

**Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Radioonkologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

**Corpuskarzinom im FIGO-Stadium IA und IB:
Therapieergebnisse nach Operation und adjuvanter
Strahlentherapie bei Patientinnen mit Risikofaktoren**

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

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

vorgelegt von

Katharina Angerbauer

aus

Stuttgart

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Hehr

**gewidmet
meiner Familie,
Fabian
und meinen Freunden**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Endometriale Hyperplasien und Präkanzerosen	3
1.4	Histologie	3
1.5	Anatomie	4
1.5.1	Schichtaufbau des Endometriums.....	5
1.5.2	Gefäßversorgung	6
1.6	Lokale Tumorausbreitung und Fernmetastasierung	7
1.7	Klinik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms.....	7
1.8	Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien	7
1.9	Therapie	8
1.9.1	Chirurgische Therapie.....	8
1.9.2	Strahlentherapie.....	10
1.9.3	Hormontherapie und Chemotherapie	16
1.10	Nachsorge	17
1.11	Rezidivmuster	17
1.12	Prognostische Faktoren.....	18
1.13	Allgemeine Prognose des Endometriumkarzinoms	19
1.14	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	19
2	Material und Methoden.....	2
2.1	Material	2
2.1.1	Bestimmung der Studienpopulation	2
2.1.2	High-risk-Klassifikation.....	3
2.1.3	Tumorklassifikation	3
2.2	Operationstechniken	6
2.3	Radiotherapie	6
2.3.1	Dosierung.....	6
2.3.2	Risikoorgane	7
2.3.3	Bestrahlungsplanung, Bestrahlungstechnik	7
2.3.4	Nebenwirkungen und Spätfolgen	7

2.3.5	Redizivmuster und Todesursache.....	9
2.4	Methoden	9
3	Ergebnisse	10
3.1.1	Beobachtungszeitraum	10
3.2	Alter bei Primärdiagnose	11
3.3	Stadienverteilung.....	12
3.4	Myometrane Infiltration.....	14
3.5	Histologie und Grading.....	15
3.6	Weitere Erkrankungen der Patientinnen neben dem Endometriumkarzinom 16	
3.6.1	Zweittumoren	16
3.6.2	Metabolisches Syndrom (arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2).....	17
3.7	Risikofaktoren.....	17
3.8	Staging-Untersuchungen.....	19
3.9	Therapie	23
3.9.1	Operationsart	23
3.9.2	Postoperative Komplikationen.....	25
3.9.3	Zeitraum zwischen Operation und Radiotherapie	26
3.9.4	Bestrahlung.....	26
3.9.5	Systemtherapie	39
3.9.6	Rezidive	39
3.9.7	Risikoprofil.....	50
3.10	Verlauf	51
4	Diskussion	54
4.1	Patientenkollektiv	54
4.2	Rezidive	55
4.2.1	Rezidivhäufigkeit	55
4.2.2	Rezidivmuster	55
4.3	High-risk-Klassifikation	57
4.3.1	Einfluss von Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven.....	58
4.4	Risikoprofil.....	58
4.5	Grading	59

4.6	Begleiterkrankungen	60
4.7	Auftreten von Zweittumoren	60
4.8	Staging-Untersuchungen und Stadieneinteilung	61
4.9	Therapie	61
4.9.1	Operation	61
4.9.2	Bestrahlung	62
4.10	Nebenwirkungen der Bestrahlung.....	63
4.10.1	Akute Nebenwirkungen	63
4.10.2	Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung	65
4.10.3	Systemtherapie.....	67
4.11	Überlebenszeiten.....	68
5	Zusammenfassung.....	70
6	Literaturverzeichnis	76
7	Danksagung	80
8	Anhang.....	82
8.1	Fragebogen zur Erfassung der Behandlungsergebnisse	82
9	Curriculum vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Beckeneingeweide der Frau (nach: www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/uterus_parts.jpg)	4
Abbildung 1.2: Uterus und Adnexe (nach: www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/uterus_parts.jpg)	5
Abbildung 3.1: Übersicht über die verschiedenen lange Zeitdauer des Follow-up der Patientinnen	10
Abbildung 3.2: Alter der Patientinnen bei Primärdiagnose	11
Abbildung 3.3: Stadienverteilung nach TNM-Klassifikation.....	12
Abbildung 3.4: Myometrane Infiltrationstiefe des Tumors in %, bei 174 Patientinnen aus Pathologiebefund verfügbar.....	14
Abbildung 3.5: Verteilung der Grading-Stufen 1-3 im Patientenkollektiv	16
Abbildung 3.6: Staging-Untersuchung Röntgen-Thorax	19
Abbildung 3.7: Staging-Untersuchung CT Abdomen/Becken	20
Abbildung 3.8: Staging-Untersuchung Abdomensonographie.	21
Abbildung 3.9: Staging-Untersuchungen Thorax und Abdomen.....	22
Abbildung 3.10: Intraoperative Lymphknotendisektion	23
Abbildung 3.11: Abdominelle bzw. vaginale Hysterektomie.....	24
Abbildung 3.12: Postoperative Komplikationen	25
Abbildung 3.13: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten im Patientenkollektiv	26
Abbildung 3.14: Anzahl der Patientinnen, die mit alter bzw. neuer AL-Bestrahlung behandelt wurden.....	28
Abbildung 3.15: Akute Nebenwirkungen (Grad 1 und 2) der Bestrahlung. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf	29
Abbildung 3.16: Akute Nebenwirkung Zystitis (Grad 1 und 2) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf	32
Abbildung 3.17: Akute Nebenwirkung Diarrhoe (Grad 1 und 2) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf.	33

Abbildung 3.18: Akute Nebenwirkung Dermatitis – (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf.	34
Abbildung 3.19: Akute Nebenwirkung Blasenspasmen – (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf	35
Abbildung 3.20: Akute Nebenwirkung Harninkontinenz - (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf.	36
Abbildung 3.21: Rezidivhäufigkeit.....	39
Abbildung 3.22: Rückfallfreies Überleben.....	40
Abbildung 3.23: Einfluss der Lymphknotendisektion auf das Auftreten von Rezidiven	42
Abbildung 3.24: Einfluss der Lymphknotendisektion (> 10 LK entnommen) auf das Auftreten von Rezidiven	43
Abbildung 3.25: Einfluss der Histologie auf das Auftreten von Rezidiven.....	44
Abbildung 3.26: Einfluss des Gradings auf das Auftreten von Rezidiven	45
Abbildung 3.27: Rezidivmuster	46
Abbildung 3.28: Letzte Information über den Lebendstatus der Patientinnen	51
Abbildung 3.29: Gesamtüberleben	52
Abbildung 3.30: Tumorspezifisches Überleben	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.5.2.1: TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms [20]	8
Tabelle 1.9.2.1: Histopathologischer Risiko-Score beim Endometriumkarzinom.....	11
Tabelle 1.9.2.2: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (nach: Tübinger Empfehlung zur adjuvanten Strahlenbehandlung des Corpus-Ca (2003) [21]) .	13
Tabelle 2.1.3.1: Definition des Primärtumors bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])	3
Tabelle 2.1.3.2: Definition der regionären Lymphknoten bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])	4
Tabelle 2.1.3.3: Definition der Fernmetastasen bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])	4
Tabelle 2.1.3.4: Tumor-Grading zur histopathologischen Differenzierung des Endometriumkarzinoms.....	5
Tabelle 2.3.4.1: nach CTCAE-Score (Common Terminology Criteria for Adverse Events) zur Bestimmung des Schweregrades der aufgetretenen Nebenwirkungen durch die Radiotherapie [48].....	9
Tabelle 3.1.1.1: Verteilung der aufgetretenen Histologietypen im Patientenkollektiv	15
Tabelle 3.6.2.1: Auftreten der verschiedenen Risikofaktoren im Patientenkollektiv..	17
Tabelle 3.6.2.2: Auftreten der verschiedenen Risikofaktoren im Patientenkollektiv in Kombination miteinander.....	18
Tabelle 3.6.2.3: Verteilung der Patientinnen auf die Risiko-Gruppen nach Kucera [25]	18
Tabelle 3.9.4.1: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten bezüglich der FIGO-Stadien IA und IB.....	27
Tabelle 3.9.4.2: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten bezüglich der Risiko-Klassifikation nach Kucera	27
Tabelle 3.9.4.3: Akute Nebenwirkungen Grad 1 (nach CTCAE-Score)	30
Tabelle 3.9.4.4: Akute Nebenwirkungen Grad 2 (nach CTCAE-Score)	30
Tabelle 3.9.4.5: Auftreten der verschiedenen akuten Nebenwirkungen unter den jeweiligen Bestrahlungsarten.....	31
Tabelle 3.9.4.6: Nebenwirkungen, die > 90 Tage nach Bestrahlung auftraten und innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes wieder verschwanden	37

Tabelle 3.9.4.7: Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung.....	38
Tabelle 3.9.5.1: Systemtherapie	39
Tabelle 3.9.6.1: Multivariate Analyse zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven	41
Tabelle 3.9.6.2: Details zu Rezidiv-Fällen.....	50
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Patientenkollektivs	61

Abkürzungen

A.:	Arteria
AL:	Afterloading
Ca:	Karzinom
chron.:	chronisch
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
ext.:	extern
Gy:	Gray
HWI:	Harnwegsinfekt
Lig.:	Ligamentum
min.:	Minute
mm:	Millimeter
Nll.:	Nodi lymphatici
NW:	Nebenwirkungen
OP:	Operation
R:	Ramus
RT:	Radiotherapie
Vv:	Venae

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Den aktuellsten Daten des Robert-Koch-Instituts zufolge steht das Endometriumkarzinom des Corpus uteri in Deutschland nach Brustdrüsen-, Darm- und Lungenkrebs mit 5,5 % an vierter Stelle aller Krebsneuerkrankungen der Frau. In Bezug auf die Mortalität steht es mit 2,7 % an neunter Stelle. Pro Jahr erkranken in Deutschland ungefähr 11300 Frauen an Gebärmutterkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 67 Jahren, der Gipfel des Erkrankungsalters liegt bei 75 – 79 Jahren.

Im EU-Vergleich liegt Deutschland auf Platz 10 bezüglich der Neuerkrankungen. Malta und Tschechien weisen die höchsten Neuerkrankungsraten auf, die niedrigsten finden sich in Griechenland und Portugal.

Insgesamt kann in Deutschland seit dem Jahre 1990 ein geringfügiger Rückgang der Inzidenz beobachtet werden, außerdem ist ein deutlicher Rückgang der Mortalität zu beobachten.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 77 %, es handelt sich also um ein prognostisch eher günstiges Karzinom [1].

1.2 Ätiologie

Das Endometriumkarzinom ist ein hormonabhängiger Tumor, dessen Auftreten vor allem durch eine Überexposition von Östrogen im Körper begünstigt wird [2], da Östrogen die Proliferation des Endometriums stimuliert. Im Gegensatz dazu sorgt Progesteron für Proliferationsruhephasen und zelluläre Differenzierung des Endometriums. Durch die gesteigerte mitotische Aktivität der endometrialen Zellen ist das Risiko von DNA-Replikationsfehlern und somatischen Mutationen erhöht [3]. Ein Ungleichgewicht zwischen Östrogen und Progesteron im Hormonhaushalt zugunsten des Östrogens kann verschiedene Ursachen haben, z. B. eine perimenopausale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen oder Östradiol ohne

Gestagenanteil [4,5], östrogenproduzierende Ovarialtumoren [6], chronische Anovulation bei polyzystischen Ovarien, Kontrazeptionspräparate mit Östrogenanteil oder Tamoxifentherapie zur adjuvanten Behandlung nach Mammakarzinom [2,7].

Eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause und Nulliparität sind ebenfalls als Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom anzusehen.

Eine typische Folge des westlichen Lebensstils ist das so genannte metabolische Syndrom. Die Trias aus Adipositas [8], arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II begünstigt die Entstehung eines Korpuskarzinoms. Als Ursache dafür wird die gesteigerte Androgensynthese genannt. Androgene binden entweder an Androgenrezeptoren direkt im Endometrium, was zur Produktion von Östrogen führt, oder werden im Fettgewebe zu Östrogen und Östradiol umgewandelt; der ansteigende Östrogenspiegel hat einen mitogenen Effekt auf das Endometrium.

Vor allem bei prämenopausal an Endometriumkarzinom erkrankten Frauen liegt in ca. 3 – 8 % der Fälle das so genannte PCO-Syndrom (polyzystisches Ovarialsyndrom) vor. Es ist definiert durch erhöhte Androgen- und Insulinplasmaspiegel und eine periphere Insulinresistenz. Der androgeninduzierte erhöhte Östrogenplasmaspiegel und die ebenfalls androgeninduzierte Follikelatresie mit daraus resultierendem Absinken des Progesteronplasmaspiegels und chronischer Anovulation führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Östrogen- und Progesteronhaushalt deutlich zugunsten des Östrogens.

Zigarettenkonsum vermindert das Erkrankungsrisiko, da dabei Östrogen durch Hydroxylierung inaktiviert wird [2,9].

Das Endometriumkarzinom kann auch im Rahmen eines Lynch-II-Syndroms auftreten [10,11].

1.3 Endometriale Hyperplasien und Präkanzerosen

Die übermäßige Stimulation des Endometriums zur Proliferation durch einen erhöhten Östrogenspiegel im Körper kann zu endometrialen Hyperplasien führen, die jedoch nicht zwingend in ein Endometriumkarzinom übergehen müssen [2].

Hyperplasien ohne atypische Zytologie, die so genannten einfachen oder komplexen Hyperplasien, gehen nur in etwa 2 % der Fälle in ein Karzinom über [12]. Dagegen gehen atypische Hyperplasien zu 23 % innerhalb von zehn Jahren in ein Karzinom über [2,13,14].

1.4 Histologie

In 60 bis 80 % der Fälle liegt ein endometrioides Adenokarzinom vor. Aus Plattenepithelmetaplasien können sich adenokankroide und sehr aggressive adenosquamöse Karzinome entwickeln. Aus Müller'schem Epithel entwickeln sich in seltenen Fällen muzinöse oder mukoepidermoide Adenokarzinome und klarzellige oder serös-papilläre Karzinome [15]. Diese Karzinome aus Müller'schem Epithel entstehen meist aus atrophischem Uterus-Gewebe, sodass der Altersgipfel dieser Subtypen um etwa 10 Jahre höher liegt als bei endometrioiden Karzinomformen [15].

Ein besonders aggressiver und ungünstiger Verlauf der Krankheit wird adenosquamösen [16], papillär-serösen, klarzelligen [17] und undifferenzierten Tumorzelltypen zugeschrieben [16]. Adenoakanthome (squamöse Metaplasien) und Adenokarzinome haben dagegen die günstigste Prognose [16].

1.5 Anatomie

Der Uterus ist ein dickwandiges, muskuläres Organ, das im kleinen Becken leicht nach vorn geneigt zwischen Harnblase und Rektum liegt. Er hat ein birnenförmiges Aussehen und wird, von kranial nach kaudal betrachtet, in Fundus, Corpus und Cervix uteri unterteilt.

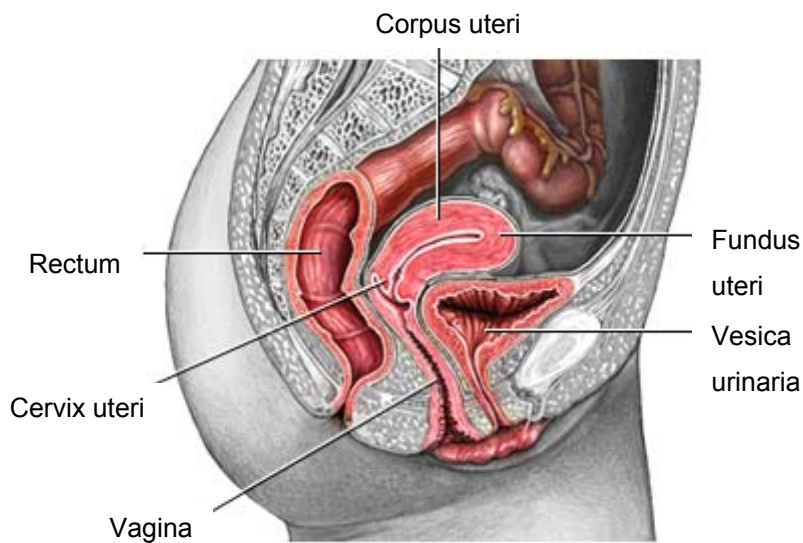


Abbildung 1.1: Beckeneingeweide der Frau (nach: www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/uterus_parts.jpg)

Am Fundus uteri münden die Tuben in den Uterus (siehe Abbildung 1.2). Die Tuben stellen die Verbindung zu den Ovarien dar. Tube und Ovar werden zusammengefasst als Adnexe bezeichnet. Der Corpus uteri umschließt die Cavitas uteri, die so genannte Gebärmutterhöhle. Die Portio vaginalis, der untere Teil der Cervix, bildet den Übergang zur Vagina.

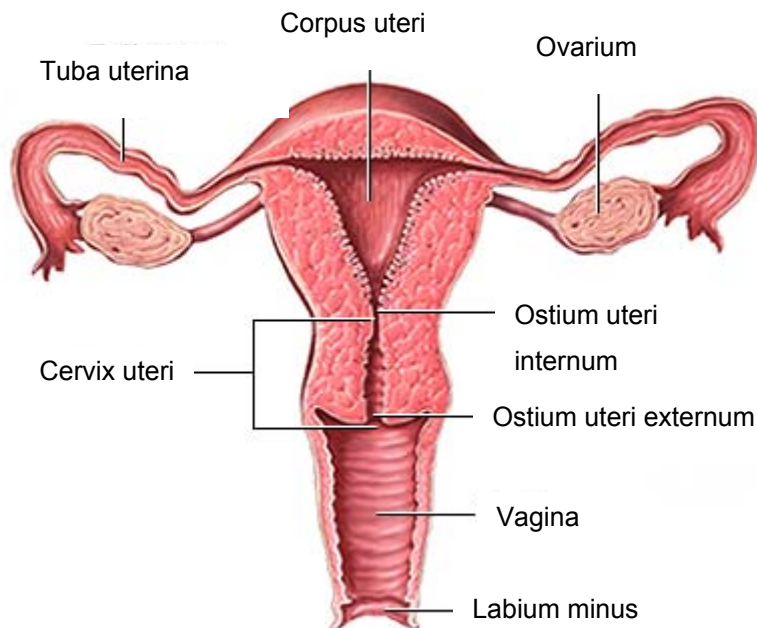


Abbildung 1.2: Uterus und Adnexe (nach: www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/uterus_parts.jpg)

Fundus und Corpus uteri sind mit Endometrium, einschichtig hochprismatischem Epithel, ausgekleidet, das während des Menstruationszyklus jedes Mal erneuert wird. Unter dem Endometrium liegt das Myometrium. Es besteht aus glatter Muskulatur und Bindegewebe. Ganz außen liegen die Tela subserosa, eine dünne Bindegewebsschicht, und das Perimetrium, das fest mit dem Myometrium verwachsen ist. In der Portio vaginalis geht das Uterusepithel in das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel der Vagina über [18].

1.5.1 Schichtaufbau des Endometriums

Das Endometrium besteht aus zwei Schichten: dem Stratum basale und dem Stratum functionale.

Das Stratum basale liegt direkt dem Myometrium auf und ist fest mit diesem verwachsen. Es wird während der Menstruation nicht abgestoßen, sondern dient als Ausgangsgewebe für den erneuten Aufbau des Stratum functionale.

Das Stratum functionale wird während eines Menstruationszyklus bis zu einer Dicke von 8 mm aufgebaut und dann abgestoßen. Es kann seinerseits wiederum in zwei Schichten unterteilt werden: in das Stratum spongiosum und das Stratum compactum.

Das Stratum spongiosum liegt auf dem Stratum basale. Es enthält viele Drüsen, die so genannten Glandulae uterinae, die Schleim und Glykogen sezernieren.

Direkt unter dem Epithel liegt das Stratum compactum. Es besteht aus Bindegewebe, das sich durch Einlagerung von Glykogen und Lipiden zu Prädezidualzellen (ähnlich den Dezidualzellen bei einer Schwangerschaft) umwandelt [18].

1.5.2 Gefäßversorgung

Arterielle Versorgung

Der Uterus wird überwiegend durch die A. uterina, einem Ast der A. iliaca interna, versorgt. Die A. uterina zieht über den Ureter zur Zervix hin und teilt sich hier in die absteigende A. vaginalis und den aufsteigenden Hauptast. Dieser versorgt den gesamten Corpus uteri. Er anastomosiert auf Höhe des Fundus uteri mit den entsprechenden Gefäßen der Gegenseite und gibt den R. ovaricus (anastomosiert mit A. ovarica) und den R. tubarius ab [19].

Venöse Versorgung

Der Uterus ist von einem klappenlosen Venennetz, dem Plexus uterinus umgeben, der über die Vv. uterinae und die Vv. iliaca internae abfließt [19].

Lymphabfluss

Corpus und Fundus uteri führen ihre Lymphe in die Nll. lumbales und die Nll. inguinales superficiales ab.

Der Lymphabfluss der Cervix uteri erfolgt über die Nll. iliaci interni und über die Nll sacrales [18].

1.6 Lokale Tumorausbreitung und Fernmetastasierung

Vom Corpus uteri ausgehend können Cervix uteri, Adnexe oder Vagina vom Tumor befallen werden. Im fortgeschrittenen Stadium können auch Blasen- oder Rektumschleimhaut infiltriert werden.

Die Metastasierung erfolgt lymphogen über die Nll. paraaortici und die Nll pelvices oder über die Peritonealflüssigkeit [20]. Zur hämatogenen Metastasierung kommt es eher selten; bei progredienter Erkrankung kann es zu Fernmetastasen in Lunge, Leber, Skelett und Gehirn kommen [15].

