., Kommos, F., Taran, F. A., Lax, S., Kommos, F., Wallwiener, B., Brucker, S., Fend, F., Kommos, S., Staebler, A. (2014). Konsensuspanel zur histopathologischen Begutachtung von Endometriumkarzinomen: Klinische Bedeutung und Stellenwert im Rahmen translationaler Forschungsprojekte. *Kongress der DGGG in München, Geburtshilfe Frauenheilkunde 2014 - 74*

Grevenkamp, F., Kommos, F., Staebler, A., Fend, F. Taran, F. A., Wallwiener, D., Brucker, S., Lax, S., Kommos, F. und Kommos, S. Specialized Pathology Review in Endometrial Carcinoma Cases: Relevant for Clinical Decision Making and Translational Research Projects. *Jahreskongress der DGPath 2015 in Frankfurt am Main, Der Pathologe 2015 - 36*

Grevenkamp, F., Kommos, F., Kommos, F., Lax, S., Fend, F., Wallwiener, D., Schonfisch, B., Kramer, B., Brucker, S. Y., Taran, F. A., Staebler, A. und Kommos, S. (2016). Stellenwert einer spezialisierten gynäkopathologischen Zweitbegutachtung in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. *Kongress der DGGG 2016 in Stuttgart, Geburtshilfe Frauenheilkunde 2016 – 76*

Literaturverzeichnis

Alcazar, J. L., Gaston, B., Navarro, B., Salas, R., Aranda, J. und Guerriero, S. (2017). Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*, 28, e86.

Alexander-Sefre, F., Singh, N., Ayhan, A., Salveson, H. B., Wilbanks, G. und Jacobs, I. J. (2003). Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol*, 56, 786-8.

Alexander-Sefre, F., Singh, N., Ayhan, A., Thomas, J. M. und Jacobs, I. J. (2004). Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular invasion in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 92, 653-9.

Ali, A. M. D., Black, D. M. D. und Soslow, R. A. M. D. (2007). Difficulties in Assessing the Depth of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, 26, 115-123.

Alkushi, A., Abdul-Rahman, Z. H., Lim, P., Schulzer, M., Coldman, A., Kalloger, S. E., Miller, D. und Gilks, C. B. (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol*, 29, 295-304.

Allison, K. H., Reed, S. D., Voigt, L. F., Jordan, C. D., Newton, K. M. und Garcia, R. L. (2008). Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol*, 32, 691-8.

Amant, F. und Trum, H. (2017). Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer: routine practice? *The Lancet Oncology*, 18, 281-282.

Ambros, R. A., Sherman, M. E., Zahn, C. M., Bitterman, P. und Kurman, R. J. (1995). Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol*, 26, 1260-7.

Anagnostopoulos, A., McKay, V. H., Cooper, I., Campbell, F., Greenhalgh, L. und Kirwan, J. (2017). Identifying Lynch Syndrome in Women Presenting With Endometrial Carcinoma Under the Age of 50 Years. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27, 931-937.

Bansal, N., Yendluri, V. und Wenham, R. M. (2009). The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 16, 8-13.

Batista, T. P., Cavalcanti, C. L., Tejo, A. A. und Bezerra, A. L. (2016). Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 42, 1367-71.

Battista, M. J., Schmidt, M., Rieks, N., Sicking, I., Albrich, S., Eichbaum, M., Koelbl, H., Mallmann, P., Hoffmann, G. und Steiner, E. (2015). Adjuvant treatment decisions for patients with endometrial cancer in Germany: results of the nationwide AGO pattern of care studies from the years 2013, 2009 and 2006. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141, 555-62.

Bell, J. G., Patterson, D. M., Klima, J., Harvison, M., Rath, K. und Reid, G. (2014). Outcomes of patients with low-risk endometrial cancer surgically staged without lymphadenectomy based on intra-operative evaluation. *Gynecol Oncol*, 134, 505-9.

Beral, V., Bull, D. und Reeves, G. (2005). Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 365, 1543-51.

Bergman, L., Beelen, M. L. R., Gallee, M. P. W., Hollema, H., Benraadt, J. und van Leeuwen, F. E. (2000). Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet*, 356, 881-887.

Berton-Rigaud, D., Devouassoux-Shisheboran, M., Ledermann, J. A., Leitao, M. M., Powell, M. A., Poveda, A., Beale, P., Glasspool, R. M., Creutzberg, C. L., Harter, P., Kim, J. W., Reed, N. S. und Ray-Coquard, I. (2014). Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*, 24, S55-60.