1.7 Klinik und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

Das Leitsymptom des Endometriumkarzinoms ist die postmenopausale Blutung. Auch Fluor oder prämenopausale Blutungsstörungen, wie Meno- oder Metrorrhagien, bei unauffälligem vaginalen Zervixbefund können Anzeichen für ein Endometriumkarzinom sein. Seltener können im fortgeschrittenerem Stadium eine Pyometra oder Schmerzen im kleinen Becken auftreten [15].

Zur Diagnose wird zunächst eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Endometriumdicke und eventuell der Invasionstiefe des Tumors durchgeführt. Bei suspektem Befund folgt eine Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio. Außerdem werden mittels rektaler Untersuchung die Parametrien auf möglichen Tumorbefall hin beurteilt. Auch Portio und Zervix werden untersucht, und es wird überprüft, ob eine Ausbreitung des Tumors über den Uterus hinaus besteht [15,21].

1.8 Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien

Die Zuteilung zu den verschiedenen Stadien der TNM-Klassifikation erfolgt durch die Untersuchung von histologischen Präparaten, die bei der Uterus-Curettage gewonnen werden, und durch Staging-Untersuchungen der Patientinnen (klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren).

Die FIGO-Stadien basieren auf chirurgischem Staging [20].

TNM –Kategorien			FIGO - Stadien
T	N	M	
TX, T0, Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1a			IA
T1b			IB
T1c			IC
T2	N0	M0	II
T2a			IIA
T2b			IIB
T3	N0	M0	III
T3a			IIIA
T3b			IIIB
Jedes T	N1	M0	IIIC
T4	N0	M0	IVA
Jedes T	Jedes N	M1	IVB

Tabelle 1.5.2.1: TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien des Endometriumkarzinoms [20]

1.9 Therapie

1.9.1 Chirurgische Therapie

Bei Vorliegen einer komplexen atypischen Hyperplasie im Uterus-Abradat ist die vaginale oder abdominale Hysterektomie, eventuell auch die Entfernung der Tuben und Adnexen, indiziert. Als kurativ anzusehen ist die chirurgische Therapie in den FIGO–Stadien I–IIIA und IIIC. In den Stadien IIIB und IVA ist die alleinige chirurgische Therapie in der Regel nicht kurativ, sie sollte mit einer anschließenden Strahlentherapie kombiniert werden.

Üblicherweise wird eine Längsschnitllaparotomie mit Hysterektomie und Adnexektomie, nur in Ausnahmefällen eine Querschnitllaparotomie oder eine vaginale Hysterektomie durchgeführt.

Einleitung

Im Rahmen des operativen Stagings wird anschließend eine Spülzytologie aus dem Peritonealraum entnommen, und es werden mittels Inspektion und Palpation die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten auf Metastasen hin überprüft. Außerdem wird eine Schnellschnittuntersuchung aus Uterusgewebe zur Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors vorgenommen.

Abhängig von Befund, Operabilität und Allgemeinzustand der Patientin wird die jeweilige Operationsart ausgewählt:

PIVER I (OP nach TeLinde):	Komplette Entfernung der Cervix uteri nach Lateralisierung der Ureteren, ohne diese aus dem umgebenden Gewebe herauszupräparieren.
PIVER II (modifiziert-radikale Hysterektomie):	Entfernung von parazervikalem Gewebe nach Herauspräparieren der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterinae in der Mitte zwischen Uterus und Os sacrum. Die A. uterina wird medial des Ureters abgesetzt. Resektion des oberen Drittels der Vagina. Optional pelvine Lymphknotendissektion.
PIVER III (radikale Hysterektomie):	Präparation des Ureters bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterinae am Os sacrum; Resektion der oberen Hälfte der Vagina. Pelvine Lymphknotendissektion.

Bei Vorliegen folgender Risikofaktoren ist die pelvine Lymphonodektomie indiziert: ab FIGO–Stadium IC, II und IIIB, bei G3–Tumoren, bei klarzelliger, seröser oder adenosquamöser Histologie und bei Müller´schen Mischtumoren.

Sind pelvine Lymphknoten befallen, besteht die Indikation auch zur paraaortalen Lymphonodektomie.

Im FIGO–Stadium III wird die erweiterte radikale Hysterektomie empfohlen, diese beinhaltet neben der Hysterektomie mit Adnexektomie zusätzlich die Omentektomie, je nach Infiltrationsmuster gegebenenfalls Resektion des

Scheidentumors oder eine partielle Kolpektomie, und pelvine sowie paraaortale Lymphonodektomie.

Das Tumor–Stadium IVB wird individuell palliativ behandelt [21].

1.9.2 Strahlentherapie

Präoperative Bestrahlung

Einer Studie der Frauenklinik der Universität München zufolge [16,22] führt die präoperative Bestrahlung des Endometriumkarzinoms zu keiner Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Außerdem kommt es durch die präoperative Bestrahlung zu einer Maskierung von histopathologischen Prognosefaktoren (Infiltrationstiefe, Tumorgrading usw.). Noch dazu würde die routinemäßige präoperative Bestrahlung in Fällen mit günstiger Prognose zu einer unnötigen Übertherapie führen. Man ist daher im deutschsprachigen Raum von dieser Behandlungsmethode abgekommen [16].

Postoperative Bestrahlung

Im Annual Report 1988 bezüglich der Behandlungsergebnisse bei gynäkologischen Tumoren wird über den Benefit der adjuvanten Strahlenbehandlung folgendes berichtet: Die 5–Jahres–Überlebensrate betrug ohne adjuvante Bestrahlung nur 76,6 %, mit adjuvanter Bestrahlung stieg sie auf 87,5 % an [16,23]. Ziel der postoperativen Strahlentherapie ist es, das Auftreten von vaginalen und pelvinen Rezidiven zu vermindern und die Gesamtheilungsrate zu verbessern [24]. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung steigt sowohl mit fortschreitendem Tumorstadium als auch mit zunehmender Zahl vorliegender Risikofaktoren an [21]. Daher wird die postoperative Strahlentherapie dem jeweils vorliegenden Tumorstadium und den eventuell vorhandenen Risikofaktoren angepasst. Mit fortschreitendem Tumorstadium bzw. bei Vorliegen von Risikofaktoren erfolgt eine Intensivierung der postoperativen Strahlentherapie [21]. Einen Anhaltspunkt zur Festlegung der Therapie kann der „Histopathologische Risiko-Score“ nach Kucera bieten (s. Kapitel 1.4), der sowohl Tumorstadium als auch Risikofaktoren in die Beurteilung mit einschließt [16].

Einleitung

Als Anhalt für die adjuvante Strahlentherapie wurde ein histopathologischer Risiko-Score entworfen [16,25]:

	Punkte
Stadium I	
Grading	
1	1
2	2
3	3
Sonderformen (adenosquamös, serös-papillär, klarzellig, undifferenziert)	4
Infiltration	
Minimal	1
< 50 % des Myometriums	2
> 50 % des Myometriums	4
Gefäßeinbrüche	4
Stadium IIA	5
Stadium IIB	6
Stadium IIIA	7
Stadium IIIB	8
Stadium IVA	9
Stadium IVB	10
	Geringes Risiko 0 bis 2 Punkte Mittleres Risiko 3 bis 4 Punkte Höheres Risiko 5 und mehr Punkte

Tabelle 1.9.2.1: Histopathologischer Risiko-Score beim Endometriumkarzinom

Bei geringem Risiko kann auf jegliche Bestrahlung verzichtet werden, bei mittlerem Risiko wird eine vaginale Brachytherapie empfohlen, bei höherem Risiko sollte zusätzlich eine externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden [16].

Zur postoperativen Bestrahlung kommen sowohl die intravaginale Brachytherapie mittels High-dose-rate-Afterloading-Verfahren als auch die externe perkutane Beckenbestrahlung in Frage. Welches der beiden Verfahren angewandt wird oder ob die beiden Verfahren in Kombination angewendet werden, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Es ist wichtig, eine so genannte risikoadaptierte adjuvante Bestrahlung vorzunehmen [16]. Die Indikationsstellung ist darüber hinaus stark durch institutsspezifische Festlegungen geprägt, so dass teilweise erhebliche Unterschiede in der strahlentherapeutischen Vorgehensweise zwischen verschiedenen Kliniken festzustellen sind. Die Ursache hierfür ist in einem weitgehenden Fehlen prospektiver randomisierter Studien zur Strahlentherapie des Korpuskarzinoms, insbesondere in den frühen Stadien des Karzinoms, zu sehen. Erkenntnisse über den Stellenwert der Strahlentherapie stammen vielfach aus retrospektiven Kohortenstudien, in denen eine Senkung des Lokalrezidivrisikos durch die adjuvante Radiatio bei verschiedenen Risikogruppen nachgewiesen werden konnte.

Exemplarisch für die differenzierte Indikationsstellung sei hier die Tübinger Empfehlung zur adjuvanten Strahlenbehandlung des Corpus-Ca aus dem Jahr 2003 dargestellt:

Stadium 1a, 1b	G1	keine adjuvante RT
	G2, G3	Brachytherapie
Stadium 1c	G1, G2	Brachytherapie
	G3 oder keine Lymphonodektomie	perkutane RT
Stadium 2a, 2b, 3, 4a	abhängig von der Radikalität der OP oder bei Lymphknotenbefall	perkutane RT oder kombinierte RT (Brachytherapie + perkutane RT)
Stadium N1	bei massivem Lymphknotenbefall oder Kapseldurchbruch	perkutane RT oder kombinierte RT (Brachytherapie + perkutane RT)
R1, R2		RT

Tabelle 1.9.2.2: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation (nach: Tübinger Empfehlung zur adjuvanten Strahlenbehandlung des Corpus-Ca (2003) [21])

Im FIGO–Stadium IA und IB ist zunächst keine Bestrahlung vorgesehen. Liegen jedoch Risikofaktoren vor, wie Tumorgrading 2–3 oder ein ungünstiger Histologiebefund, ist eine Brachytherapie indiziert.

Im FIGO–Stadium IC wird standardmäßig intravaginal nachbestrahlt. Wurde keine Lymphonodektomie vorgenommen, kann aber auch perkutan bestrahlt werden.

In den FIGO–Stadien II–IV hängt die Nachbestrahlung von der Radikalität der Operation sowie vom Ausmaß des Tumors ab.

Im FIGO–Stadium N1 wird bei einer hohen Anzahl befallener Lymphknoten oder bei einem Kapseldurchbruch von Lymphknoten perkutan bestrahlt.

Musste der Tumor R1 oder R2 reseziert werden, wird immer adjuvant nachbestrahlt [21,26].

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Karzinomen im Stadium pT1a und pT1b die Kombination aus intravaginaler und externer Bestrahlung keine Verbesserung der Überlebensrate erbrachte; im Stadium pT1c, G3 jedoch konnte eine Verbesserung erzielt werden [16,27,28].

Die intravaginale Brachytherapie dient der Vermeidung von Lokalrezidiven vor allem am Scheidenstumpf und am Urethralwulst, wohingegen die externe Bestrahlung des Beckens Überreste des Primärtumors beseitigen und Beckenmetastasen verhindern soll [16].

Typische Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Zystitis und Proktitis; die Bestrahlung wird aber in der Regel gut vertragen.

Intravaginale High-dose-rate-Afterloading-Therapie (HDR-AL) [29]

Bestrahlt wird mittels einem in die Vagina eingeführten Hohlraumzylinders, über den im Afterloading-Verfahren pro Bestrahlungssitzung 5-7 Gy, (entweder 5 Gy dosiert auf 5 mm Schleimhauttiefe oder 7 Gy dosiert auf die Schleimhautoberfläche) aus einer Iridiumquelle [Ir¹⁹²] appliziert werden. Die richtige Lage des Zylinders und der notwendige Abstand zu den Risikoorganen Blase und Darm werden vor der Bestrahlung durch eine Röntgenaufnahme überprüft. Die Patientinnen werden insgesamt 3-4 Mal bis zu einer Gesamtdosis von 15-30 Gy bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgt 1-2 Mal pro Woche. Während und einige Tage nach der Behandlungsperiode wird die Einlage von Bepanthen-bestrichenen Scheidentampons empfohlen, um ein Verkleben der Scheide zu vermeiden.

Die jeweiligen Einzeldosen und die daraus resultierenden Gesamtdosen variieren zentrumsspezifisch im oben angegebenen Dosisbereich. Einer Gruppe des hier beschriebenen Patientenkollektivs wurde bei der Brachytherapie 7 Gy Einzeldosis und 21 Gy Gesamtdosis (dosiert auf die Schleimhautoberfläche), der anderen Gruppe 5 Gy Einzeldosis und 15 Gy Gesamtdosis (in 5 mm Gewebetiefe) appliziert.

Externe perkutane Hochvoltbestrahlung des kleinen Beckens [29]

Die Bestrahlung erfolgt an Linearbeschleunigern mit Energien von 10–25 MV. Die Bestrahlungsfelder werden mithilfe von CT-Bildern und modernen Computerprogrammen dreidimensional geplant; Tumorausdehnung, Risikoorgane, Zielvolumen und Dosisverteilung können so optimal berücksichtigt und berechnet werden. Das Zielvolumen beinhaltet den Primärtumor, die Parametrien bis zur Beckenwand, die pelvinen Lymphknoten und die oberen Vaginaanteile [24]. Ist der Tumor bereits in die unteren zwei Drittel der Vagina vorgedrungen, wird das Zielvolumen auf die gesamte Vagina, die Vulva und die inguinalen Lymphknoten ausgedehnt [24]. Die Bestrahlung erfolgt über mehrere isozentrische Felder, beim vorliegenden Patientenkollektiv über die so genannte 4-Felder-Becken-Box-Technik [24]. Das gesunde umliegende Gewebe wird während der Bestrahlung durch so genannte Multileaf-Kollimatoren (Bleilamellen) geschützt. Fünf bis sechs Wochen lang wird an fünf Tagen pro Woche mit einer Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45,0–50,4 Gy bestrahlt.

Primäre Bestrahlung

In seltenen Fällen kann ein Endometriumkarzinom als inoperabel gelten. Dies ist dann aber meist nicht durch die Tumorausdehnung, sondern durch den schlechten Allgemeinzustand der betreffenden Patientin begründet [16].

Es wird in der Regel eine kombinierte Bestrahlung aus HDR-AL-Verfahren und perkutaner Strahlentherapie angewendet. In Einzelfällen kann auch die alleinige Brachytherapie zum Einsatz kommen, beispielsweise bei hohem Lebensalter der Patientin, hoher Komorbidität oder gut differenziertem Tumor [30]. Mit der primären Bestrahlung werden nie vergleichbar gute Ergebnisse erzielt wie durch die primär operative Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate primär bestrahlter Patientinnen liegt nur bei 65,2 %, hingegen die primär operierter bei 90 % [16,31].

Nebenwirkungen der Bestrahlung

Es können sowohl akute Nebenwirkungen (während oder direkt nach der Bestrahlung) als auch chronische Nebenwirkungen (> 90 Tage nach der Bestrahlung) auftreten. Chronische Nebenwirkungen sind in der Regel selten, sie treten nur bei etwa 1–2 % der Patientinnen auf [29].

Zumeist handelt es sich um gastrointestinale Nebenwirkungen, wie z. B. Diarrhoe [32] und Bauchkrämpfe [8] oder Nebenwirkungen des Harnsystems, wie z. B. Zystitis, vermehrter Harndrang und Dysurie [6], da Blase und Darm als dem Uterus angrenzende Strukturen von der Bestrahlung mitbetroffen sind.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Fistelbildungen an Darm oder Blase, Blutungsneigung oder Schrumpfung der Blase, Ureterstenosen [29], Dermatitis, Fibrose oder Teleangiectasien der Vaginalschleimhaut.

Nachgewiesenermaßen verursacht die externe perkutane Bestrahlung mehr bzw. schwerere Nebenwirkungen als die intravaginale Brachytherapie. So wurden in einer Studiengruppe bei 34 % der extern pelvin bestrahlten Patientinnen gastrointestinale Beschwerden berichtet, im Gegensatz dazu traten bei keiner der intravaginal bestrahlten Patientinnen gastrointestinale Nebenwirkungen auf [6].

Ob und in welcher Form eine Radiotherapie wirklich indiziert ist, sollte aufgrund der zahlreichen möglichen Nebenwirkungen genauestens überprüft werden, um die Strahlenbelastung der jeweiligen Patientin möglichst gering zu halten.

1.9.3 Hormontherapie und Chemotherapie

Bei strahlenresistenten, nicht operablen, rekurrenten und bereits disseminierten Tumoren im FIGO-Stadium III–IV besteht die Möglichkeit einer Hormontherapie mit Progesteronpräparaten. Das Ansprechen auf diese Therapieform ist stark abhängig von der Progesteronrezeptordichte in den Tumorzellen. Insgesamt ist diese Art der Therapie bedingt erfolgreich; das mediane Überleben der Patientinnen liegt bei 23 bis 29 Monaten.

Sollte die Hormontherapie aufgrund mangelnder Progesteronrezeptordichte nicht anschlagen, bleibt als letzte Therapieoption die Chemotherapie. Präparate wie Doxorubicin, Bleomycin und Cisplatin [33,34], oder auch die Kombination

aus Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid werden angewandt [33]. Die Ansprechdauer einer Chemotherapie ist sehr gering, sie beträgt 3 – 7 Monate [21,26].

1.10 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt in den ersten drei Jahren alle drei Monate, ab dem vierten Jahr alle sechs Monate.

Wichtig ist die gynäkologische Untersuchung mit dem Spekulum, da somit Scheidenstumpfrezidive frühzeitig erkannt werden können. Zum Ausschluss pelviner Raumforderungen (z.B. Beckenwand- oder Lymphknotenrezidive) wird vaginal, rektal, rektovaginal und inguinal palpirt.

Außerdem wird der Urin im Labor untersucht, um Harnwegsinfekte auszuschließen [21].

An bildgebenden Verfahren können ergänzend eine Vaginalsonographie und eine Mammographie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf ein Rezidiv werden symptomorientiert zusätzlich Röntgenaufnahmen des Thorax, Abdomensonographie, Skelettszintigraphie, eventuell MRT (bei Verdacht auf Rezidive im kleinen Becken) oder CT (bei Verdacht auf intraabdominelle Metastasierung), Zystoskopie oder Rektoskopie (bei Verdacht auf Fistelbildung) veranlasst [21,26].

1.11 Rezidivmuster

80 % aller Rezidive sind vaginale Rezidive [14,35]. Innerhalb der ersten drei Jahre treten 70 % der Rezidive auf; 80 % der Scheidenrezidive treten innerhalb von zwei Jahren auf [14].

In den prognostisch günstigen Stadien Ia G1–G2 und Ib G1 kommt es in 3–4 % der Fälle zu einem Rezidiv [14].

Vaginalrezidive (meist am Scheidenabschluss oder am Suburethralwulst) und zentrale Beckenrezidive sind durch erneute Operation oder Strahlentherapie relativ gut behandelbar; die 5–Jahres–Überlebensrate liegt hier bei 40–50 %. Alle anderen Rezidive, wie z.B. pelvine oder paraaortale Lymphknotenrezidive

oder Beckenwandrezidive, und Fernmetastasen, z.B. in Gehirn und Skelett, sind palliativ behandelbar. Als Therapieoptionen stehen die Gestagentherapie, die Chemotherapie und die Strahlentherapie zur Verfügung [15]. Als Zytostatika werden Präparate wie Adriamycin, Cisplatin oder Ifosfamid, oder der besseren Verträglichkeit wegen auch Epirubicin oder Carboplatin angewandt [14]. Die mediane Überlebenszeit unter einer zytostatischen Behandlung beträgt etwa sechs bis acht Monate, prospektive Daten zur chemotherapeutischen Rezidivtherapie liegen nicht vor [14].

1.12 Prognostische Faktoren

Vor dem Jahre 1982 wurde die myometrane Infiltrationstiefe als prognostisch ausschlaggebender Faktor angesehen [36]. Es folgten Studien, die belegten, dass auch das Tumorgrading eine wichtige Rolle in Bezug auf die Prognose der Erkrankung spielte [27,36], da schlechter differenzierte Tumoren ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen haben [21,26,36]. Eine Studie aus dem Jahre 1992 untersuchte zahlreiche verschiedene Eigenschaften der Tumoren, um deren Einfluss auf die Entwicklung von lokoregionären Metastasen, Lymphknotenmetastasen Beckenmetastasen und Fernmetastasen, und damit ihre prognostische Relevanz darzulegen. Es konnte gezeigt werden, dass das Tumorgrading, positive Peritonealzytologie und Einbruch des Tumors in die Serosa des Uterus unabhängige prognostische Faktoren für die lokoregionäre Rezidiventwicklung darstellen. Unabhängige prognostische Faktoren für die Entwicklung von Becken- und Fernmetastasen sind wiederum das Tumorgrading und eine positive Peritonealzytologie, weiterhin das Alter der Patientin, das Tumorstadium mit myometraner Infiltrationstiefe und außerdem andere extrauterine Erkrankungen [36,37]. Bei der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen sind das Tumorgrading und die myometrane Infiltrationstiefe signifikante Prognosefaktoren [2,37].

Auch der histologische Typ (ungünstiger Verlauf bei adenosquamösen [16], papillär-serösen, klarzelligen [17] und undifferenzierten Tumorzelltypen [16]; günstige Prognose bei Adenoakanthomen und Adenokarzinomen [16], Gefäßeinbrüche, Ploidiestatus, Hormonrezeptorstatus, Art des

Tumorwachstums (exo- oder endophytisch), kurze Symptomzeit bzw. schnell wachsender Tumor, Onkogen- und Tumorsuppressorgenveränderungen und die Uterusgröße spielen eine prognostische Rolle [38,39].

Bei der Entscheidung, welche Form der adjuvanten Therapie im jeweiligen Fall eingesetzt werden soll, ist es unbedingt erforderlich, die jeweils vorliegenden prognostischen Faktoren in die Überlegungen miteinzubeziehen.

1.13 Allgemeine Prognose des Endometriumkarzinoms

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich des Gesamtüberlebens von 77 % [1] und gutem Ansprechen auf operative Therapie und adjuvante Strahlentherapie mit Rezidivraten von 3-4 % (im FIGO-Stadium I) [15,40] kann von einer prognostisch günstigen Karzinomform gesprochen werden. Außerdem positiv auf die Prognose wirkt sich die Tatsache aus, dass das Uteruskarzinom aufgrund tumorinduzierter postmenopausaler Blutungen meist im frühen Stadium erkannt wird [15].

1.14 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Obwohl der positive Effekt adjuvanter Strahlentherapie bei Corpus-Karzinomen mehrfach in Studien nachgewiesen werden konnte [8,41-43], liegen noch immer keine einheitlichen Standardtherapien vor [44]. Die optimale Behandlungsmethode wurde noch nicht definiert [36,45]. Unklar ist bisher auch, welche Stadien der Erkrankung adjuvant therapiert werden sollen [36]. Außerdem ist der Benefit einer Strahlentherapie stets auch deren Toxizität und somit möglichen Nebenwirkungen gegenüberzustellen [46,47]. Es muss also abgewogen werden, bei welchen Patientinnen die Therapie von Nutzen ist und bei welchen sie eher schadet. In der vorliegenden Arbeit wird die adjuvante Strahlentherapie bei Patientinnen im FIGO-Stadium IA und IB und Vorliegen mindestens eines Risikofaktors bezüglich des Auftretens von Rezidiven und der Toxizität der Therapie betrachtet und bewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Bestimmung der Studienpopulation

Es wurden insgesamt 176 Patientinnen mit Corpus-Karzinom im Stadium FIGO IA und FIGO IB in die Studie aufgenommen, die in der Radioonkologischen Universitätsklinik in Tübingen in den Jahren von 1990 bis 2004 adjuvant bestrahlt worden waren.

Die Studiengruppe wurde aus Arztbriefen der Radioonkologie und anhand einer Tabelle des Tumorzentrums ausgewählt. Die Tabelle wurde vom Tumorzentrum auf Veranlassung der Radioonkologischen Universitätsklinik in Tübingen erstellt und enthält alle im oben genannten Zeitraum an Corpus-Ca erkrankten Patientinnen im FIGO-Stadium IA und IB der Radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen. Aus den Arztbriefen wurden die Patientinnen anhand folgender Kriterien ausgewählt: Vorliegen einer serös-papillären oder klarzelligen Histologie, Grading G3, Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa oder Alter bei Diagnosestellung > 60 Jahre.

Die Studiengruppe bestand ursprünglich aus 223 Patientinnen. Aufgrund einer falschen Tumorklassifikation wurden 17 Patientinnen ausgeschlossen, da deren Tumorstadium nicht als FIGO IA oder FIGO IB, sondern als FIGO IC bzw. FIGO IIIC einzuordnen war. Außerdem ausgeschlossen wurden zwei Patientinnen, die statt einer Iridium-Applikation eine Radiumeinlage erhielten; eine Patientin wurde ausgeschlossen, da sie erst nach Metastasierung des Corpus-Karzinoms bestrahlt wurde; eine weitere Patientin wurde ausgeschlossen, da sie die Bestrahlung aufgrund von Herzrhythmusstörungen abbrechen musste. Weiterhin wurde eine Patientin ausgeschlossen, die nicht an einem Corpus-Karzinom, sondern an einem Cervix-Karzinom erkrankt war. Bei einer Patientin lag teilweise histologisch ein Sarkom vor, somit wurde auch sie von der Studie ausgeschlossen. Da bei einer Patientin die Unterlagen zur Bestrahlung in der Akte fehlten, konnte auch sie nicht in die Studie aufgenommen werden. Weitere 23 Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bezüglich dieser Patientinnen keine Daten zur Nachsorge vorlagen (siehe auch hierzu Kapitel 2.3.4.1). Somit umfasst die im Folgenden betrachtete Studiengruppe 176 Patientinnen.

2.1.2 High-risk-Klassifikation

Alle Patientinnen gehören in Bezug auf ihre Tumorerkrankung der so genannten high-risk-Gruppe an. Diese ist wie folgt definiert: als Risikofaktoren zählen das histologische Grading G 3, serös-papilläre oder klarzellige Histologie, Alter der Patientin > 60 Jahre oder Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa.

Tumoren der high-risk-Klassifikation zeichnen sich durch besonders aggressiven Krankheitsverlauf bzw. hohes Rezidivierungsrisiko aus.

War mindestens einer der oben genannten Risikofaktoren vorhanden, wurde die Patientin in die Studie aufgenommen.

2.1.3 Tumorklassifikation

TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien

Die TNM-Stadien basieren auf klinischer und/oder pathologischer Klassifikation, die FIGO-Stadien auf chirurgischem Staging.

T-Primärtumor

PTX	0	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	0	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
pT1	FIGO I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
pT1a	FIGO IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
pT1b	FIGO IB	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
pT1c	FIGO IC	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
pT2	FIGO II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
pT2a		
pT2b	FIGO IIA FIGO IIB	Lediglich endozervikaler Drüsenbefall Invasion des Stromas der Zervix
T3a	FIGO IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3b	FIGO IIIB	Vaginalbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T4	FIGO IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut

Tabelle 2.1.3.1: Definition des Primärtumors bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])

N – Regionäre Lymphknoten

NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	FIGO IIIC	Regionäre Lymphknotenmetastasen (Becken- und/oder paraaortale Lymphknoten)

Tabelle 2.1.3.2: Definition der regionären Lymphknoten bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])

M – Fernmetastasen

MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Keine Fernmetastasen
M1	FIGO IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten)

Tabelle 2.1.3.3: Definition der Fernmetastasen bei Endometriumkarzinom (nach TNM-Klassifikation und FIGO-Stadien [20])

Die Zuordnung zu den Stadien FIGO IA, FIGO IB und FIGO IC erfolgt durch die Bestimmung der Tiefe der Myometriumsinfiltration. Deshalb wurden diese Daten explizit aus den Histologie-Berichten der Krankenakten entnommen und daraufhin die Stadieneinteilung vorgenommen.

2.1.3.1 Resektabilität

Aus den OP-Berichten der Krankenakten wurde der Resektionsstatus entnommen.

2.1.3.2 Tumor-Grading

Das Grading steht für die histopathologische Differenzierung der malignen Zellen. Es wurde den Histologie-Berichten der Krankenakten entnommen.

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

Tabelle 2.1.3.4: Tumor-Grading zur histopathologischen Differenzierung des Endometriumkarzinoms

2.1.3.3 Histologie

Die Histologie wurde den Histologieberichten der Krankenakten entnommen. Es wurde zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen Adenokarzinom, klarzelliges, adenopapilläres, adenosquamöses und papilläres, nicht näher spezifiziertes Karzinom, Müller'scher Misch tumor, Adenokankroid und Adenoakanthom unterschieden. Dem klarzelligen Subtyp wird ein relativ hohes Rezidivrisiko zugeschrieben, weshalb Patientinnen mit dieser Zellhistologie automatisch, wie weiter oben bereits erwähnt, der high-risk-Klassifikation zugeordnet werden. Lagen bei einer Patientin mehrere Histologietypen vor, so wurde bei der Auswertung der Daten der jeweils prognostisch ungünstigste ausgewählt (s. dazu Kapitel 1.12).

2.1.3.4 Myometriumsinfiltration

Die Infiltrationstiefe wurde von den im Histologiebericht beschriebenen Millimeterangaben in Prozentzahlen umgewandelt. Waren keine Millimeterangaben zu finden und lautete die Angabe zur Infiltration „innere Hälfte des Myometriums“, wurde dies umgewandelt in „50%“, die Angabe „weniger als die Hälfte des Myometriums“ wurde in „30%“ umgewandelt und die Definition „minimale myometrane Infiltration“ wurde in „1%“ umgewandelt.

2.1.3.5 Lymphknotenstatus

Wichtig für die Klassifikation des Tumors ist immer auch der Lymphknotenstatus. Daher wurde aus den Histologie-Berichten die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und die Menge der befallenen Lymphknoten bestimmt.

2.1.3.6 Tumor-Staging

Um die Ausdehnung des Tumors im Körper zu bestimmen, wurde bei den Patientinnen ein Tumor-Staging durchgeführt. Mithilfe der Krankenakten wurde ermittelt, welche Untersuchungen zum Tumor-Staging durchgeführt worden waren: Röntgen-Thorax-Untersuchung, Computer-Tomographie von Abdomen und Becken und/oder Abdomensonographie.

2.2 Operationstechniken

Es wurde entweder eine einfache Hysterektomie mit Adnexektomie, eine Hysterektomie mit Adnexektomie und pelviner Lymphknotendissektion, eine Operation nach PIVER I, PIVER II oder PIVER III oder eine Hysterektomie mit Adnexektomie und pelviner sowie paraaortaler Lymphknotendissektion durchgeführt. In einigen Fällen wurde auch die Operation nach PIVER I bzw. PIVER II mit einer pelvinen Lymphknotendissektion kombiniert.

2.3 Radiotherapie

2.3.1 Dosierung

Bei der intravaginalen Afterloading–Bestrahlung wurde bis zum Jahr 1996 mit einer Einzeldosis von 7 Gy, appliziert auf die Applikatoroberfläche, bis zu einer Gesamtdosis von 21 Gy bestrahlt.

Waren in den Krankenakten mehrere Applikatordurchmesser bzw. Quellenfahrwege angegeben, wurde der jeweils am häufigsten vorkommende zur Analyse herangezogen. Anhand alter Isodosenkurven wurde die jeweilige Dosis in 5 mm Tiefe bestimmt. Meist betrug die Dosis 4,56 Gy in 5 mm Tiefe.

Ab dem Jahr 1996 wurde mit einer Einzeldosis von 5 Gy (in 5 mm Gewebetiefe) bis zu einer Gesamtdosis von 15 Gy bestrahlt.

Bis 1996 wurde mittels einer Pendelquelle bestrahlt. Aktuell werden schrittbewegte und fernbediente Punktquellen verwandt (Iridiumquellen). Die erforderliche Dosis wird sehr rasch mit hoher Dosisleistung innerhalb weniger Minuten appliziert, weshalb man auch von High dose Rate (HDR)-Bestrahlung spricht. Die Bestrahlung erfolgt dreimal in jeweils einwöchigen Abständen.

Bei der externen Beckenbestrahlung wurde bis zum Jahr 1996 mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt; ab dem Jahr 1996 wurde mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt. Die Bestrahlung wird an fünf aufeinander folgenden Tagen pro Woche in einem Zeitraum von fünf bis sechs Wochen durchgeführt.

2.3.2 Risikoorgane

Risikoorgane bei der Bestrahlung sind Blase und Rektum. Bestrahlt werden die Patientinnen üblicherweise in Bauchlage. Außerdem werden sie auf ein so genanntes Lochbrett gelagert; der Dünndarm „fällt“ sozusagen in die Aussparung des Lochbretts und wird dadurch aus dem Bestrahlungsgebiet ferngehalten.

2.3.3 Bestrahlungsplanung, Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlungsplanung erfolgt dreidimensional am Computer mit Hilfe von CT-Bildern. Dies ermöglicht die genaue Darstellung der Dosisverteilung im Bestrahlungsfeld und vereinfacht die Berechnung der Multileaf-Kollimatoren, die zur Abschirmung des umgebenden gesunden Gewebes dienen [24].

2.3.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen

Es wurden sowohl die akuten Nebenwirkungen (während und < 90 Tage nach Bestrahlung aufgetretene Nebenwirkungen) als auch die chronischen Nebenwirkungen (> 90 Tage nach Bestrahlung aufgetretene Nebenwirkungen) untersucht. Bei den chronischen Nebenwirkungen wurde außerdem unterschieden zwischen Nebenwirkungen, die > 90 Tage nach der Bestrahlung aufgetreten waren und innerhalb des Nachsorgezeitraumes wieder verschwanden und solchen Nebenwirkungen, die bis zum Ende des Nachsorgezeitraumes bestehen blieben. In

den folgenden Analysen der chronischen Nebenwirkungen werden nur die tatsächlich bis zum Ende des Nachsorgezeitraumes bestehenden chronischen Nebenwirkungen miteinbezogen.

2.3.4.1 Datenerhebung

Die akuten Nebenwirkungen wurden den Krankenakten der Radioonkologischen Klinik entnommen. Es wurden Diarrhoe, Dermatitis, Blasenspasmen, Zystitis und Harninkontinenz beobachtet.

Die chronischen Nebenwirkungen stammen zum Teil aus den Krankenakten, wurden aber in der Hauptsache mittels Fragebogen (siehe Anhang) von den nachbehandelnden Gynäkologen und Hausärzten erfragt. Zunächst wurden alle Gynäkologen angeschrieben. War in der Krankenakte kein Gynäkologe angegeben, wurde der jeweilige Hausarzt angeschrieben. In einem zweiten Schritt wurden all jene Ärzte telefonisch kontaktiert, von denen keine Antwort eingegangen war. Teilweise konnten dadurch die gewünschten Daten zusammengetragen werden, teilweise waren aber auch die entsprechenden Patientenakten nicht mehr in der Praxis vorhanden, in manchen Fällen hatte auch in der Zwischenzeit eine Praxisübernahme durch einen anderen Arzt stattgefunden oder die Patientin war nicht zur Nachsorge in der Praxis erschienen. In einem dritten Schritt wurden nun die Hausärzte der Patientinnen angeschrieben, von denen noch keine Daten zur Nachsorge vorlagen (und deren Hausärzte nicht bereits angeschrieben worden waren). Auch hier wurden die Ärzte telefonisch kontaktiert, wenn keine Antwort eingegangen war. Bei 23 Patientinnen war es nicht möglich, Daten zur Nachsorge zu erhalten. Diese wurden aus dem Patientenkollektiv genommen.

In den versendeten Fragebögen wurde nach chronischer Diarrhoe, Blasenspasmen, Zystitis, Inkontinenz, Ulzerationen, Teleangiektasien, Hyperpigmentation und Fibrose, dem Datum des jeweiligen Auftretens und der Dauer der Beschwerden gefragt.

Die Schwere der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde mittels dem CTCAE-Score [48] bestimmt.

CTCAE-Score

Neben- wirkungsart	Grad				
	1	2	3	4	5
Diarrhoe	< 4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	> 7 Stühle/Tag, Krankenhaus- einweisung	lebensbedroh- licher Zustand	Tod
Dermatitis	asymptomatisch	symptomatisch			-
Blasenspasmen	symptomatisch, keine Behandlung indiziert	symptomatisch, Gabe von Spasmolytica	Betäubungsmittel indiziert	OP-Indikation (z.B. Zystektomie)	-
Zystitis	asymptomatisch	Dysurie, Hämaturie	Transfusionen, Schmerzmittel	starke Blutungen	Tod
Harninkontinenz	gelegentliche Stressinkontinenz	spontan, Slipelinagen notwendig	Behandlung indiziert (z.B. Kollageninjektion)	OP-Indikation (z.B. Zystektomie)	-

Tabelle 2.3.4.1: nach CTCAE-Score (Common Terminology Criteria for Adverse Events) zur Bestimmung des Schweregrades der aufgetretenen Nebenwirkungen durch die Radiotherapie [48]

2.3.5 Redizivmuster und Todesursache

Die nachbehandelnden Ärzte wurden mittels Fragebogen nach Auftreten von Rezidiven und dem jeweiligen Rezidivmuster befragt. Weiterhin wurden das Todesdatum und die Todesursache erfragt. Interessant hierbei war, ob der Tod im Zusammenhang mit der Krebserkrankung bzw. dem Rezidiv zu sehen war.

2.4 Methoden

Die in einer Microsoft-excel-Tabelle gesammelten Daten des Patientenkollektivs wurden mittels den Computerprogrammen Statistica und Microsoft-excel ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1.1 Beobachtungszeitraum

Das mediane Follow-up beträgt 46,6 Monate, die Spannweite reicht von 3-170,3 Monaten.

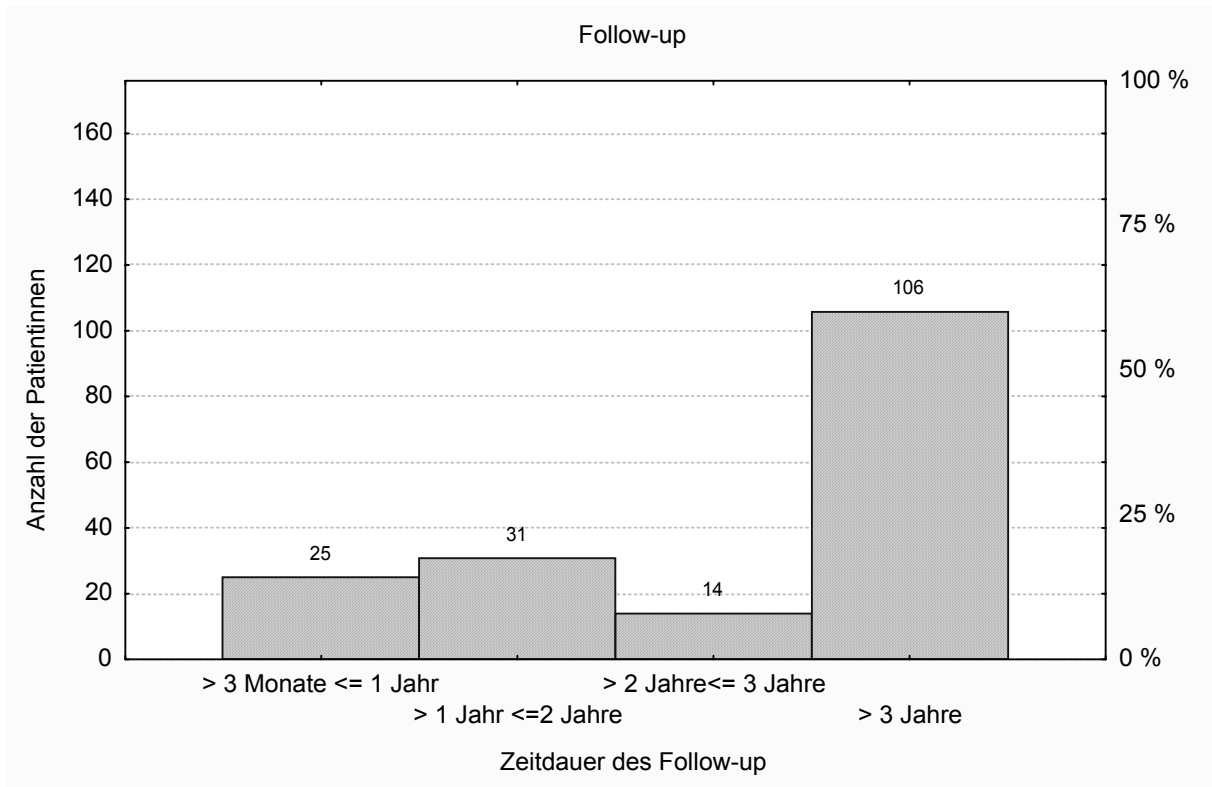


Abbildung 3.1: Übersicht über die verschieden lange Zeitdauer des Follow-up der Patientinnen
Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.2 Alter bei Primärdiagnose

Das mediane Alter von 176 auswertbaren Patientinnen lag bei Primärdiagnose der Erkrankung bei 68,2 Jahren. Das Alter der Patientinnen reicht mit einer Spannweite von 45 Jahren von 38-83 Jahren.

Der Hauptteil der Patientinnen (28,4 %) war zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zwischen 60 und 65 Jahre alt.

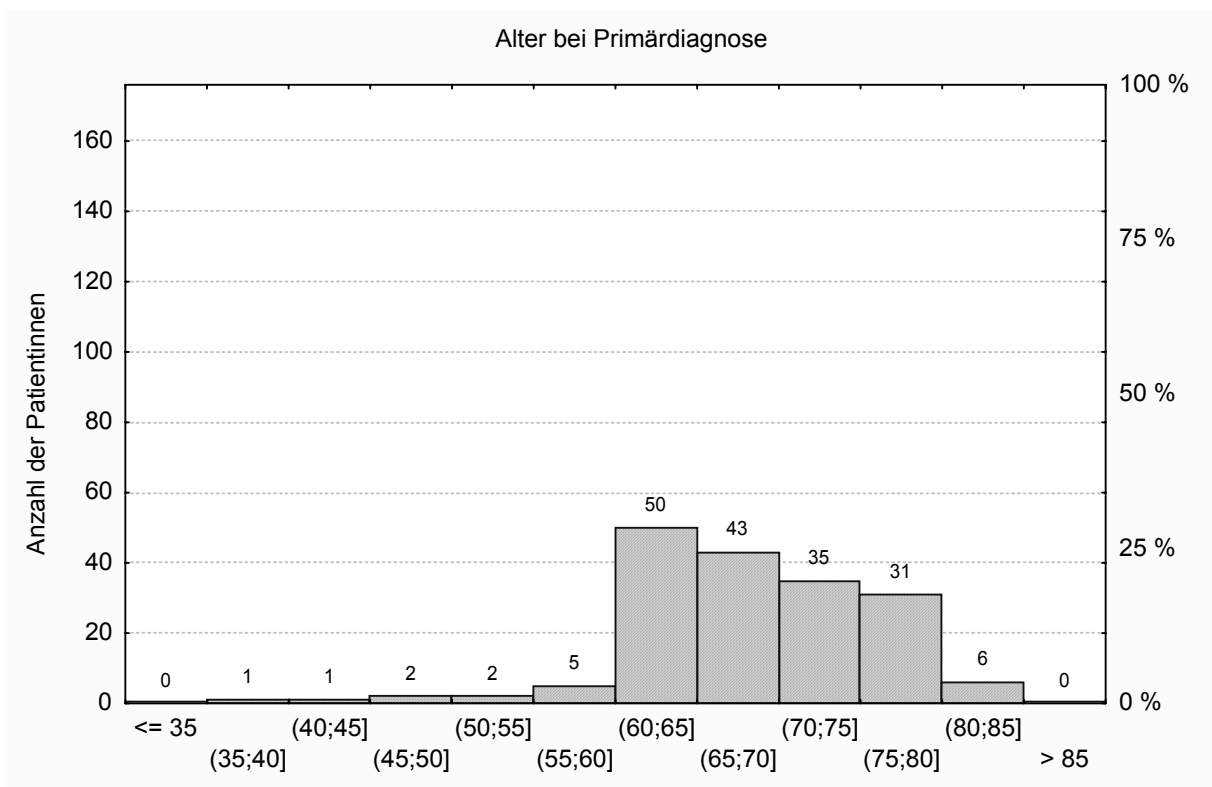


Abbildung 3.2: Alter der Patientinnen bei Primärdiagnose

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.3 Stadienverteilung

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren die Tumorstadien FIGO IA, (pT1a cN0 M0, pT1a pN0 M0) und FIGO IB (pT1b cN0 M0, pT1b pN0 M0) vorhanden.