Bland, A. E., Calingaert, B., Secord, A. A., Lee, P. S., Valea, F. A., Berchuck, A., Soper, J. T. und Havrilesky, L. (2009). Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol*, 112, 150-4.

Bokhman, J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15, 10-7.

Breijer, M. C., Timmermans, A., van Doorn, H. C., Mol, B. W. und Opmeer, B. C. (2010). Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 850812.

Briet, J. M., Hollema, H., Reesink, N., Aalders, J. G., Mourits, M. J., ten Hoor, K. A., Pras, E., Boezen, H. M., van der Zee, A. G. und Nijman, H. W. (2005). Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 96, 799-804.

Brimo, F., Schultz, L. und Epstein, J. I. (2010). The value of mandatory second opinion pathology review of prostate needle biopsy interpretation before radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 184, 126-30.

Brockelmann, P. J., Goergen, H., Fuchs, M., Kriz, J., Semrau, R., Baues, C., Kobe, C., Behringer, K., Eichenauer, D. A., von Tresckow, B., Klimm, B., Halbsguth, T., Wongso, D., Plutschow, A., Haverkamp, H., Dietlein, M., Eich, H. T., Stein, H., Diehl, V., Borchmann, P. und Engert, A. (2015). Impact of centralized diagnostic review on quality of initial staging in Hodgkin lymphoma: experience of the German Hodgkin Study Group. *Br J Haematol*, 171, 547-56.

Calkins, S., Silva, F. und Tihan, T. (2012). The role of pathology experts in defining practice gaps in continuing pathology education: what do we need to know and how can we find them? *Adv Anat Pathol*, 19, 187-90.

Cantrell, L. A., Havrilesky, L., Moore, D. T., O'Malley, D., Liotta, M., Secord, A. A., Nagel, C. I., Cohn, D. E., Fader, A. N., Wallace, A. H., Rose, P. und Gehrig, P. A. (2012). A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*, 127, 22-6.

Chafe, S., Honore, L., Pearcey, R. und Capstick, V. (2000). An analysis of the impact of pathology review in gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 1433-8.

Chang, M. C., Chen, J. H., Liang, J. A., Yang, K. T., Cheng, K. Y. und Kao, C. H. (2012). 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 81, 3511-7.

Chiang, S. und Soslow, R. A. (2014). Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*, 31, 205-15.

Cirisano, F. D., Jr., Robboy, S. J., Dodge, R. K., Bentley, R. C., Krigman, H. R., Synan, I. S., Soper, J. T. und Clarke-Pearson, D. L. (2000). The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol*, 77, 55-65.

Clarke, B. A. und Gilks, C. B. (2010). Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol*, 63, 410-5.

Clement, P. B. und Young, R. H. (2002). Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*, 9, 145-84.

Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M. R., Sessa, C. und Group, E.-E.-E. E. C. C. W. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 26, 2-30.

Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C. und Group, E. G. W. (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi33-8.

Creasman, W. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 109.

Creasman, W. T., Kohler, M. F., Odicino, F., Maisonneuve, P. und Boyle, P. (2004). Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 95, 593-6.

Creasman, W. T., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M. A., Beller, U., Benedet, J. L., Heintz, A. P. M., Ngan, H. Y. S. und Pecorelli, S. (2006). Carcinoma of the Corpus Uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 95, S105-S143.

Creutzberg, C. L., van Putten, W. L. J., Koper, P. C. M., Lybeert, M. L. M., Jobsen, J. J., Wárlám-Rodenhuis, C. C., De Winter, K. A. J., Lutgens, L. C. H. W., van den Bergh, A. C. M., van de Steen-Banasik, E., Beerman, H. und van Lent, M. (2000). Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*, 355, 1404-1411.

Darvishian, F., Hummer, A. J., Thaler, H. T., Bhargava, R., Linkov, I., Asher, M. und Soslow, R. A. (2004). Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol*, 28, 1568-78.

de Boer, S. M., Wortman, B. G., Bosse, T., Powell, M. E., Singh, N., Hollema, H., Wilson, G., Chowdhury, M. N., Mileshkin, L., Pyman, J., Katsaros, D., Carinelli, S., Fyles, A., McLachlin, C. M., Haie-Meder, C., Duvillard, P., Nout, R. A., Verhoeven-Adema, K. W., Putter, H., Creutzberg, C. L., Smit, V. und for, P. S. G. (2018). Clinical consequences of upfront pathology review in the randomised PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol*, 29, 424-430.

Denschlag, D., Thiel, F. C., Ackermann, S., Harter, P., Juhasz-Boess, I., Mallmann, P., Strauss, H. G., Ulrich, U., Horn, L. C., Schmidt, D., Vordermark, D., Vogl, T., Reichardt, P., Gass, P., Gebhardt, M. und Beckmann, M. W. (2015). Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75, 1028-1042.

Duska, L. R., Garrett, A., Rueda, B. R., Haas, J., Chang, Y. und Fuller, A. F. (2001). Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*, 83, 388-93.

Eggink, F. A., Mom, C. H., Boll, D., Ezendam, N. P. M., Kruitwagen, R., Pijnenborg, J. M. A., van der Aa, M. A. und Nijman, H. W. (2017). Compliance with adjuvant treatment guidelines in endometrial cancer: room for improvement in high risk patients. *Gynecol Oncol*, 146, 380-385.

Ellenson, L. H., Ronnett, B. M. und Kurman, R. J. 2011a. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: KURMAN, R. J., ELLENSON, L. H. & RONNETT, B. M. (eds.) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th ed.)*.

Ellenson, L. H., Ronnett, B. M., Soslow, R. A., Zaino, R. J. und Kurman, R. J. 2011b. Endometrial Carcinoma. In: KURMAN, R. J., ELLENSON, L. H. & RONNETT, B. M. (eds.) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th ed.)*.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D., Forman, D. und Bray, F. 2012. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2012* [Online]. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [abgerufen 28.10.2017].

Ferron, G., Martinez, A., Gladieff, L., Mery, E., David, I., Delannes, M., Montastruc, M., Balague, G., Picaud, L. und Querleu, D. (2014). Adherence to guidelines in gynecologic cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*, 24, 1675-8.

Fotopoulou, C., Kraetschell, R., Dowdy, S., Fujiwara, K., Yaegashi, N., Larusso, D., Casado, A., Mahner, S., Herzog, T. J., Kehoe, S., Vergote, I., Miller, D. S., Marth, C., Fujii, S. und Sehouli, J. (2015). Surgical and systemic management of endometrial cancer: an international survey. *Arch Gynecol Obstet*, 291, 897-905.

Gadducci, A., Spirito, N., Baroni, E., Tana, R. und Genazzani, A. R. (2009). The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol*, 25, 683-91.

Gemer, O., Arie, A. B., Levy, T., Gdalevich, M., Lorian, M., Barak, F., Anteby, E. und Lavie, O. (2007). Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 33, 644-7.

Gemer, O., Urie, L., Voldarsky, M., Gdalevich, M., Ben-Dor, D., Barak, F., Anteby, E. Y. und Lavie, O. (2009). The reproducibility of histological parameters employed in the novel binary grading systems of endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*, 35, 247-51.

Gilks, C. B., Oliva, E. und Soslow, R. A. (2013). Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 37, 874-81.

Gobel, U., Calaminus, G., Schneider, D. T., Koch, S., Teske, C. und Harms, D. (2006). The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Padiatr*, 218, 309-14.

Gordetsky, J., Collingwood, R., Lai, W. S., Del Carmen Rodriguez Pena, M. und Rais-Bahrami, S. (2017). Second Opinion Expert Pathology Review in Bladder Cancer: Implications for Patient Care. *International journal of surgical pathology*, 1066896917730903.

Graham, A. R., Bhattacharyya, A. K., Scott, K. M., Lian, F., Grasso, L. L., Richter, L. C., Carpenter, J. B., Chiang, S., Henderson, J. T., Lopez, A. M., Barker, G. P. und Weinstein, R. S. (2009). Virtual slide telepathology for an academic teaching hospital surgical pathology quality assurance program. *Hum Pathol*, 40, 1129-36.

Gressel, G. M., Parkash, V. und Pal, L. (2015). Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 131, 234-9.

Grevenkamp, F., Kommos, F., Kommos, F., Lax, S., Fend, F., Wallwiener, D., Schonfisch, B., Kramer, B., Brucker, S. Y., Taran, F. A., Staebler, A. und Kommos, S. (2017). Second Opinion Expert Pathology in Endometrial Cancer: Potential Clinical Implications. *Int J Gynecol Cancer*, 27, 289-296.

Grimbizis, G. F., Mikos, T., Miliaras, D., Kioussis, G., Theodoridis, T. D., Tsolakidis, D. und Tarlatzis, B. C. (2017). Management of atypical polypoid adenomyomas. A case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 215, 1-5.

Guan, H., Semaan, A., Bandyopadhyay, S., Arabi, H., Feng, J., Fathallah, L., Pansare, V., Qazi, A., Abdul-Karim, F., Morris, R. T., Munkarah, A. R. und Ali-

Fehmi, R. (2011). Prognosis and reproducibility of new and existing binary grading systems for endometrial carcinoma compared to FIGO grading in hysterectomy specimens. *Int J Gynecol Cancer*, 21, 654-60.