Sie lagen in folgender Verteilung vor:

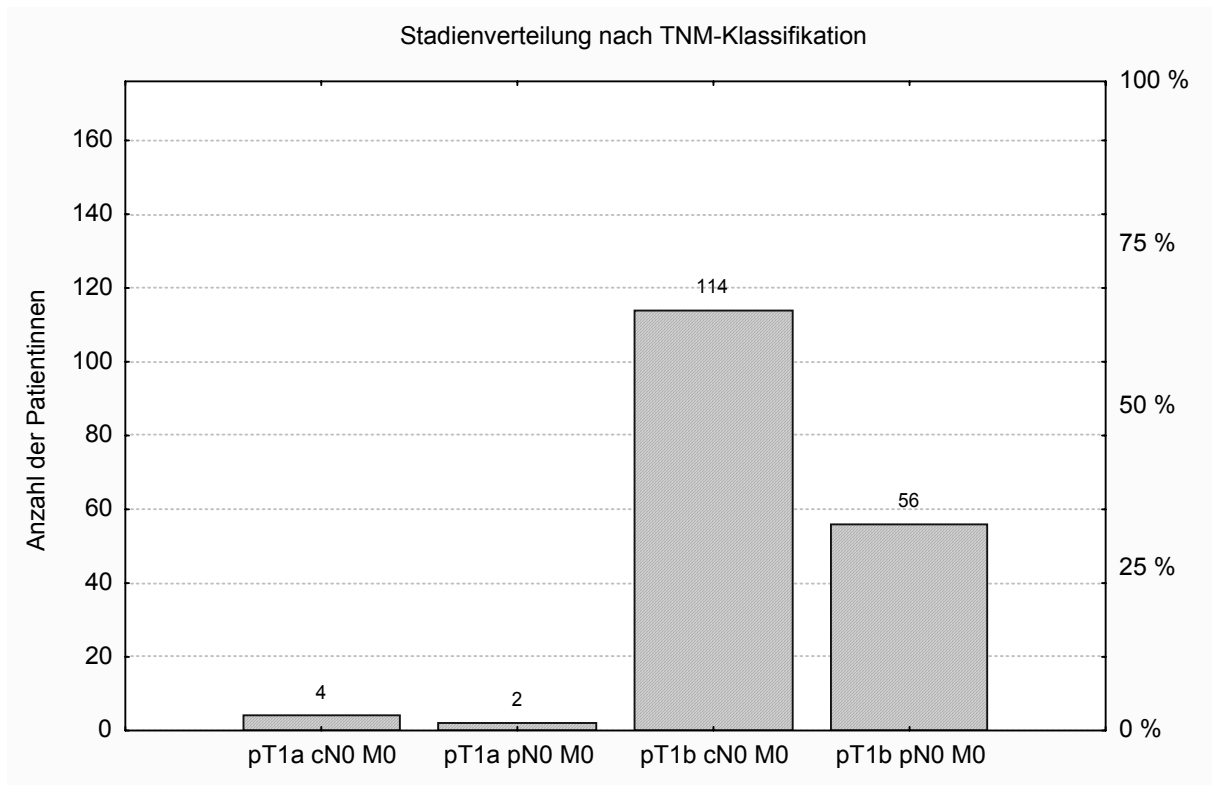


Abbildung 3.3: Stadienverteilung nach TNM-Klassifikation

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

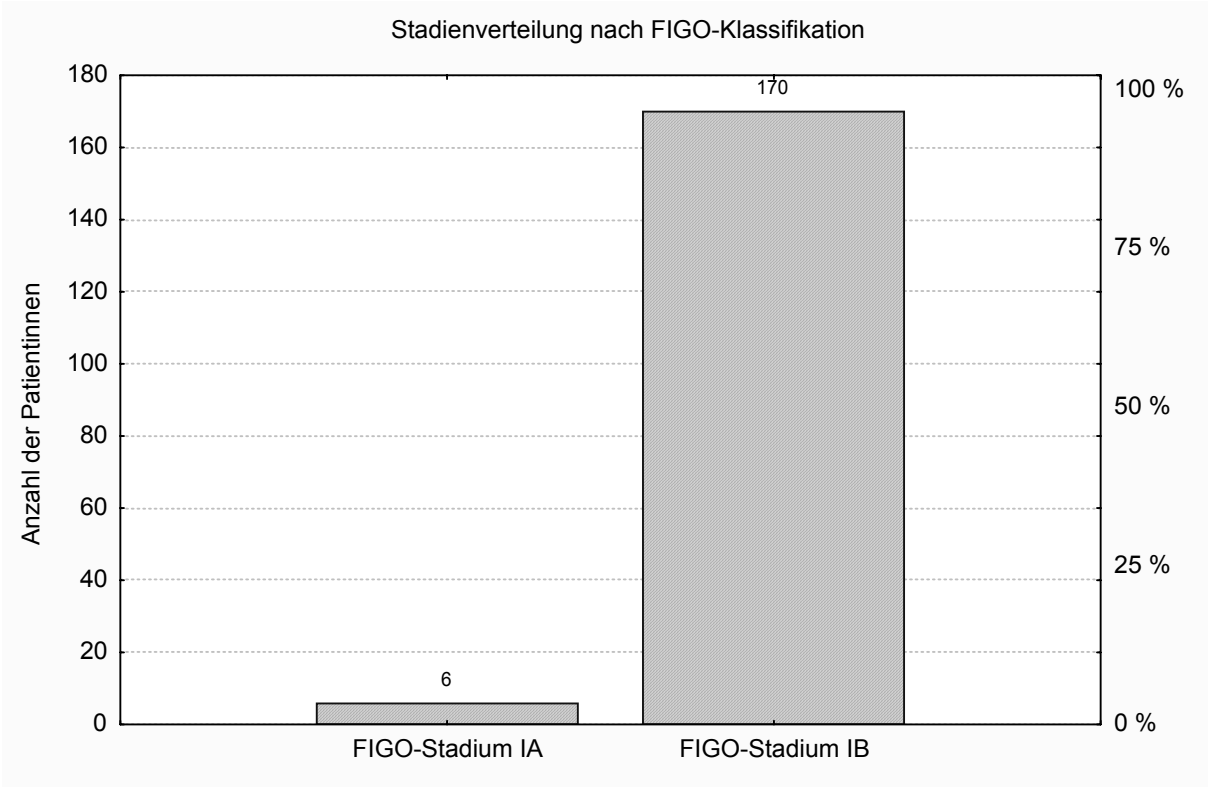


Abbildung 3.1.1.2: Stadienverteilung nach FIGO-Klassifikation

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.4 Myometrane Infiltration

Mit einem Minimum von 0% (FIGO-Stadium IA) und einem Maximum von 49,9% (FIGO-Stadium IB) lag der Median der Infiltrationstiefe bei 27,8%.

Bei 174 Patientinnen war die myometrane Infiltration aus dem Pathologiebefund verfügbar.

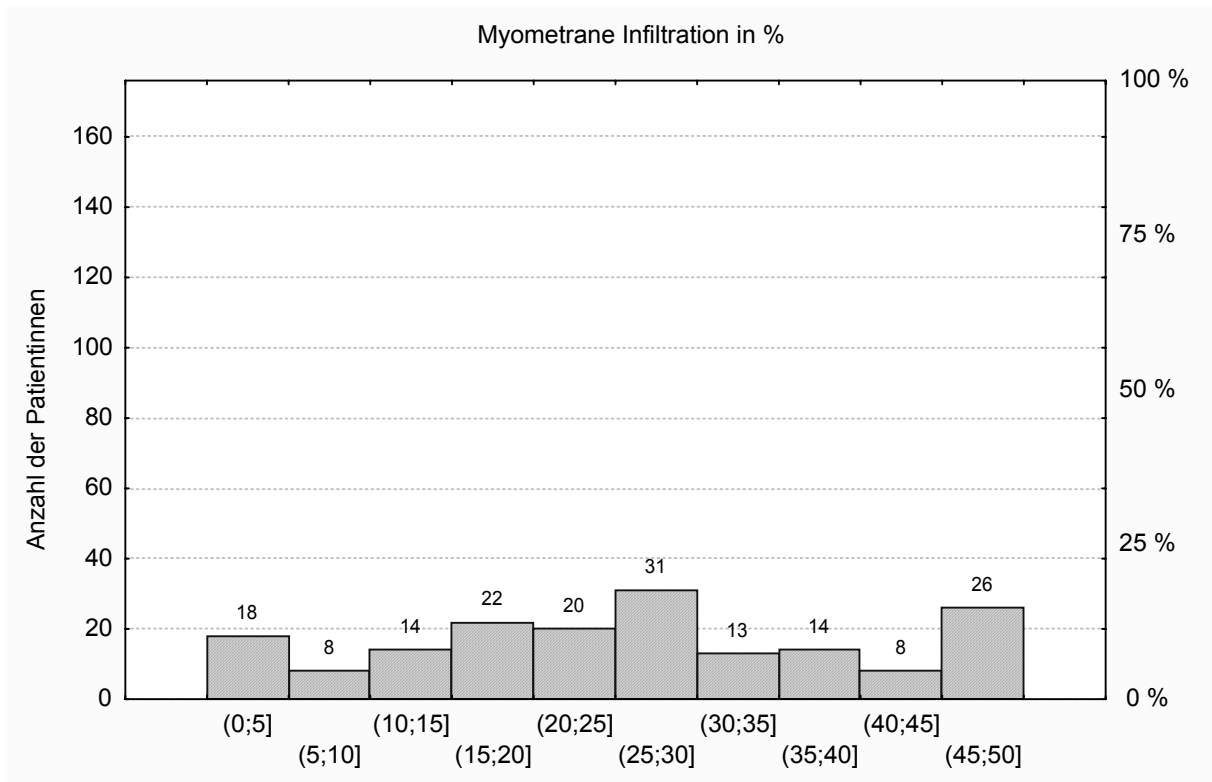


Abbildung 3.4: Myometrane Infiltrationstiefe des Tumors in %, bei 174 Patientinnen aus Pathologiebefund verfügbar

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.5 Histologie und Grading

Der mit Abstand am häufigsten vorliegende Karzinomtyp war mit 64,2 % das Adenokarzinom. Die verschiedenen Zellhistologien teilen sich wie folgt auf:

Histologietyp	Anzahl Patientinnen	Prozentualer Anteil Patientinnen
Adenokarzinom	113	64,2 %
papillär, nicht spezifiziert	17	9,7 %
klarzellig	15	8,5 %
adenopapillär	11	6,3 %
adenosquamös	5	2,8 %
Adenoakanthom	6	3,4 %
Adenokankroid	7	4,0 %
Müller´scher Misch tumor	2	1,1 %

Tabelle 3.1.1.1: Verteilung der aufgetretenen Histologietypen im Patientenkollektiv

Ergebnisse

Der Differenzierungsgrad der Karzinomzellen wird durch das Grading G1-G3 (G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert) beschrieben. Folgende Verteilung lag bei den Patientinnen vor:

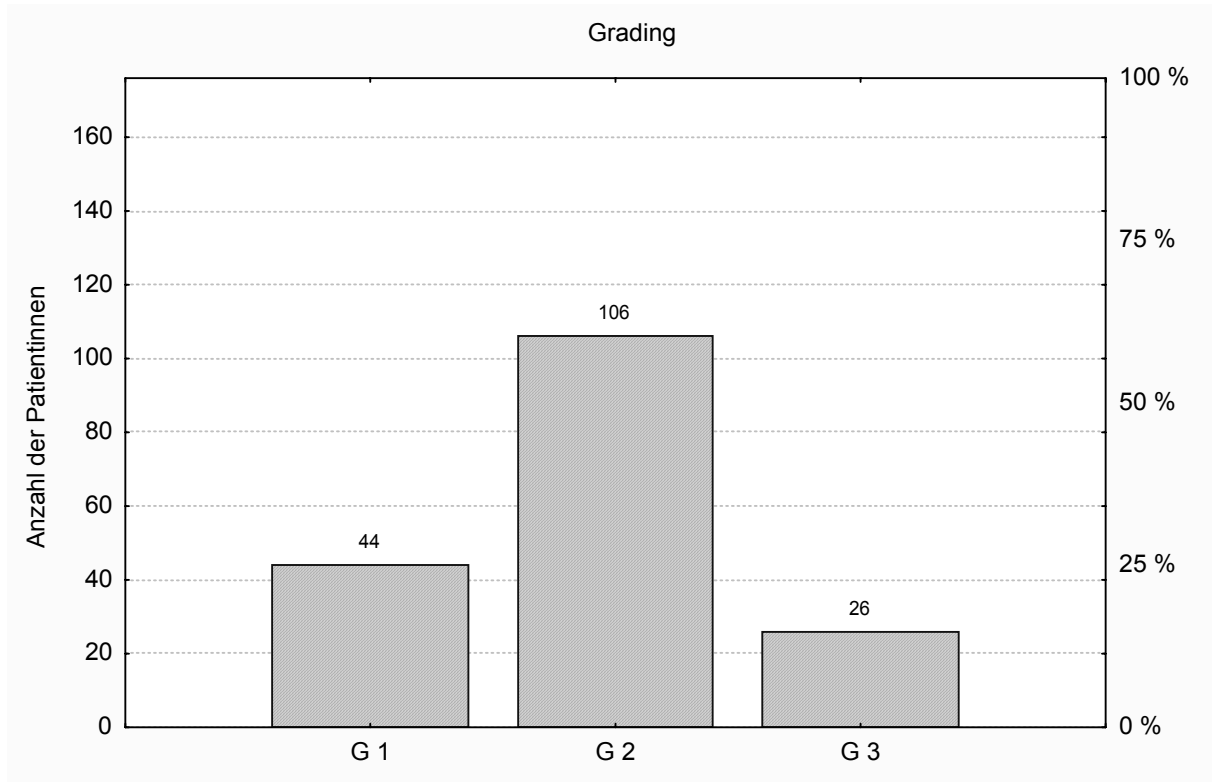


Abbildung 3.5: Verteilung der Grading-Stufen 1-3 im Patientenkollektiv

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.6 Weitere Erkrankungen der Patientinnen neben dem Endometriumkarzinom

Das Patientenkollektiv wurde auf Zweittumoren und Erkrankungen, die zur Symptomtrias des Metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II) zählen, untersucht.

3.6.1 Zweittumoren

Der am häufigsten auftretende Zweittumor war mit 13 daran erkrankten Patientinnen das Mammakarzinom. Bei sieben Patientinnen trat das Mammakarzinom vor dem Endometriumkarzinom auf, bei fünf danach. Eine Patientin erkrankte sowohl vor als auch nach Auftreten des Endometriumkarzinoms am Mammakarzinom. Im gesamten Patientenkollektiv gab es 27 Fälle von Zweittumoren, neben dem bereits oben

erwähnten Mammakarzinom waren dies Tumoren des Gastrointestinaltraktes, der Haut, des Auges, der Geschlechtsorgane, der Lunge und der Harnblase. Bei zwei Patientinnen lag simultan mit dem Endometriumkarzinom ein Ovarialkarzinom, bei einer weiteren Patientin simultan ein Ovarialteratom vor.

3.6.2 Metabolisches Syndrom (arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2)

Das metabolische Syndrom gilt als begünstigender Faktor eines Endometriumkarzinoms. Die drei Bestandteile des metabolischen Syndroms, arterielle Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus, liegen in folgender Häufigkeit bei den Patientinnen vor:

- arterielle Hypertonie bei 65 Patientinnen (36,9 %)
- Adipositas bei 36 Patientinnen (20,5 %)
- Diabetes mellitus Typ II bei 31 Patientinnen (17,6 %)

3.7 Risikofaktoren

Das Vorhandensein mindestens eines der folgenden Risikofaktoren war Aufnahmekriterium der Patientinnen in die Studie. Die Verteilung der Risikofaktoren ist im Folgenden beschrieben:

Risikofaktor	Anzahl betroffener Patientinnen	in %
Tumorgrading G3	26	14,8
klarzellige Histologie	15	8,5
Alter > 60 Jahre	165	93,8
Lymphangiosis carcinomatosa	2	1,1

Tabelle 3.6.2.1: Auftreten der verschiedenen Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Ergebnisse

Kombinationen verschiedener Risikofaktoren	Anzahl betroffener Patientinnen	in %
Alter > 60 Jahre + klarzellige Histologie	9	5,1
Alter > 60 Jahre + G3	16	9,1
Alter > 60 Jahre + klarzellige Histologie + G3	3	1,7
Lymphangiosis carcinomatosa + klarzellige Histologie + G3	1	0,6

Tabelle 3.6.2.2: Auftreten der verschiedenen Risikofaktoren im Patientenkollektiv in Kombination miteinander

Risiko-Score nach Kucera	Anzahl betroffener Patientinnen	in %
geringes Risiko	4	2,3
mittleres Risiko	120	68,2
höheres Risiko	52	29,6

Tabelle 3.6.2.3: Verteilung der Patientinnen auf die Risiko-Gruppen nach Kucera [25]

3.8 Staging-Untersuchungen

Zur Klassifizierung des Tumors nach dem TNM-System wurden verschiedene Staging-Untersuchungen durchgeführt.

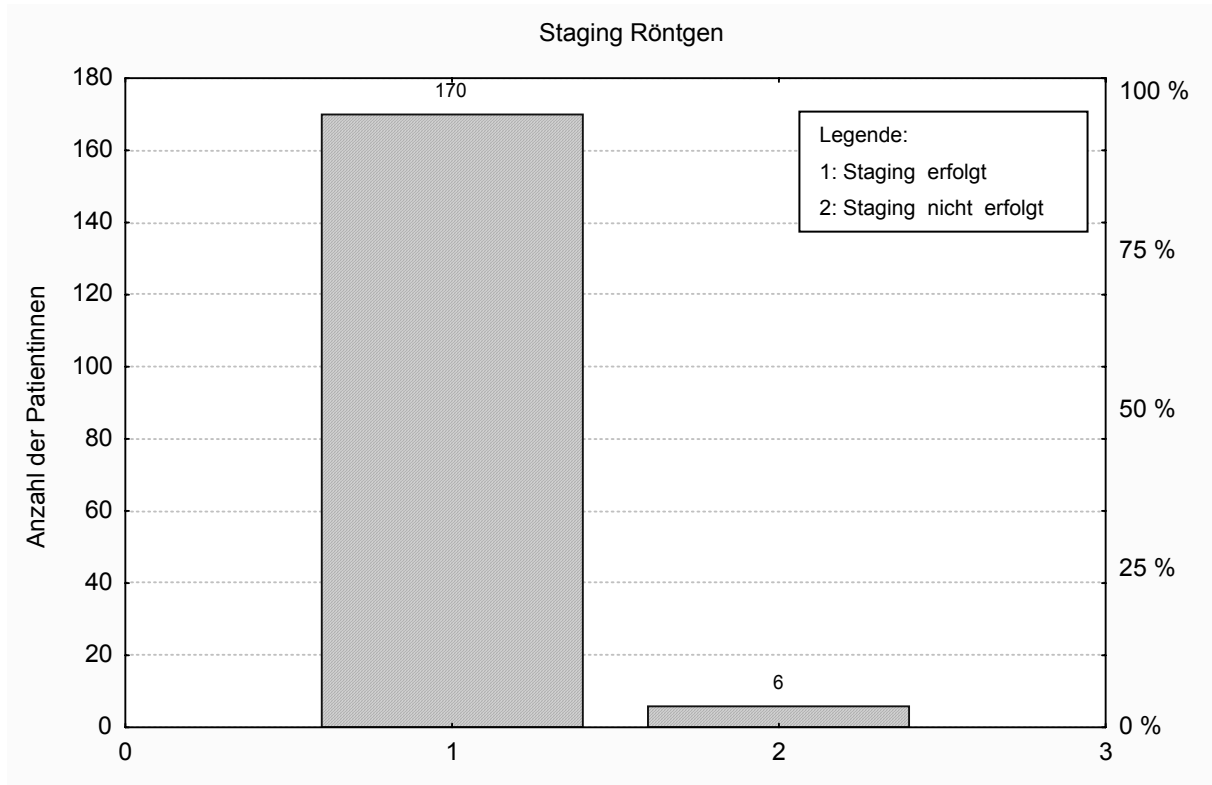


Abbildung 3.6: Staging-Untersuchung Röntgen-Thorax

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 170 Patientinnen (96,6 %) erfolgte als Staging-Untersuchung eine Röntgenaufnahme des Thorax.