Guida, M., Greco, E., Di Spiezio Sardo, A., Di Carlo, C., Lavitola, G., Tarsitano, F. und Nappi, C. (2008). Successful pregnancy after four-step hysteroscopic technique for the treatment of atypical polypoid adenomyoma. *Fertil Steril*, 89, 1283-4.

Han, G., Sidhu, D., Duggan, M. A., Arseneau, J., Cesari, M., Clement, P. B., Ewanowich, C. A., Kalloger, S. E. und Kobel, M. (2013). Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol*, 26, 1594-604.

Heatley, M. K. (2006). Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology*, 48, 609-10.

Helpman, L., Kupets, R., Covens, A., Saad, R. S., Khalifa, M. A., Ismiil, N., Ghorab, Z., Dube, V. und Nofech-Mozes, S. (2014). Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*, 110, 609-15.

Horn, L. C., Dallacker, M. und Bilek, K. (2009). Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren) des Uterus, Morphologie, molekulare Pathogenese und morphologische Prognosefaktoren. *Pathologe*, 30, 292-301.

Howitt, B. E., Kelly, P. und McCluggage, W. G. (2017). Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Curr Oncol Rep*, 19, 59.

Hussein, Y. R. und Soslow, R. A. (2018). Molecular insights into the classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology*, 50, 151-161.

Jacques, S. M., Qureshi, F., Munkarah, A. und Lawrence, W. D. (1998a). Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: I. Cancer in endometrial curettings and biopsies. *Int J Gynecol Pathol*, 17, 36-41.

Jacques, S. M., Qureshi, F., Munkarah, A. und Lawrence, W. D. (1998b). Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: II. Endometrial cancer in hysterectomy specimens. *Int J Gynecol Pathol*, 17, 42-5.

Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Christ, M., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, H., Klein, S., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Trel, K., Weg-Remers, S., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N.,

Dahm, S., Fiebig, H., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., AWienecke, A. und Wolf, U. (2015). Krebs in Deutschland 2011/2012.

10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).

Kaku, T., Yoshikawa, H., Tsuda, H., Sakamoto, A., Fukunaga, M., Kuwabara, Y., Hataeg, M., Kodama, S., Kuzuya, K., Sato, S., Nishimura, T., Hiura, M., Nakano, H., Iwasaka, T., Miyazaki, K. und Kamura, T. (2001). Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer letters*, 167, 39-48.

Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A. G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C. C., Yau, C., Laird, P. W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G. B., Kucherlapati, R., Mardis, E. R. und Levine, D. A. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, Cance Genome Atlas Research Network. *Nature*, 497, 67-73.

Kapucuoglu, N., Bulbul, D., Tulunay, G. und Temel, M. A. (2008). Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters. *Int J Gynecol Cancer*, 18, 790-6.

Karnezis, A. N., Leung, S., Magrill, J., McConechy, M. K., Yang, W., Chow, C., Kobel, M., Lee, C. H., Huntsman, D. G., Talhouk, A., Kommoss, F., Gilks, C. B. und McAlpine, J. N. (2017). Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res*, 3, 279-293.

Kayser, K. (2002). Interdisciplinary telecommunication and expert teleconsultation in diagnostic pathology: present status and future prospects. *Journal of telemedicine and telecare*, 8, 325-30.

Kayser, K. (2012). Introduction of virtual microscopy in routine surgical pathology--a hypothesis and personal view from Europe. *Diagnostic pathology*, 7, 48.

Kendall, B. S., Ronnett, B. M., Isacson, C., Cho, K. R., Hedrick, L., Diener-West, M. und Kurman, R. J. (1998). Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 22, 1012-9.

Kitchener, H. C., Trimble, E. L. und Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer, I. (2009). Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 19, 134-40.

Kommoss, F. und Lax, S. F. (2016). Fallstricke bei der histopathologischen Diagnostik des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen : Klinisch wichtige Differenzialdiagnosen, Vermeidung falsch-positiver Diagnosen. *Pathologe*, 37, 512-520.

Kommoss, S., Kommoss, F., Diebold, J., Lax, S., Schmidt, D., Staebler, A., du Bois, A. und Pfisterer, J. (2017). Better resource utilisation and quality of care for ovarian cancer patients using internet-based pathology review. *Br J Cancer*, 116, 287-292.