Ergebnisse

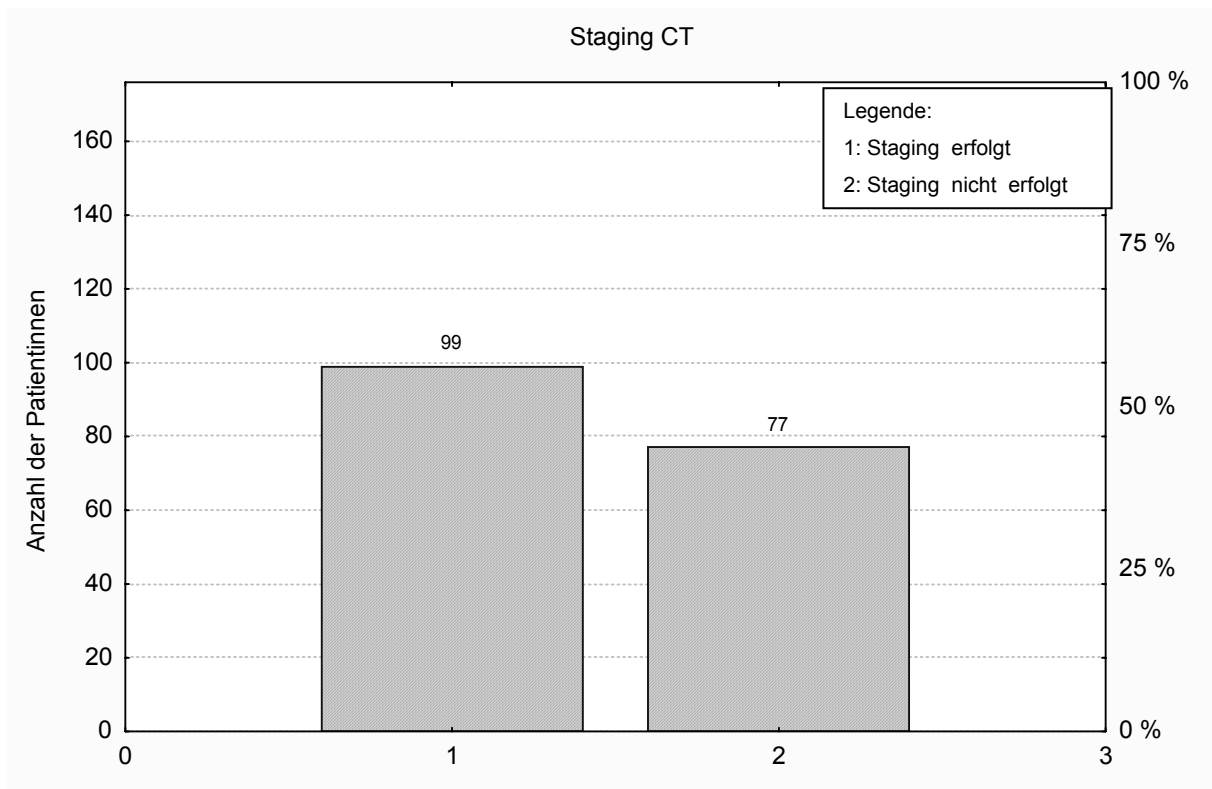


Abbildung 3.7: Staging-Untersuchung CT Abdomen/Becken

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 99 Patientinnen (56,3 %) erfolgte als Staging-Untersuchung eine CT-Aufnahme des Abdomens bzw. Beckens.

Ergebnisse

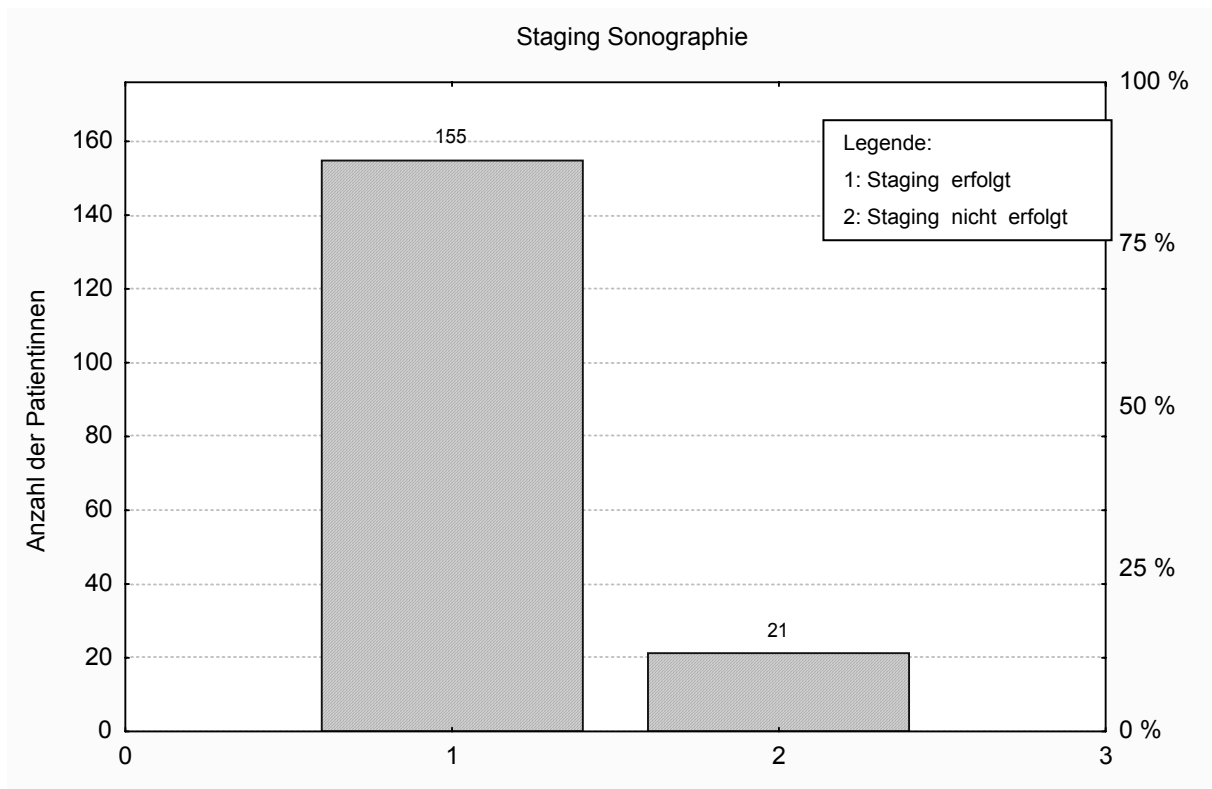


Abbildung 3.8: Staging-Untersuchung Abdomensonographie.

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 155 Patientinnen (88,1 %) erfolgte als Staging-Untersuchung eine Abdomensonographie.

Ergebnisse

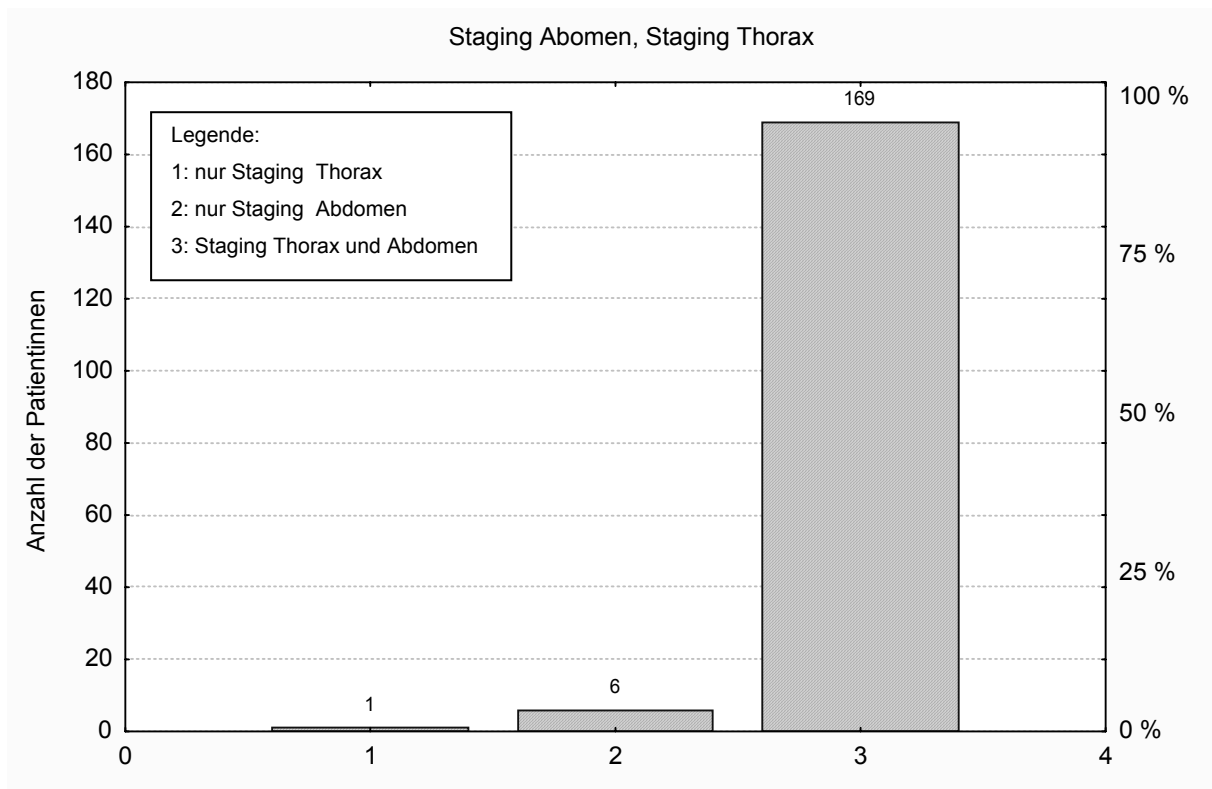


Abbildung 3.9: Staging-Untersuchungen Thorax und Abdomen

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 170 Patientinnen (96,6 %) erfolgte ein Staging des Thorax, bei 175 Patientinnen (99,4 %) ein Staging des Abdomens.

3.9 Therapie

Zur Therapie zählte jeweils die Operation mit anschließender adjuvanter Strahlentherapie. Zwei Patientinnen erhielten zusätzlich eine Chemotherapie.

3.9.1 Operationsart

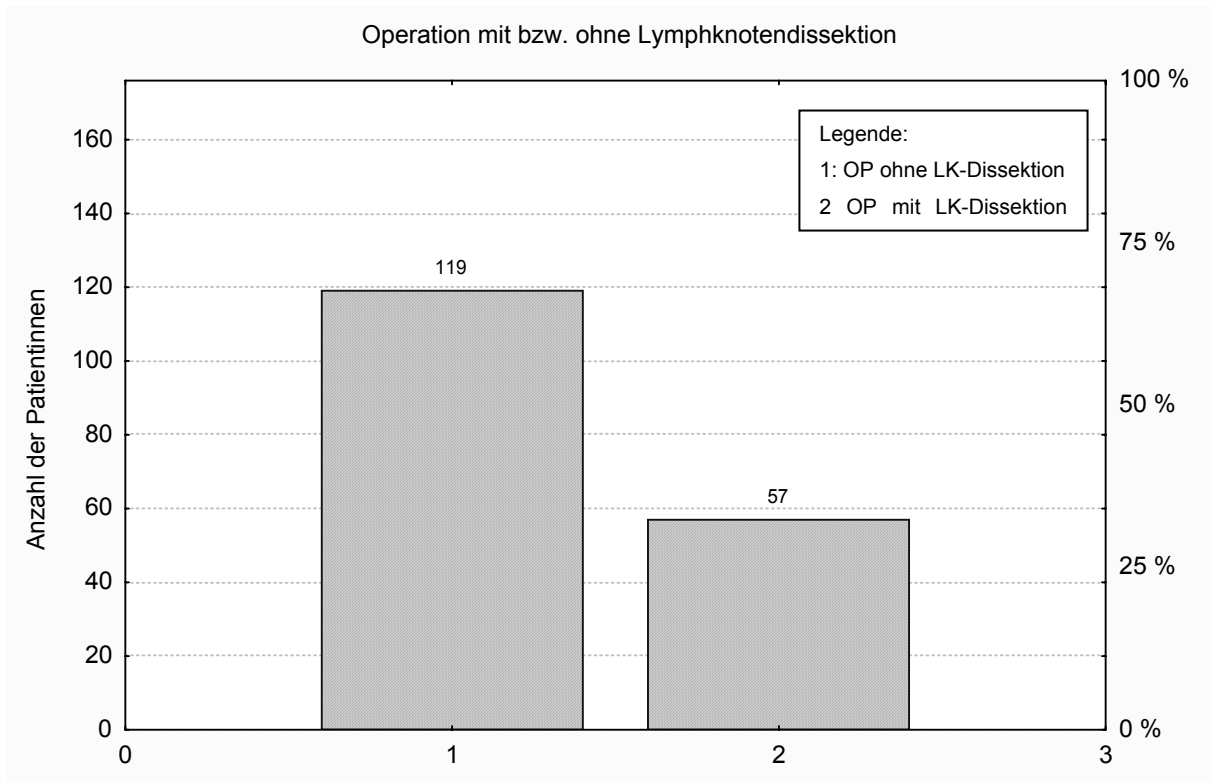


Abbildung 3.10: Intraoperative Lymphknotendisektion

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 57 Patientinnen (32,4 %) wurde intraoperativ eine Lymphknotendisektion durchgeführt.

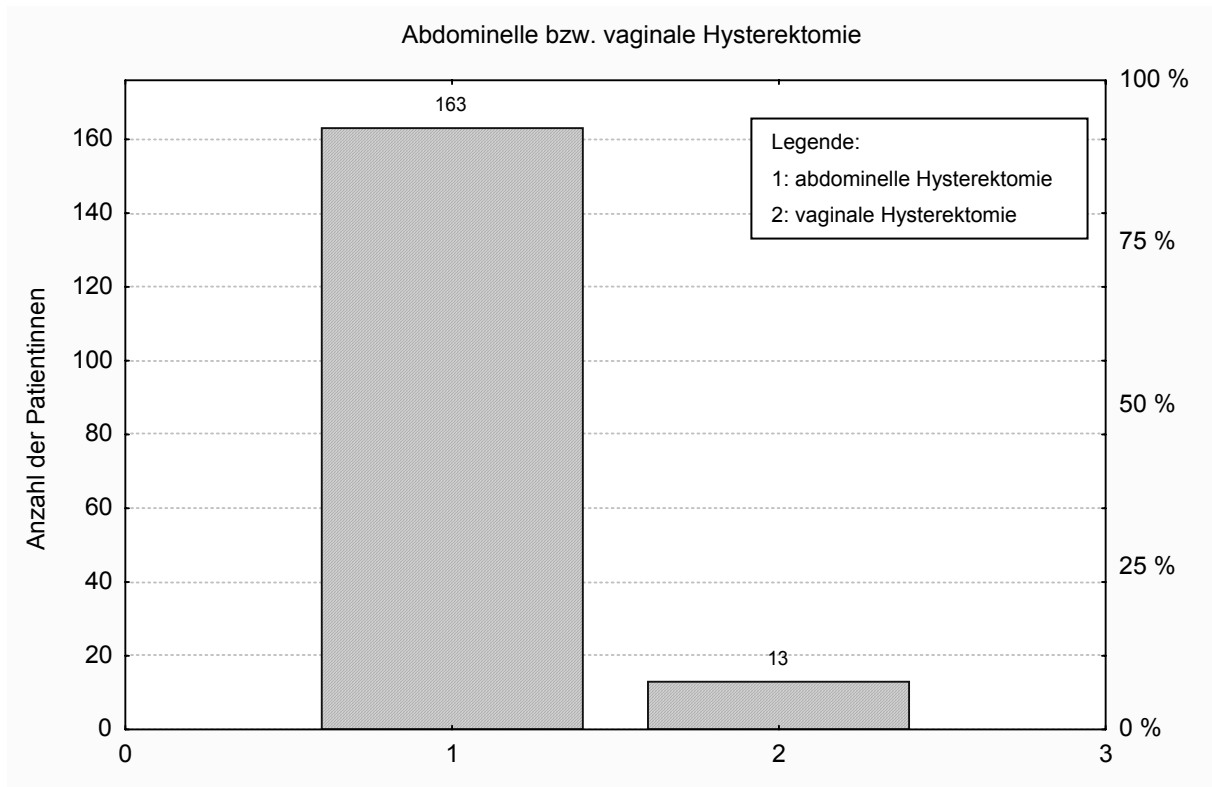


Abbildung 3.11: Abdominelle bzw. vaginale Hysterektomie

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei 163 Patientinnen (92,6 %) wurde eine abdominelle und bei 13 Patientinnen (7,4 %) eine vaginale Hysterektomie durchgeführt.

3.9.1.1 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus war bei allen Patientinnen R0, d.h. der Tumor wurde im Gesunden entfernt.

3.9.1.2 Peritonealzytologie

Bei 78 Patientinnen (44,3 %) wurde intraoperativ eine Peritonealzytologie entnommen. Der Befund war in 38 (48,7 %) Fällen negativ. In 40 Fällen (51,3 %) war der Befund unbekannt.

3.9.1.3 Scheidenmanschette

Bei 159 Patientinnen (90,3 %) wurde eine im Median 12,0 mm lange Scheidenmanschette entfernt (Spannbreite 1-40 mm).

3.9.2 Postoperative Komplikationen

Bei 21 Patientinnen (11,9 %) traten als Komplikationen Harnwegsinfekte auf. Außerdem kam es bei vier Patientinnen (2,3 %) zu Wundheilungsstörungen, bei drei Patientinnen (1,7 %) zu einer Thrombose und bei jeweils einer Patientin (0,6 %) zu postoperativen hypertonen Phasen (bei dieser Patientin trat außerdem postoperativ ein Harnwegsinfekt auf), Lungenembolie, postoperativer Anämie, Blutzuckerentgleisung, Fieber oder Blasenschwäche.

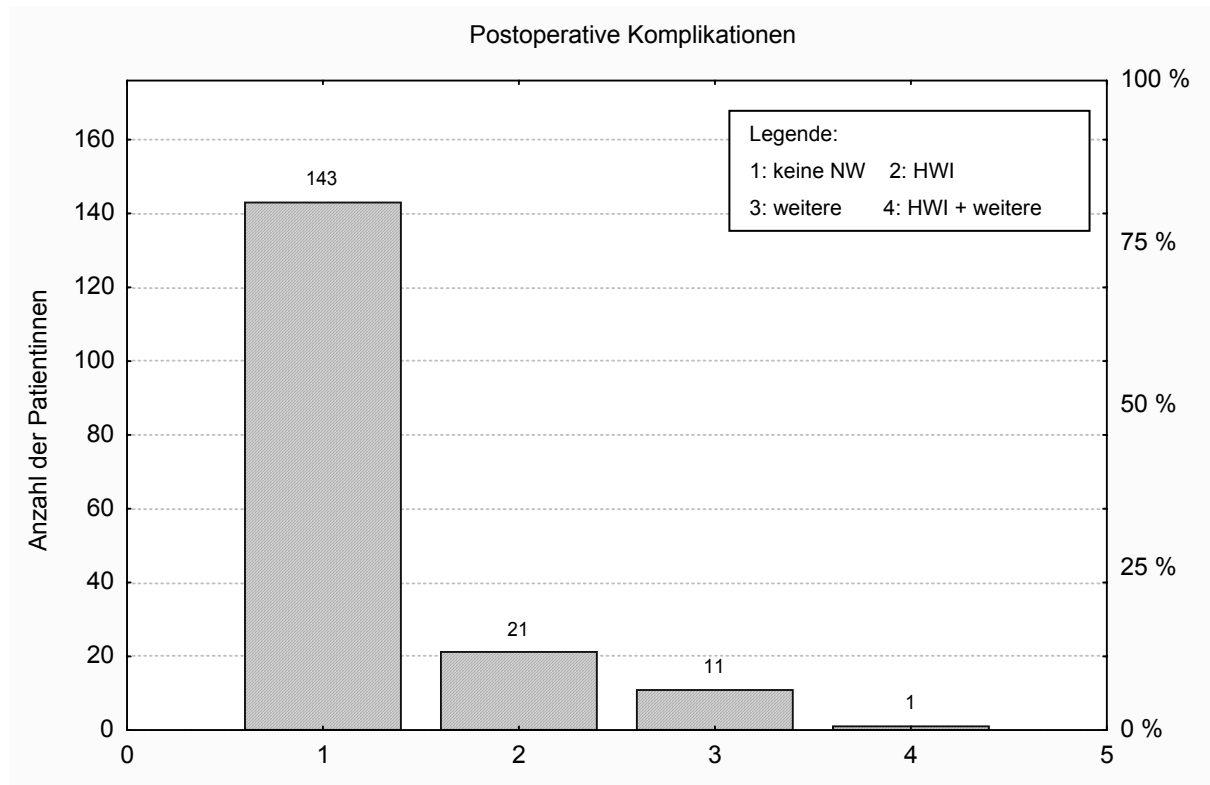


Abbildung 3.12: Postoperative Komplikationen

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

3.9.3 Zeitraum zwischen Operation und Radiotherapie

Im Median lagen 48 Tage zwischen Operation und Radiotherapie (Spannweite 0,4 - 10,3 Monate).

3.9.4 Bestrahlung

Die Patientinnen erhielten eine intravaginale Afterloading-Bestrahlung, eine externe Becken-Bestrahlung oder eine Kombination aus beiden Bestrahlungsarten. Es traten akute und chronische Nebenwirkungen durch die Bestrahlung auf.

3.9.4.1 Bestrahlungsart

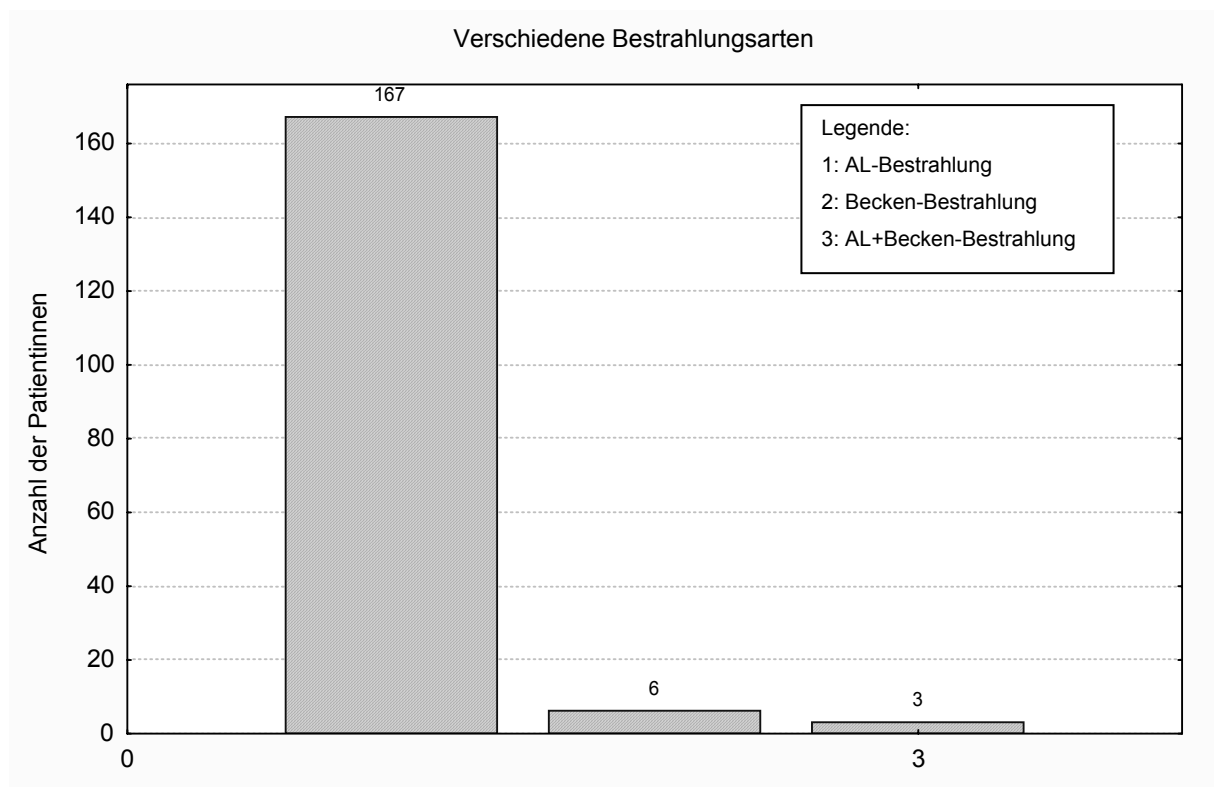


Abbildung 3.13: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten im Patientenkollektiv

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

167 Patientinnen (94,9 %) wurden nach dem Afterloading-Verfahren bestrahlt, 6 Patientinnen (3,4 %) erhielten eine externe Beckenbestrahlung und bei 3 Patientinnen (1,7 %) wurden beide Bestrahlungsarten in Kombination angewandt.

Ergebnisse

Bezüglich der FIGO-Stadien IA und IB ergibt sich folgende Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten:

FIGO-Stadium	Bestrahlungsart		
	AL-Bestrahlung	Becken-Bestrahlung	Kombination beider Bestrahlungsarten
FIGO IA	6 Patientinnen	-	-
FIGO IB	161 Patientinnen	6 Patientinnen	3 Patientinnen

Tabelle 3.9.4.1: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten bezüglich der FIGO-Stadien IA und IB

In Bezug auf den Risiko-Score nach Kucera [25] lag folgende Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten vor:

Risiko-Score nach Kucera	Bestrahlungsart		
	AL-Bestrahlung	Becken-Bestrahlung	Kombination beider Bestrahlungsarten
geringes Risiko	4 Patientinnen	-	-
mittleres Risiko	119 Patientinnen	-	1 Patientin
höheres Risiko	44 Patientinnen	6 Patientinnen	2 Patientinnen

Tabelle 3.9.4.2: Verteilung der verschiedenen Bestrahlungsarten bezüglich der Risiko-Klassifikation nach Kucera

Bei einer der Patientinnen, die eine externe Becken-Bestrahlung erhielten, wurde außerdem intraoperativ eine Lymphonodektomie durchgeführt. Es lag kein Lymphknotenbefall vor.

3.9.4.2 Afterloading-Bestrahlung

Die Bestrahlung wurde in jeweils drei Fraktionen durchgeführt. Der Applikatordurchmesser betrug im Median 30 mm, die Spannweite reichte von 20 mm bis 40 mm. Der Quellenfahrweg war im Median 6 cm lang, die Spannweite reichte von 3,5 bis 8 cm.

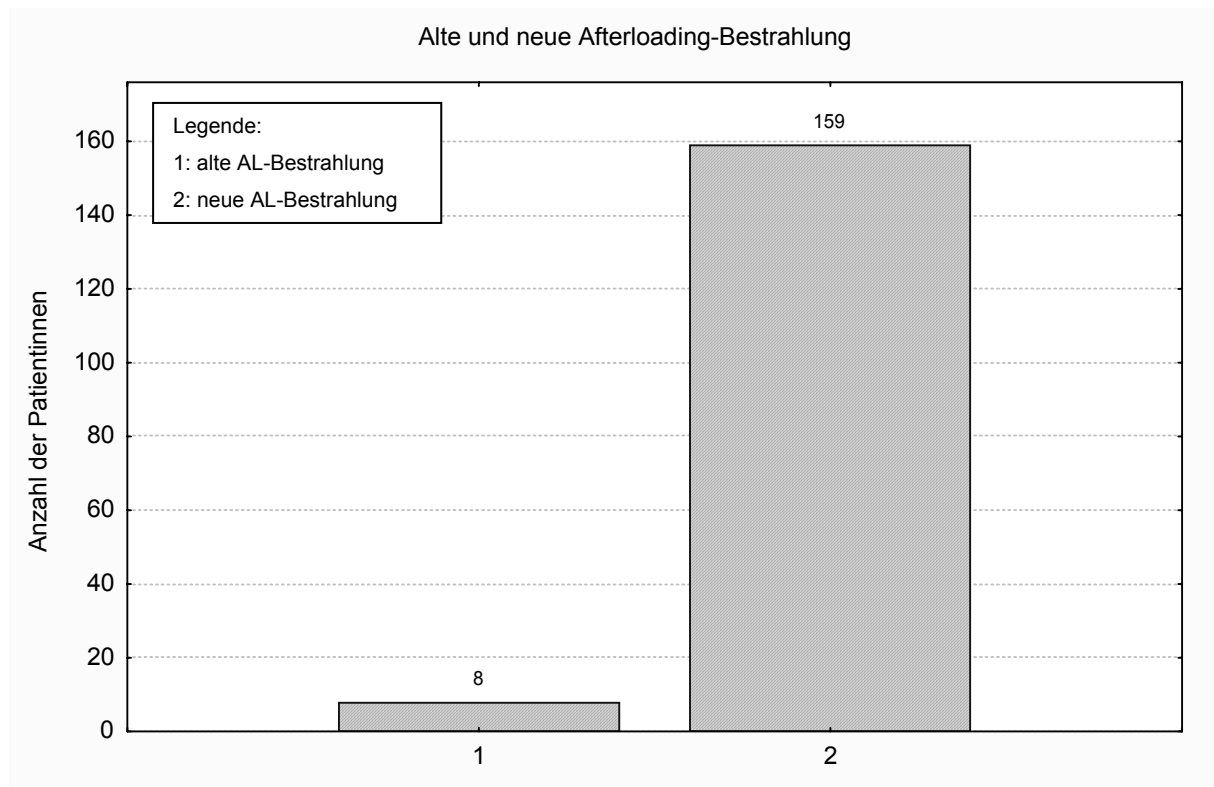


Abbildung 3.14: Anzahl der Patientinnen, die mit alter bzw. neuer AL-Bestrahlung behandelt wurden

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

8 dieser Patientinnen (4,7 %) wurden mit einer Pendelquelle nach der alten Afterloading-Methode bestrahlt und 159 dieser Patientinnen (93,5 %) nach der neuen Methode mit einer schrittbewegten Quelle.

3.9.4.3 Dosierungstiefe und Gesamtdosis der Bestrahlung

Bei 138 dieser Patientinnen (81,2 %) wurde pro Fraktion eine Einzeldosis von 5 Gy auf 5 mm Gewebetiefe dosiert. Bei 32 dieser Patientinnen (18,8 %) wurden 7 Gy Einzeldosis auf die Applikatoroberfläche dosiert, was im Median auch einer Dosis von 5 Gy in 5mm Gewebetiefe entspricht. Die Spannweite betrug 4,56-5 Gy in 5mm Gewebetiefe.

Die Gesamtdosis in 5 mm Gewebetiefe betrug im Median 15 Gy, die Spannweite reichte von 13,68-15,0 Gy.

3.9.4.4 Externe Beckenbestrahlung

Die Bestrahlung erfolgte mit der Vier-Felder-Technik. Die Einzeldosis betrug im Median 2,0 Gy mit einer Spannweite von 1,8-2,0 Gy. Die Gesamtdosis lag im Median bei 50,0 Gy, die Spannweite reichte von 50-50,4 Gy.

3.9.4.5 Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung

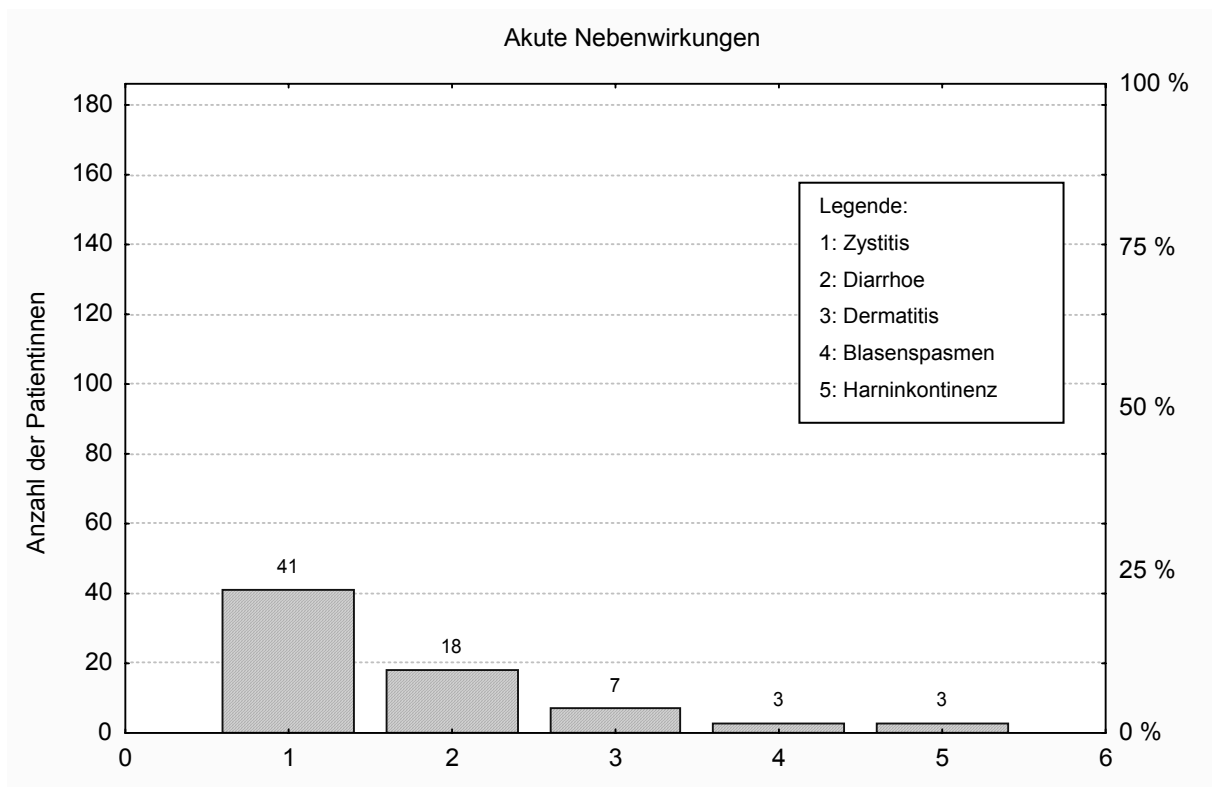


Abbildung 3.15: Akute Nebenwirkungen (Grad 1 und 2) der Bestrahlung. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Ergebnisse

An akuten Nebenwirkungen traten nur Grad 1 oder maximal Grad 2 nach CTCAE-Score auf.

Art der Nebenwirkung (Grad 1 nach CTCAE-Score)	Anzahl betroffener Patientinnen/ prozentual
Zystitis	39 / 22,2 %
Diarrhoe	15 / 8,5 %
Dermatitis	7 / 4,0 %
Blasenspasmen	3 / 1,7 %
Harninkontinenz	3 / 1,7 %

Tabelle 3.9.4.3: Akute Nebenwirkungen Grad 1 (nach CTCAE-Score)

Art der Nebenwirkung (Grad 2 nach CTCAE-Score)	Anzahl betroffener Patientinnen/ prozentual
Zystitis	2 / 1,1 %
Diarrhoe	3 / 1,7 %
Dermatitis	-
Blasenspasmen	-
Harninkontinenz	-

Tabelle 3.9.4.4: Akute Nebenwirkungen Grad 2 (nach CTCAE-Score)

Ergebnisse

Diarrhoe:

Bei 14 der von Diarrhoe betroffenen Patientinnen hielten die Durchfälle bis zum Ende der Strahlentherapie an.

Auftreten der akuten Nebenwirkungen unter den verschiedenen Bestrahlungstechniken:

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Patientinnen, bei denen die jeweilige akute Nebenwirkung auftrat		
	AL-Bestrahlung [n= 167]	Becken- Bestrahlung [n= 6]	Kombination beider Bestrahlungsarten [n= 3]
Zystitis	36 (34x Grad 1, 2x Grad 2)*	2 (2x Grad 1)*	3 (3x Grad 1)*
Diarrhoe	9 (8x Grad 1, 1x Grad 2)*	6 (4x Grad 1, 2x Grad 2)*	3 (3x Grad 1)*
Dermatitis	-	4 (4x Grad 1)*	3 (3x Grad 1)*
Blasenspasmen	2 (2x Grad 1)*	1 (1x Grad1)*	-
Harninkontinenz	2 (2x Grad 1)*	-	1 (1x Grad 1)*

* nach CTCAE-Score

Tabelle 3.9.4.5: Auftreten der verschiedenen akuten Nebenwirkungen unter den jeweiligen Bestrahlungsarten

Ergebnisse

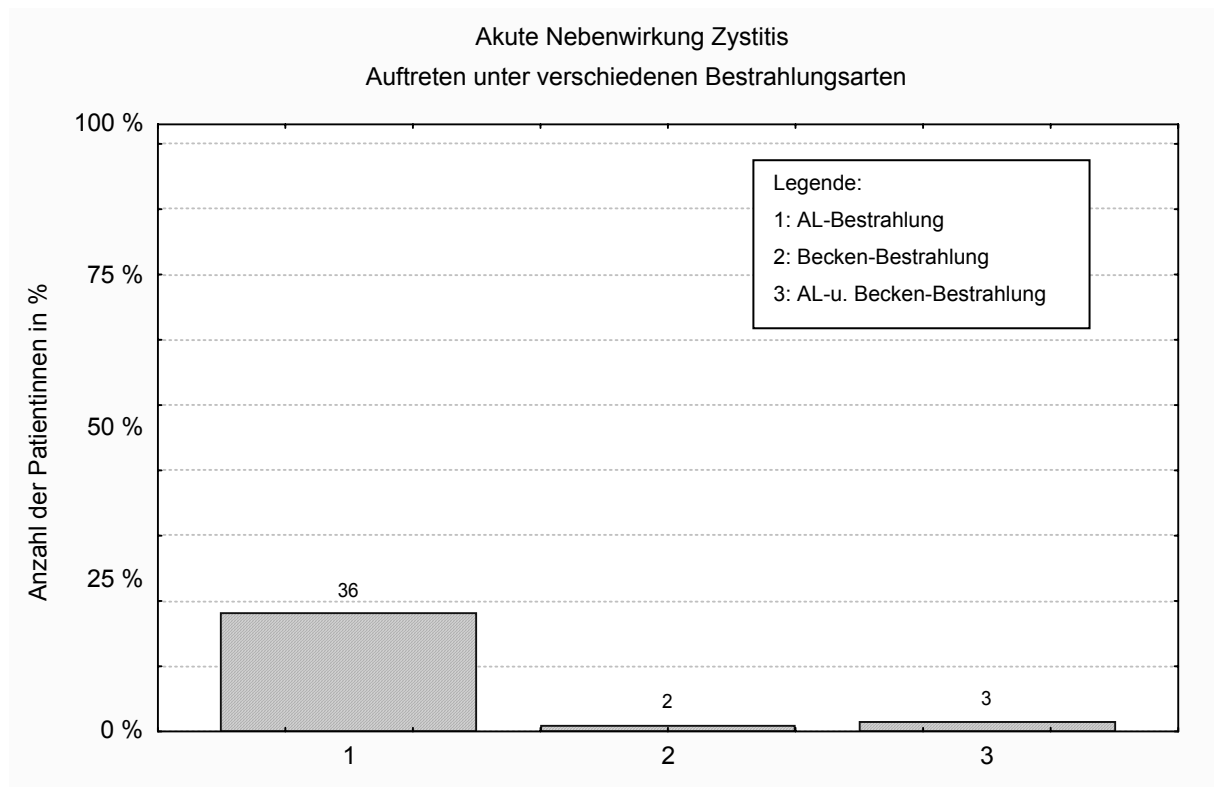


Abbildung 3.16: Akute Nebenwirkung Zystitis (Grad 1 und 2) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf. Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Die am häufigsten vorkommende akute Nebenwirkung unter AL-Bestrahlung war die Zystitis. Nach AL-Bestrahlung trat bei 21,6 % der Patientinnen eine radiogene Zystitis auf, nach externer Beckenbestrahlung bei 33,3 % der Patientinnen und nach kombinierter Strahlentherapie bei 100 % der Patientinnen.

Ergebnisse

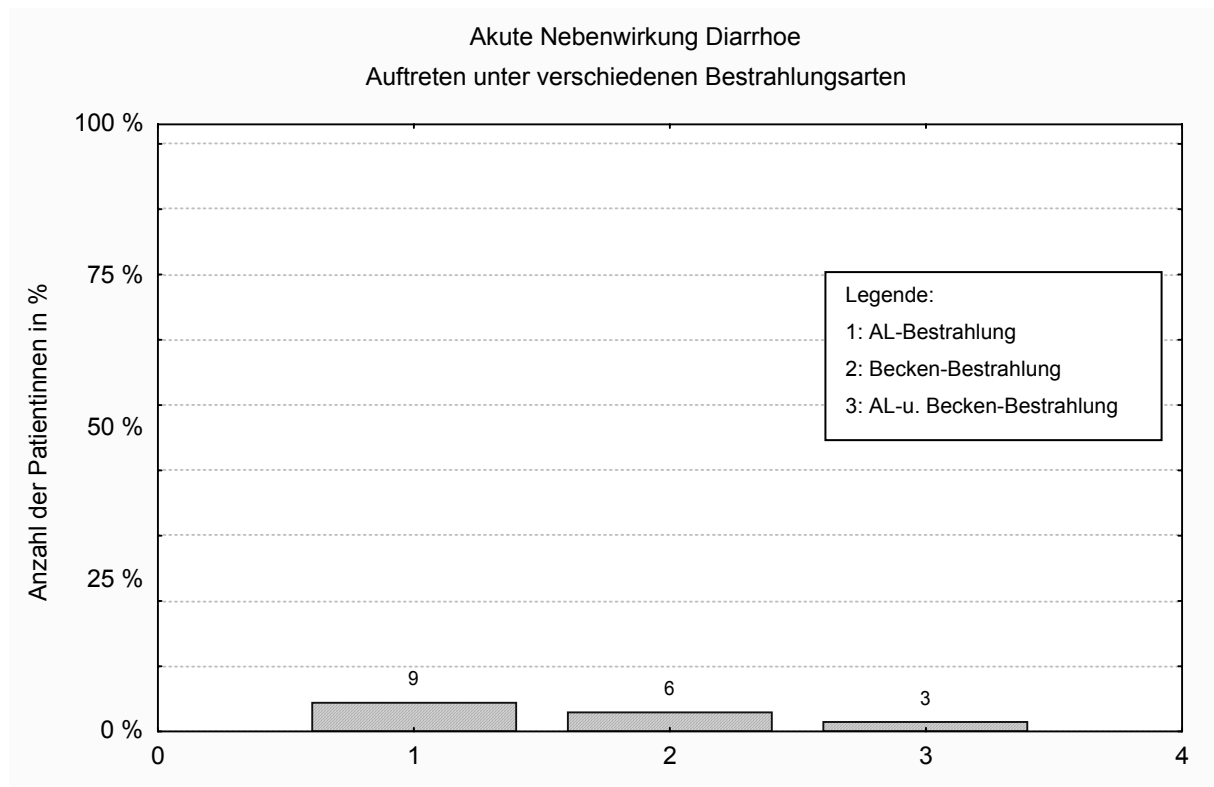


Abbildung 3.17: Akute Nebenwirkung Diarrhoe (Grad 1 und 2) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 2 auf.