Kommoss, S., McConechy, M. K., Kommoss, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., Britton, H., Kommoss, F., Grevenkamp, F., Karnezis, A., Yang, W., Lum, A., Kramer, B., Taran, F., Staebler, A., Lax, S., Brucker, S. Y., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., McAlpine, J. N. und Talhouk, A. (2018). Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*, 29, 1180-1188.

Kommoss, S., Pfisterer, J., Reuss, A., Diebold, J., Hauptmann, S., Schmidt, C., du Bois, A., Schmidt, D. und Kommoss, F. (2013). Specialized pathology review in patients with ovarian cancer: results from a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 1376-82.

Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S. und Young, R. H. (eds.) 2014. *WHO classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, Lyon: IARC.

Kurman, R. J. und Norris, H. J. (1982). Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*, 49, 2547-59.

Lacey, J. V., Jr., Chia, V. M., Rush, B. B., Carreon, D. J., Richesson, D. A., Ioffe, O. B., Ronnett, B. M., Chatterjee, N., Langholz, B., Sherman, M. E. und Glass, A. G. (2012). Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *International journal of cancer*, 131, 1921-9.

Lacey, J. V., Jr., Mutter, G. L., Nucci, M. R., Ronnett, B. M., Ioffe, O. B., Rush, B. B., Glass, A. G., Richesson, D. A., Chatterjee, N., Langholz, B. und Sherman, M. E. (2008). Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer*, 113, 2073-81.

Lax, S. F. (2004). Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*, 444, 213-23.

Lax, S. F. (2016). Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Der Pathologe*, 37, 500-511.

Lax, S. F., Kurman, R. J., Pizer, E. S., Wu, L. und Ronnett, B. M. (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol*, 24, 1201-8.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. und AWMF) (2018). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018. *AWMF Registernummer: 032/034-OL* [online]; Verfügbar: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen: 18.09.2019).

Loning, T. (1999). Zur "Stuckchendiagnose" in der Gynakopathologie. *Pathologe*, 20, 6-8.

Lopez, A. M., Graham, A. R., Barker, G. P., Richter, L. C., Krupinski, E. A., Lian, F., Grasso, L. L., Miller, A., Kreykes, L. N., Henderson, J. T., Bhattacharyya, A. K. und Weinstein, R. S. (2009). Virtual slide telepathology enables an innovative telehealth rapid breast care clinic. *Hum Pathol*, 40, 1082-91.

Mancari, R., Signorelli, M., Gadducci, A., Carinelli, S., De Ponti, E., Sesana, S., Corso, S., Chiappa, V., Colombo, N. und Lissoni, A. A. (2014). Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study of 140 patients. *Gynecol Oncol*, 133, 531-6.

Mannelqvist, M., Stefansson, I., Salvesen, H. B. und Akslen, L. A. (2009). Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma. *Histopathology*, 54, 174-83.

Martinelli, F., Ditto, A., Bogani, G., Signorelli, M., Chiappa, V., Lorusso, D., Haeusler, E. und Raspagliesi, F. (2017). Accuracy of pre-operative hysteroscopic guided biopsy for predicting final pathology in uterine malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol*, 143, 1275-1279.

Matsumoto, T., Hiura, M., Baba, T., Ishiko, O., Shiozawa, T., Yaegashi, N., Kobayashi, H., Yoshikawa, H., Kawamura, N. und Kaku, T. (2013). Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A clinicopathological review of 29 cases. *Gynecol Oncol*, 129, 54-7.

Matsuo, K., Ramzan, A. A., Gualtieri, M. R., Mhaweche-Fauceglia, P., Machida, H., Moeni, A., Dancz, C. E., Ueda, Y. und Roman, L. D. (2015). Prediction of

concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*, 139, 261-7.

Maxwell, G. L., Risinger, J. I., Gumbs, C., Shaw, H., Bentley, R. C., Barrett, J. C., Berchuck, A. und Futreal, P. A. (1998). Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer research*, 58, 2500-3.

Mazur, M. T. (1981). Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol*, 5, 473-82.

McCluggage, W. G. (2016). A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. *Mod Pathol*, 29 Suppl 1, S78-91.

Miller, E. M., Fu, Y., Vera, R. B., Goldberg, G. L. und Karabakhtsian, R. G. (2017). Uterine sarcoma with ambiguous histomorphology: A case report. *Gynecol Oncol Rep*, 20, 30-33.

Mills, A. M. und Longacre, T. A. (2016). Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol*, 40, e35-44.

Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N. und Darai, E. (2016). Endometrial cancer. *The Lancet*, 387, 1094-1108.