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Die am häufigsten vorkommende akute Nebenwirkung unter externer Beckenbestrahlung war Diarrhoe. Unter AL-Therapie trat bei 5,4 % der Patientinnen Diarrhoe als akute Nebenwirkung auf, unter externer Beckenbestrahlung sowie unter kombinierter Strahlentherapie bei 100 % der Patientinnen.

Ergebnisse

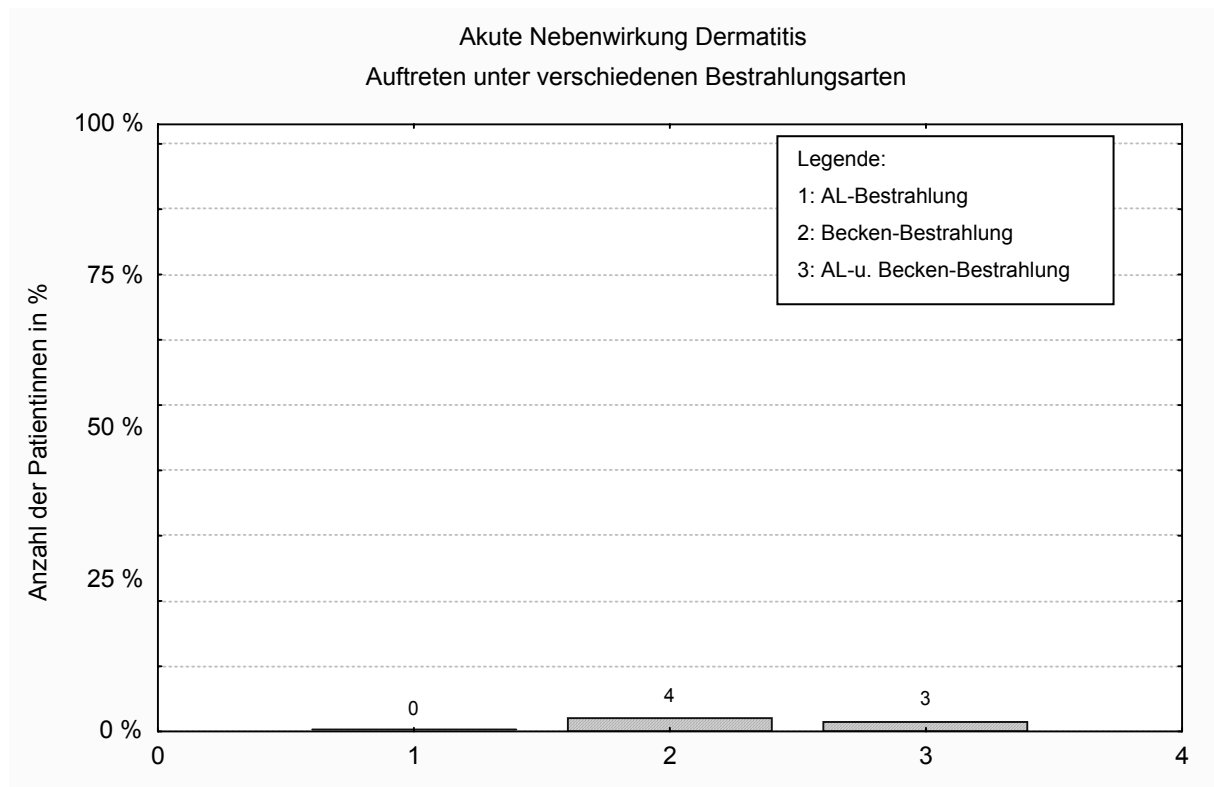


Abbildung 3.18: Akute Nebenwirkung Dermatitis – (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf.

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Bei insgesamt 7 Patientinnen trat als akute Nebenwirkung Dermatitis auf. Betroffen waren 66,7 % der Patientinnen, die eine externe Beckenbestrahlung erhalten hatten und 100 % der Patientinnen, die eine kombinierte Strahlentherapie erhalten hatten. Unter der Afterloading-Therapie trat keine Dermatitis auf.

Ergebnisse

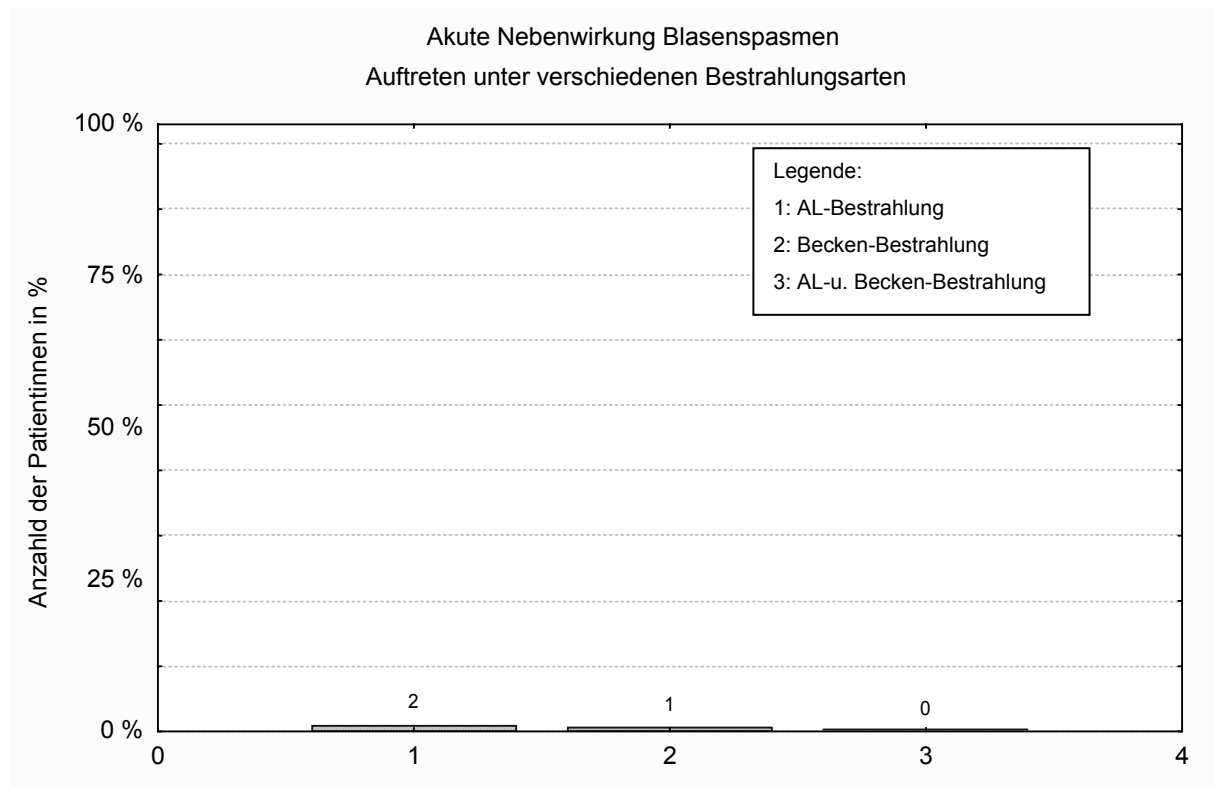


Abbildung 3.19: Akute Nebenwirkung Blasenspasmen – (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Relativ gering war das Auftreten von Blasenspasmen. Lediglich 3 Patientinnen waren von dieser Art der akuten Nebenwirkungen betroffen; 1,2 % der Patientinnen, die eine AL-Therapie erhalten hatten und 16,7 % der Patientinnen, die eine externe Beckenbestrahlung erhalten hatten. Unter der kombinierten Strahlentherapie traten keine Blasenspasmen auf.

Ergebnisse

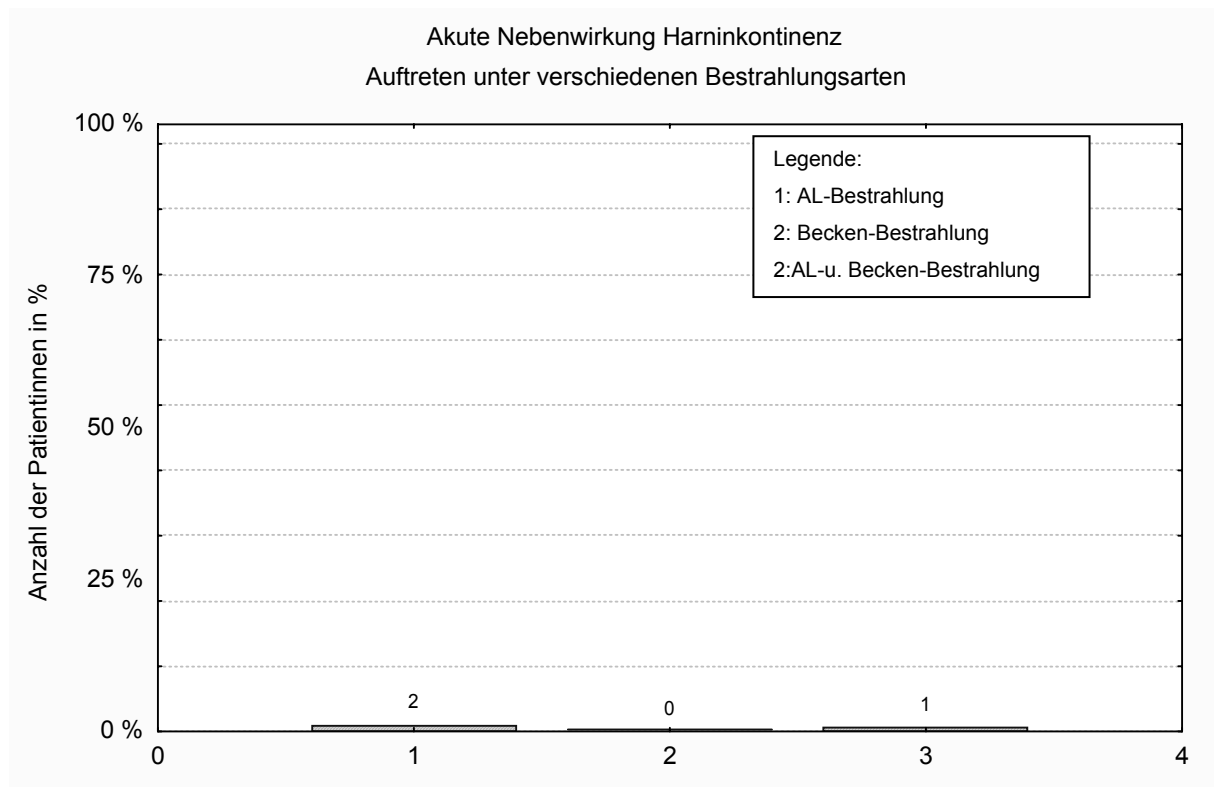


Abbildung 3.20: Akute Nebenwirkung Harninkontinenz - (Grad 1) – Auftreten unter den verschiedenen Bestrahlungsarten. Es traten maximal Nebenwirkungen Grad 1 auf.

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Unter AL-Therapie trat bei 1,2 % der Patientinnen Harninkontinenz auf, unter kombinierter Strahlentherapie bei 33,3 % der Patientinnen. Unter den Patientinnen, die eine externe Bestrahlung des Beckens erhielten, trat Harninkontinenz nicht auf.

3.9.4.6 Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Auftreten von Nebenwirkungen > 90 Tage nach Radiotherapie, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes wieder verschwanden:

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Patientinnen, bei denen die jeweilige chronische Nebenwirkung auftrat		
	AL- Bestrahlung [n= 167]	Becken- Bestrahlung [n= 6]	Kombination beider Bestrahlungsarten [n= 3]
Dysurie, HWI, Zystitis	4 (4x Grad 1)*	-	-
Harninkontinenz	4 (4x Grad 1)*	-	1 (1x Grad 1)*
Pollakisurie	2 (2x Grad 1)*	-	-
Schmerz-, Druckgefühl im Bereich der Blase	2 (2x Grad 1)*	-	-
Nykturie	2 (2x Grad 1)*	-	-
Reizblase	1 (1x Grad 1)*	-	-
Diarrhoe	7 (7x Grad 1)*	1 (1x Grad 1)*	-
Obstipation	1 (1x Grad 1)*	-	-
Proktitis	1 (1x Grad 2)*	-	1 (1x Grad 1)*
Stuhlinkontinenz	1 (1x Grad 1)*	-	1 (1x Grad 1)*
kolikartige Bauchschmerzen	1 (1x Grad 1)*		

*nach CTCAE-Score

Tabelle 3.9.4.6: Nebenwirkungen, die > 90 Tage nach Bestrahlung auftraten und innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes wieder verschwanden

Auftreten von Nebenwirkungen > 90 Tage nach Radiotherapie, die bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes bestehen blieben oder zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge erstmals aufgetreten sind (chronische Nebenwirkungen):

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Patientinnen, bei denen die jeweilige chronische Nebenwirkung auftrat		
	AL-Bestrahlung [n= 167]	Becken- Bestrahlung [n= 6]	Kombination beider Bestrahlungsarten [n= 3]
Dysurie, Nykturie, Zystitis, Miktionsprobleme, Pollakisurie	5 (5x Grad 1)*	-	-
Harninkontinenz	9 (6x Grad 1, 2x Grad 2, 1x Grad 3)*	-	-
Blasenspasmen	4 (3x Grad 1, 1x Grad 2)*	-	-
Diarrhoe	4 (4x Grad 1)*	1 (1x Grad 2)*	-
Fibrose	3 (2x Grad 1, 1x Grad 2)*	-	-
Teleangiektasien	13 (13x Grad 1)*	-	1 (1x Grad 1)*

*nach CTCAE-Score

Tabelle 3.9.4.7: Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Es wurden chronische Nebenwirkungen an Darm und Blase, außerdem Fibrose und Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut beobachtet. Es traten fast ausschließlich niedriggradige Nebenwirkungen auf (Grad 1 und 2 nach CTCAE-Score), höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3 nach CTCAE-Score) wurden nur in einem einzigen Fall beobachtet.

Unter der externen Beckenbestrahlung und der kombinierten Strahlentherapie traten bei nur jeweils einer Patientin chronische Nebenwirkungen auf (1x Diarrhoe Grad 2 nach externer RT und 1x Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut nach kombinierter RT).

Ergebnisse

Nach der AL-Therapie kam es zu chronischen Nebenwirkungen an Darm und Blase, außerdem konnten Fibrose und Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut beobachtet werden.

3.9.5 Systemtherapie

Zwei Patientinnen erhielten eine Chemotherapie:

Art der Chemotherapie	Begründung
6 Zyklen Taxol/Carboplatin, danach 6 Zyklen Carboplatin/Gemcitabine	simultan zum Endometrium-Ca Ovarial-Ca, das bereits metastasiert war (Peritonealkarzinose und Lymphknotenbefall im Nierenhilus)
6 Zyklen Taxol/Carboplatin	simultan zum Endometrium-Ca Ovarial-Ca

Tabelle 3.9.5.1: Systemtherapie

3.9.6 Rezidive

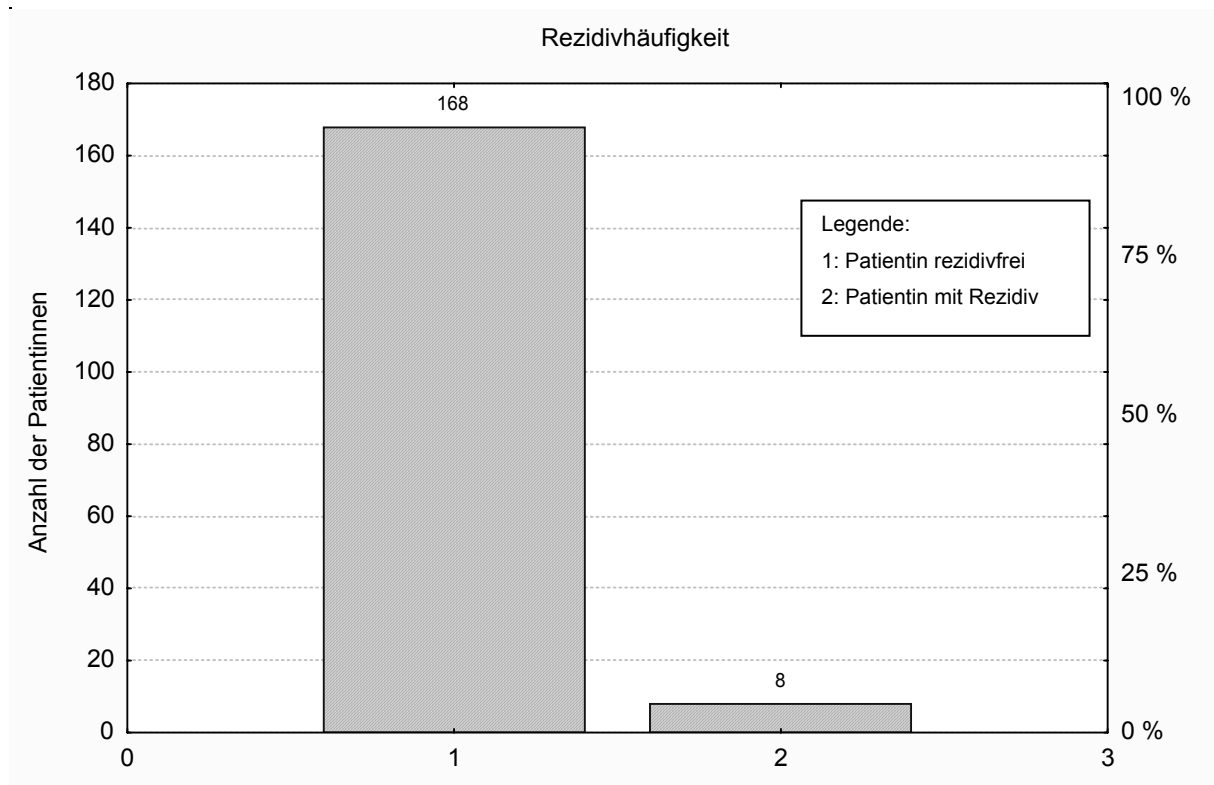


Abbildung 3.21: Rezidivhäufigkeit

Die Zahlen über den Kolumnen stellen die Zahl der betroffenen Patientinnen dar.

Ergebnisse

Nach 48 Monaten Nachbeobachtungszeit betrug die Rezidivrate 94,0 % (95%-Konfidenzintervall: 93,7 % - 94,3 %).

Rückfallfreies Überleben

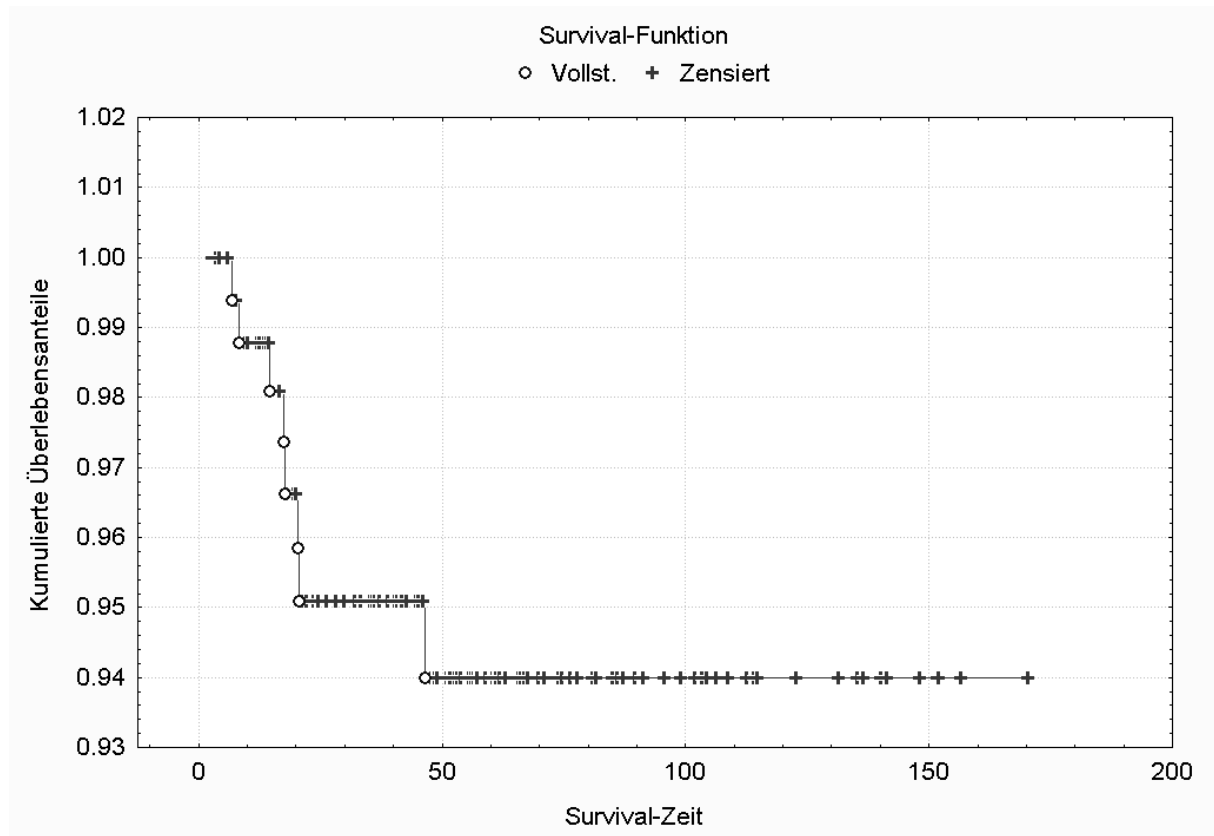


Abbildung 3.22: Rückfallfreies Überleben

8 Patientinnen erlitten ein Rezidiv, die restlichen 168 Patientinnen blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums rückfallfrei. Das rezidivfreie Überleben liegt nach einem Jahr bei 98,8 % (95%-Konfidenzintervall 98,7 % - 98,9 %), nach 3 Jahren liegt es bei 95,1 % (95%-Konfidenzintervall 94,8 % - 95,4 %), nach 5 Jahren liegt es bei 94,0 % (95%-Konfidenzintervall 93,7 % - 94,3 %).