Najdawi, F., Crook, A., Maidens, J., McEvoy, C., Fellowes, A., Pickett, J., Ho, M., Nevell, D., McIlroy, K., Sheen, A., Sioson, L., Ahadi, M., Turchini, J., Clarkson, A., Hogg, R., Valmadre, S., Gard, G., Dooley, S. J., Scott, R. J., Fox, S. B., Field, M. und Gill, A. J. (2017). Lessons learnt from implementation of a Lynch syndrome screening program for patients with gynaecological malignancy. *Pathology*, 49, 457-464.

Ngo, C., Brugier, C., Plancher, C., de la Rochefordiere, A., Alran, S., Feron, J. G., Malhaire, C., Scholl, S., Sastre, X., Rouzier, R., Fourchette, V. und Gynecological Cancer Study Group of Institut, C. (2014). Clinico-pathology and prognosis of endometrial cancer in patients previously treated for breast cancer, with or without tamoxifen: a comparative study in 363 patients. *Eur J Surg Oncol*, 40, 1237-44.

Nguyen, M. L., Han, L., Minors, A. M., Bentley-Hibbert, S., Pradhan, T. S., Pua, T. L. und Tedjarati, S. S. (2013). Rare large cell neuroendocrine tumor of the endometrium: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 4, 651-5.

Pocrnich, C. E., Ramalingam, P., Euscher, E. D. und Malpica, A. (2016). Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium: A Clinicopathologic Study of 25 Cases. *Am J Surg Pathol*, 40, 577-86.

Purdie, D. M. und Green, A. C. (2001). Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 15, 341-54.

Quddus, M. R., Sung, C. J., Zhang, C. und Lawrence, W. D. (2010). Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci*, 17, 673-8.

Rossi, E. C., Kowalski, L. D., Scalici, J., Cantrell, L., Schuler, K., Hanna, R. K., Method, M., Ade, M., Ivanova, A. und Boggess, J. F. (2017a). A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 18, 384-392.

Rossi, E. D., Bizzarro, T., Monterossi, G., Inzani, F., Fanfani, F., Scambia, G. und Zannoni, G. F. (2017b). Clinicopathological analysis of mixed endometrial carcinomas: clinical relevance of different neoplastic components. *Hum Pathol*, 62, 99-107.

Sagae, S., Saito, T., Satoh, M., Ikeda, T., Kimura, S., Mori, M., Sato, N. und Kudo, R. (2004). The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology*, 67, 344-50.

Savelli, L., Ceccarini, M., Ludovisi, M., Fruscella, E., De Iaco, P. A., Salizzoni, E., Mabrouk, M., Manfredi, R., Testa, A. C. und Ferrandina, G. (2008). Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31, 560-6.

Scholten, A. N., Smit, V. T., Beerman, H., van Putten, W. L. und Creutzberg, C. L. (2004). Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*, 100, 764-72.

Scholten, A. N., van Putten, W. L., Beerman, H., Smit, V. T., Koper, P. C., Lybeert, M. L., Jobsen, J. J., Warlam-Rodenhuis, C. C., De Winter, K. A., Lutgens, L. C., van Lent, M., Creutzberg, C. L. und Group, P. S. (2005). Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 834-8.

Selman, T. J., Mann, C. H., Zamora, J. und Khan, K. S. (2008). A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health*, 8, 8.

Sherman, M. E. (2000). Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*, 13, 295-308.

Silva-Filho, A. L., Xavier, E. B., Candido, E. B., Macarenco, R., Ferreira, M. C., Xavier, M. A., Maciel, R. A. und Vidigal, P. V. (2016). Comparative study of different histologic classifications in the degree of differentiation in endometrial adenocarcinoma. *Tumori*, 102, 488-495.

Soslow, R. A. (2010). Endometrial carcinomas with ambiguous features. *Seminars in diagnostic pathology*, 27, 261-73.

Soslow, R. A., Chung, M. H., Rouse, R. V., Hendrickson, M. R. und Longacre, T. A. (1996). Atypical polypoid adenomyofibroma (APA) versus well-differentiated endometrial carcinoma with prominent stromal matrix: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol*, 15, 209-16.

Stang, A., Trocchi, P., Ruschke, K., Schmidt-Pokrzywniak, A., Holzhausen, H. J., Loning, T., Buchmann, J., Thomssen, C., Lantzsch, T., Hauptmann, S., Bocker, W. und Kluttig, A. (2011). Factors influencing the agreement on histopathological assessments of breast biopsies among pathologists. *Histopathology*, 59, 939-49.

Suarez, A. A., Felix, A. S. und Cohn, D. E. (2017). Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*, 144, 243-249.

Talhok, A., McConechy, M. K., Leung, S., Yang, W., Lum, A., Senz, J., Boyd, N., Pike, J., Anglesio, M., Kwon, J. S., Karnezis, A. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B. und McAlpine, J. N. (2017). Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*, 123, 802-813.

Taskin, S., Kan, O., Dai, O., Taskin, E. A., Koyuncu, K., Alkilic, A., Gungor, M. und Ortac, F. (2017). Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 18, 127-132.

Taylor, R. R., Zeller, J., Lieberman, R. W. und O'Connor, D. M. (1999). An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 74, 3-6.

Trocchi, P., Ursin, G., Kuss, O., Ruschke, K., Schmidt-Pokrzywniak, A., Holzhausen, H. J., Loning, T., Thomssen, C., Bocker, W., Kluttig, A. und Stang, A. (2012). Mammographic density and inter-observer variability of pathologic

evaluation of core biopsies among women with mammographic abnormalities. *BMC cancer*, 12, 554.

Ushijima, K., Yahata, H., Yoshikawa, H., Konishi, I., Yasugi, T., Saito, T., Nakanishi, T., Sasaki, H., Saji, F., Iwasaka, T., Hatae, M., Kodama, S., Saito, T., Terakawa, N., Yaegashi, N., Hiura, M., Sakamoto, A., Tsuda, H., Fukunaga, M. und Kamura, T. (2007). Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 25, 2798-803.

Vaizoglu, F., Yuce, K., Salman, M. C., Basaran, D., Calis, P., Ozgul, N. und Usubutun, A. (2013). Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 288, 1391-7.

van den Einden, L. C., de Hullu, J. A., Massuger, L. F., Grefte, J. M., Bult, P., Wiersma, A., van Engen-van Grunsven, A. C., Sturm, B., Bosch, S. L., Hollema, H. und Bulten, J. (2013). Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*, 26, 874-80.

van der Putten, L. J., van de Vijver, K., Bartosch, C., Davidson, B., Gatius, S., Matias-Guiu, X., McCluggage, W. G., Toledo, G., van der Wurff, A. A., Pijnenborg, J. M., Massuger, L. F. und Bulten, J. (2017). Reproducibility of measurement of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Virchows Arch*, 470, 63-68.

van Doorn, H. C., Opmeer, B. C., Burger, C. W., Duk, M. J., Kooi, G. S., Mol, B. W. und Dutch Study in Postmenopausal, B. (2007). Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet*, 99, 100-4.

Wallwiener, C., Hartkopf, A., Kommos, S., Joachim, C., Wallwiener, M., Taran, F. A. und Brucker, S. (2016). Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Carcinosarcoma: A Retrospective Case Series. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76, 188-93.

Wayment, R. O., Bourne, A., Kay, P. und Tarter, T. H. (2011). Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. *Urol Oncol*, 29, 194-8.

Weber, S. K., Sauerwald, A., Polcher, M., Braun, M., Debald, M., Serce, N. B., Kuhn, W., Brunagel-Walgenbach, G. und Rudlowski, C. (2012). Detection of lymphovascular invasion by D2-40 (podoplanin) immunoexpression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 22, 1442-8.

Weinstein, R. S., Graham, A. R., Richter, L. C., Barker, G. P., Krupinski, E. A., Lopez, A. M., Erps, K. A., Bhattacharyya, A. K., Yagi, Y. und Gilbertson, J. R. (2009). Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future. *Hum Pathol*, 40, 1057-69.

Wheeler, D. T., Bell, K. A., Kurman, R. J. und Sherman, M. E. (2000). Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*, 24, 797-806.

Young, R. H., Treger, T. und Scully, R. E. (1986). Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A report of 27 cases. *American journal of clinical pathology*, 86, 139-45.

Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde am Department für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Stefan Kommos durchgeföhrt. Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Stefan Kommos.

Die Etablierung des Studienkollektivs für die vorliegende Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Felix Kommos. Hierzu gehörte im Detail je zu gleichen Teilen die Aufarbeitung der klinischen Daten von 745 Patientinnen, die Durchsicht aller relevanten pathologischen Befunde und das Heraussuchen der im Archiv des pathologischen Institut der Universitätsklinik Tübingen vorhandenen Tumorblöcke und Objektträger (je ca. 3600 Stk). Das dabei entstandene Kollektiv bietet die Grundlage für sowohl meine, als auch die Dissertationsschrift von Herrn Felix Kommos.

In Zusammenarbeit mit Prof Dr. Stefan Kommos und Frau PD Dr. Annette Staebler erfolgte die Auswahl von Schnitten für die Zweitbegutachtung sowie Tumorblöcken für die Anfertigung neuer H&E-Präparate. Nach Vorbereitung von Tumorblöcken und Objektträgern durch mich wurden die H&E Schnittpräparate am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen durch MTA Karen Greif angefertigt. Die immunhistochemischen Zusatzfärbungen wurden im MVZ Synlab Pathologie Mannheim unter Aufsicht von Prof. Dr. Friedrich Kommos angefertigt.

Die spezialisierte Zweitbegutachtung wurde in Zusammenarbeit mit Felix Kommos von mir vorbereitet und dokumentiert und erfolgte am Multiheadmikroskop durch Prof. Dr. Friedrich Kommos und Prof. Dr. Sigurd Lax. Die spezialisierte Zweitbegutachtung durch PD Dr. Annette Staebler wurde unter meiner selbstständigen Vorbereitung und Dokumentation durchgeföhrt.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde nach Beratung durch PD Dr. Birgitt Schönfisch (Universitätsklinik Tübingen) von mir durchgeföhrt.

Die bereits veröffentlichten Abbildungen 3, 4 und 6 (Grevenkamp et al., 2017) wurden von Prof. Dr. Friedrich Kommos in Form digitaler Schnittpräparate zur Verfügung gestellt und von Prof. Dr. Stefan Kommos bearbeitet .

Für die Abbildung 1 wurden digitale Schnittpräparate von PD Dr. Annette Staebler zur Verfügung gestellt, die Bildbearbeitung erfolgte durch mich unter Verwendung von MS Powerpoint 2011. Die Abbildungen 2, 5, 7 und 8 wurden selbstständig durch mich unter Verwendung von MS Powerpoint 2011 und MS Excel 2011 erstellt.

Die Ergebnisse meiner Arbeit wurden von mir bereits im Rahmen mehrerer Kongresse präsentiert: Posterpräsentation, DGGG Kongress 2014 in München; Vortrag, DGPath Kongress 2015 in Frankfurt; Posterpräsentation, DGGG Kongress 2016 in Stuttgart.

2017 wurde ein unter Anleitung von Prof. Dr. Stefan Kommoss durch mich verfasstes Manuskript mit meiner Erstautorenschaft im International Journal of Gynaecological Cancer veröffentlicht (Grevenkamp, F., Kommoss, F., Kommoss, F., Lax, S., Fend, F., Wallwiener, D., Schonfisch, B., Kramer, B., Brucker, S. Y., Taran, F. A., Staebler, A. und Kommoss, S. (2017). Second Opinion Expert Pathology in Endometrial Cancer: Potential Clinical Implications. *Int J Gynecol Cancer*, 27, 289-296).

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

Hamburg, den 09.06.2020

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Stefan Kommos für eine äußerst lehrreiche Zeit, die in allen arbeitsintensiven Phasen trotzdem immer Spaß gemacht hat. Ohne die Zeit, Energie und nicht zuletzt den unermüdlichen Ehrgeiz, den Du über die letzten Jahre in dieses Projekt gesteckt hast, wäre diese Arbeit nicht entstanden, vielen Dank dafür!

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Prof. Dr. Friedrich Kommos für seine Gastfreundschaft, die das Review in Mannheim ermöglicht hat und zusammen mit Prof. Dr. Sigurd Lax für die investierte Zeit, sowie für den wertvollen fachlichen Input.

Mein Dank gilt außerdem PD Dr. Annette Staebler: Danke für Deine Unterstützung, die gute Zusammenarbeit und Deinen zeitlichen und fachlichen Einsatz für dieses Projekt.

Für ihre Anregungen, Unterstützung und Geduld danke ich außerdem meinen Geschwistern Julia und Oliver und meinen guten Freundinnen Elena, Milena und Charlotte. Für die finanzielle Unterstützung im gesamten Studium danke ich meinen Onkeln Hubert und Konrad Grevenkamp.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mutter Sibylle Grevenkamp bedanken für die Unterstützung in allen Lebenslagen. Das Vertrauen, mit dem Du hinter mir stehst, hat diese Arbeit erst möglich gemacht und Du bist mein Vorbild für das, was noch kommt. Vielen Dank für alles!

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei Felix Kommos bedanken. Ob in nicht enden wollenden Stunden im pathologischen Archiv, arbeitsintensiven Tagen vorm Computer oder unterwegs zwischen Tübingen und Frankfurt, hat die Zusammenarbeit mit Dir immer viel Freude gemacht, vielen Dank dafür!