3.9.6.1 Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven

In einer multivariaten Analyse wurden verschiedene Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf das Auftreten von Rezidiven untersucht. In der Risikogruppe „geringes Risiko“ nach Kucera traten keine Rezidive auf, deshalb erfolgte eine Gruppierung mit

Ergebnisse

der Risikogruppe „mittleres Risiko“ nach Kucera. Diese Patientinnen wurden mit der Risikogruppe „höheres Risiko“ nach Kucera verglichen. Endpunkt der Analyse war das Auftreten von Rezidiven. Es wurden nur die Patientinnen analysiert, die eine AL-Therapie erhalten hatten (n=167), da nur in dieser Gruppe Rezidive auftraten.

Untersuchter Faktor	Cox-Regressions-Analyse
Alter (als kontinuierliche Variable)	kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven
Untersuchter Faktor	Log-rank-Test
Lymphknotendissektion/ keine Lymphknotendissektion	kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven
mehr als 10 Lymphknoten entfernt/ <10 oder keine Lymphknoten entfernt	kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven
klarzellige oder adenosquamöse Histologie/ andere Histologie	kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven
Grading G1 und G2/ G3	kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven

Tabelle 3.9.6.1: Multivariate Analyse zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven

Einfluss der Lymphknotendisektion auf das Auftreten von Rezidiven

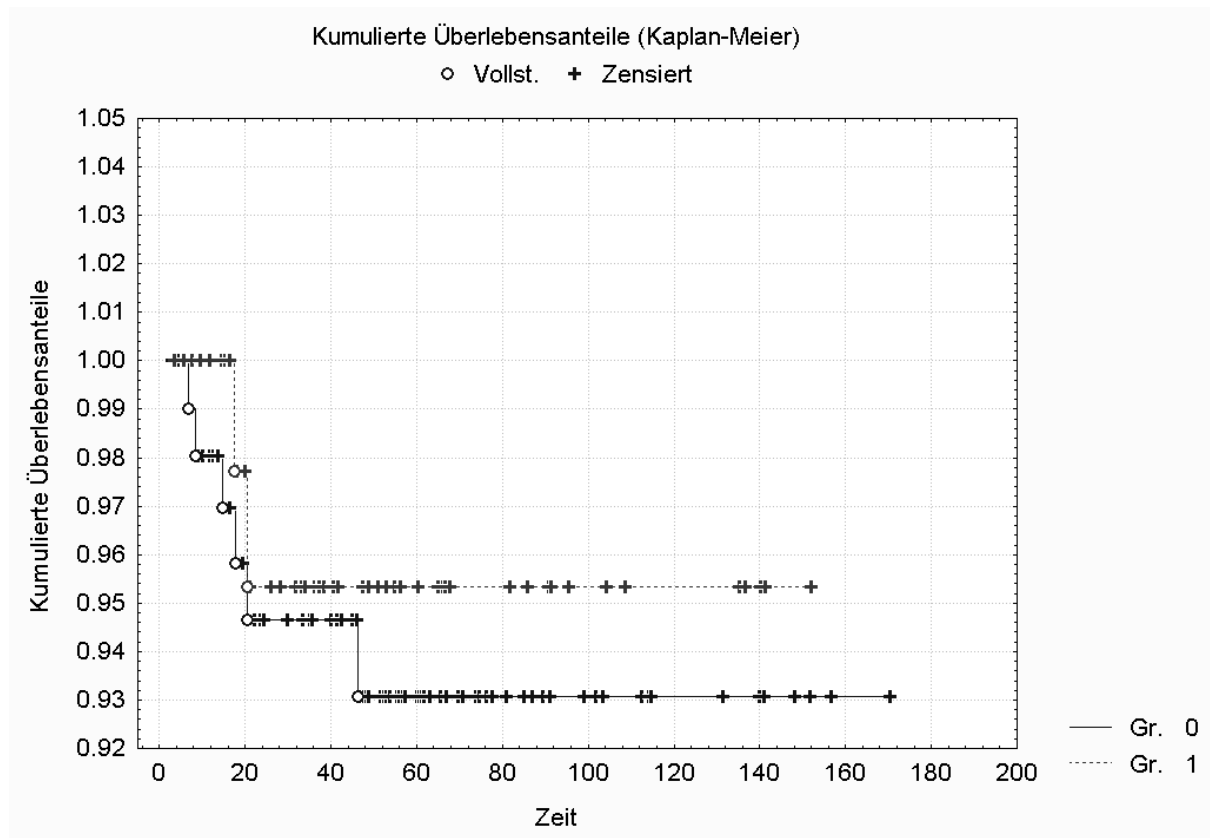


Abbildung 3.23: Einfluss der Lymphknotendisektion auf das Auftreten von Rezidiven

Untersucht wurde der Faktor Lymphknotendisektion im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven. Patientinnen, die keine Lymphknotendisektion (Gruppe 0, n=112) erhalten hatten, wurden denen, die eine Lymphknotendisektion (Gruppe 1, n=55) erhalten hatten, gegenübergestellt. Betrachtet wurden nur die Patientinnen, die eine AL-Therapie erhalten hatten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

Einfluss der Lymphknotendisektion (> 10 Lymphknoten entnommen) auf das Auftreten von Rezidiven

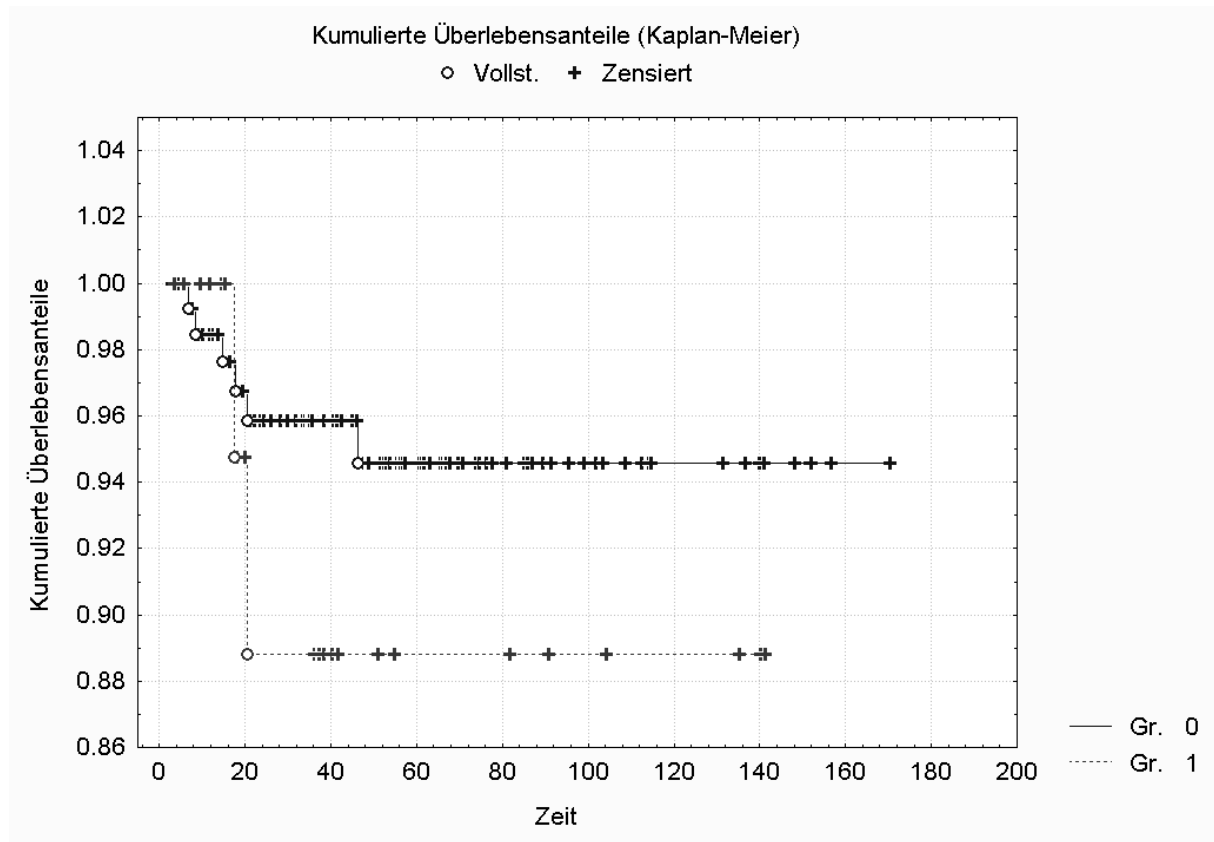


Abbildung 3.24: Einfluss der Lymphknotendisektion (> 10 LK entnommen) auf das Auftreten von Rezidiven

Untersucht wurde der Faktor Lymphknotendisektion im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven. Patientinnen, die eine Lymphknotendisektion mit mehr als 10 entnommenen Lymphknoten erhalten hatten (Gruppe 0, n=26), wurden denen, die keine Lymphknotendisektion oder eine Dissektion mit weniger als 10 entnommenen Lymphknoten erhalten hatten (Gruppe 1, n=141), gegenübergestellt. Betrachtet wurden nur die Patientinnen, die eine AL-Therapie erhalten hatten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

Einfluss der Histologie auf das Auftreten von Rezidiven

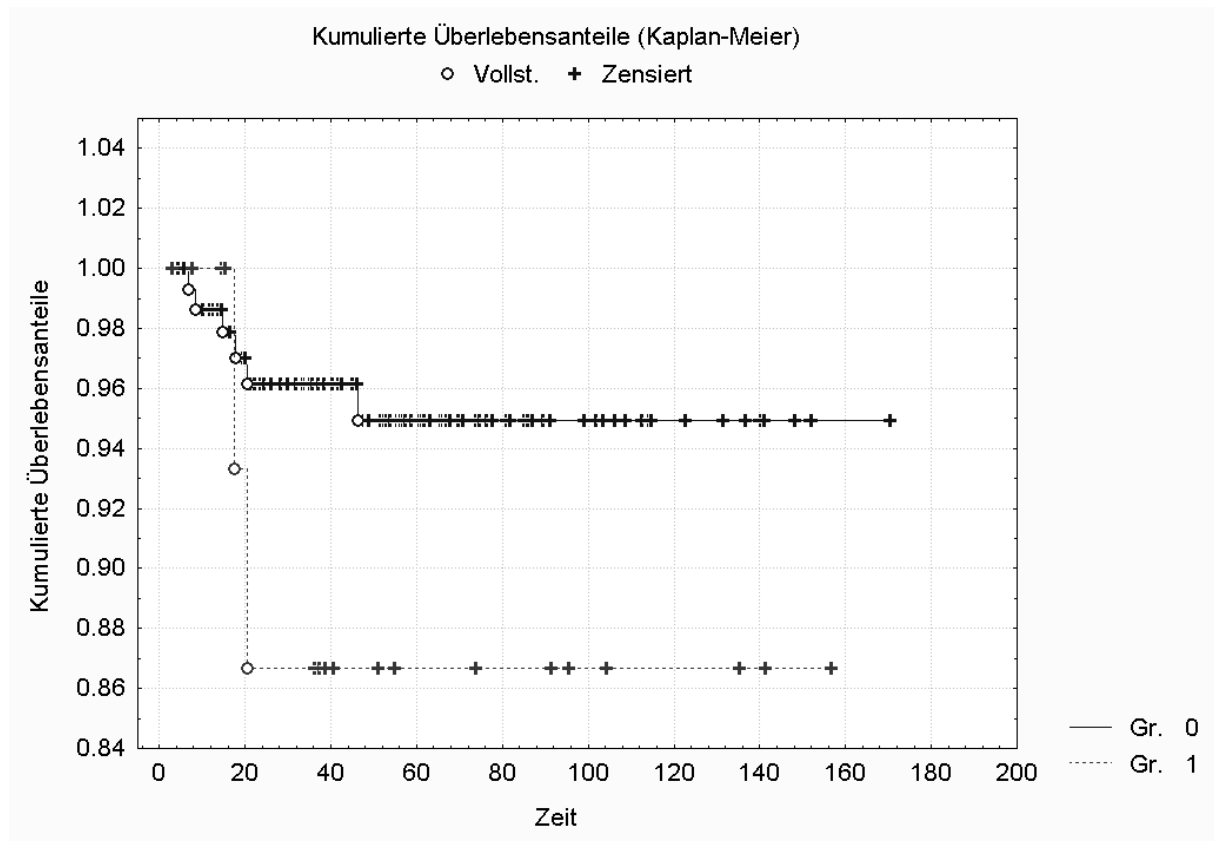


Abbildung 3.25: Einfluss der Histologie auf das Auftreten von Rezidiven

Untersucht wurde der Faktor Histologie im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven. Patientinnen, bei denen eine klarzellige oder adenosquamöse Histologie vorlag (Gruppe 1, n=18) wurden denen, bei denen andere Histologietypen vorlagen (Gruppe 0, n=149) gegenübergestellt. Betrachtet wurden nur die Patientinnen, die eine AL-Therapie erhalten hatten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

Einfluss des Gradings auf das Auftreten von Rezidiven

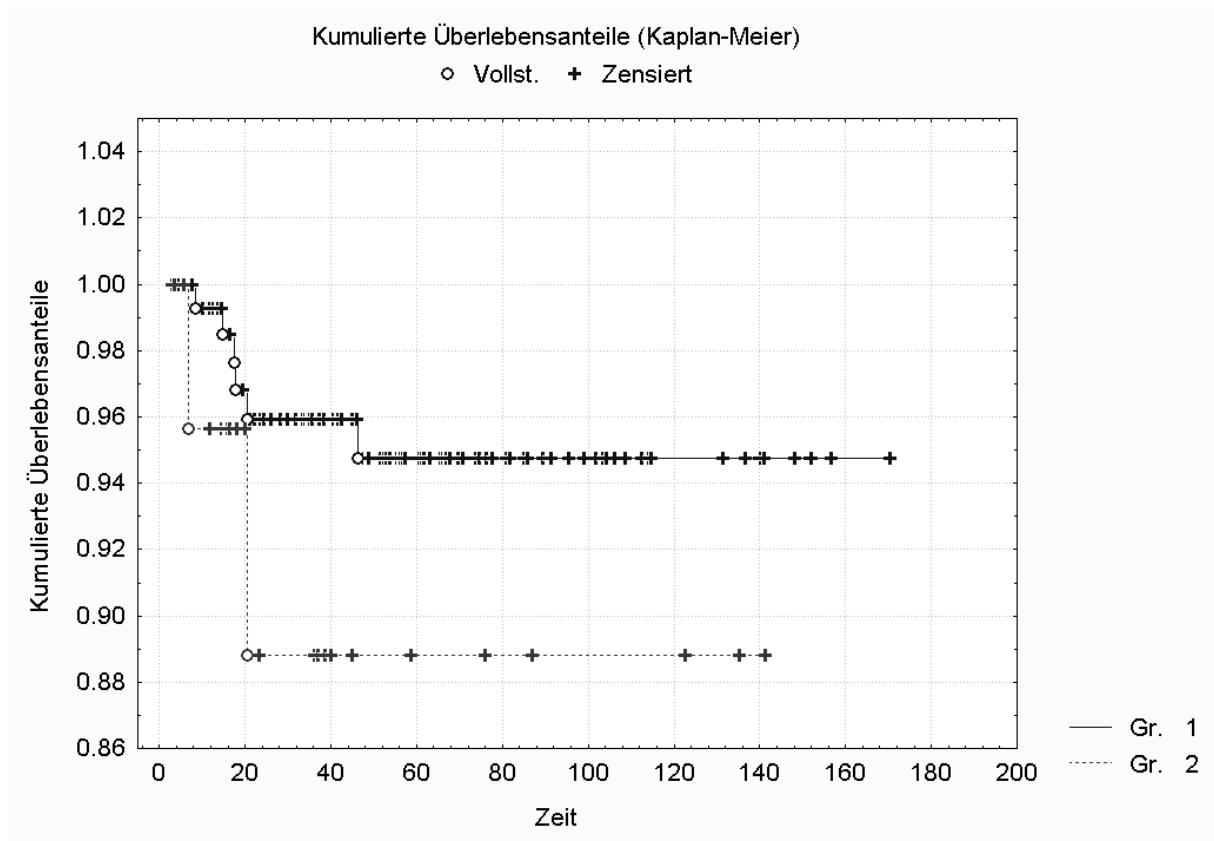


Abbildung 3.26: Einfluss des Gradings auf das Auftreten von Rezidiven

Untersucht wurde der Faktor Grading im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven. Patientinnen, bei denen ein Grading G1 oder G2 vorlag (Gruppe 1, n=148), wurden denen mit Grading G3 (Gruppe 2, n=19) gegenübergestellt. Betrachtet wurden nur die Patientinnen, die eine AL-Therapie erhalten hatten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

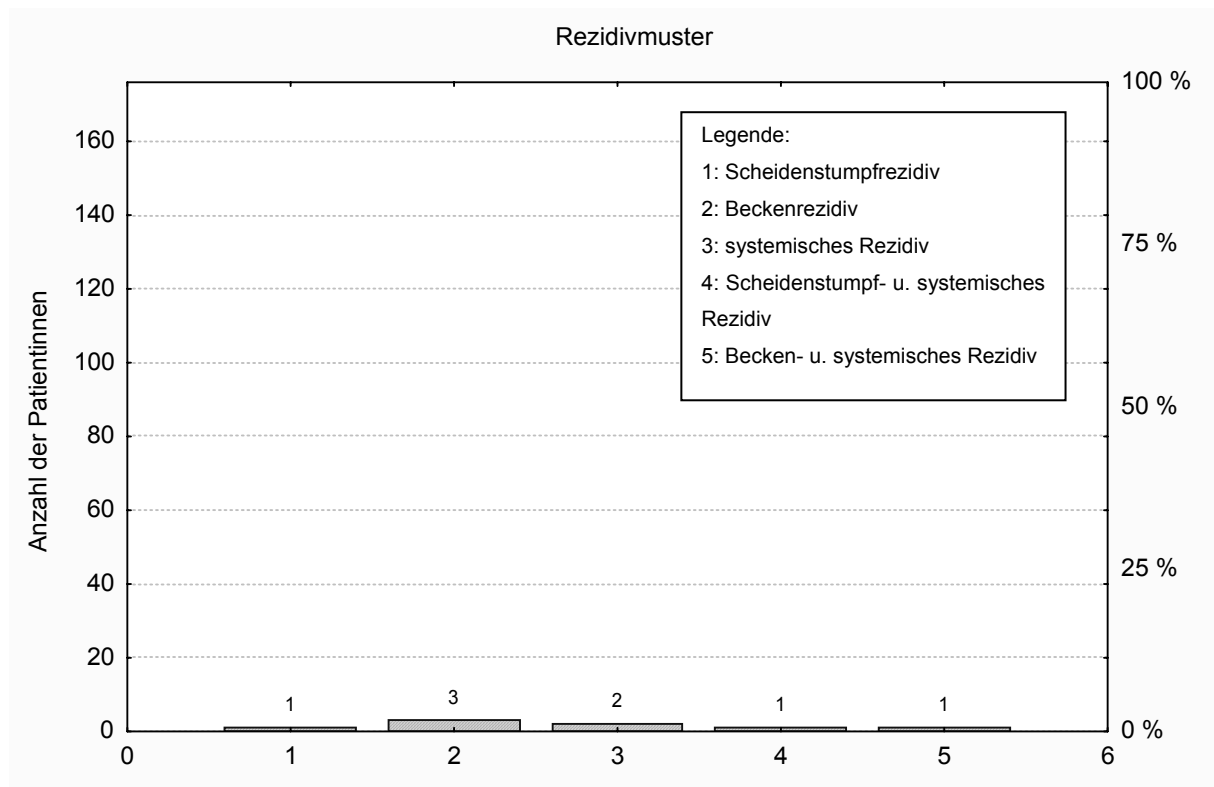


Abbildung 3.27: Rezidivmuster

Insgesamt kam es bei 4 Patientinnen zu lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven und bei 4 Patientinnen zu systemischen Rezidiven. Bei zwei Patientinnen kam es sowohl zu einem lokalen/lokoregionärem Rezidiv als auch zu einem systemischen Rezidiv (Gruppe 4 und 5 im obigen Diagramm). Diese beiden Patientinnen wurden im Laufe der weiteren Auswertung der Gruppe „systemisches Rezidiv“ zugeordnet.

Mittels Log-rank-Test wurde der Zeitpunkt des Auftretens lokaler oder lokoregionärer Rezidive dem Zeitpunkt des Auftretens systemische Rezidive gegenübergestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Ergebnisse

Genauere Informationen zu den einzelnen Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, enthält die folgende Tabelle:

Patientin 1

Patientenalter	83,6 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G3
Histologie	adenopapillär
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera [25]	mittleres Risiko (4 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	7 Monate
Rezidivmuster	Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken, Durchmesser bis zu 6 cm
Rezidivtherapie	Keine
Outcome	Patientin verstirbt 3 Monate nach Rezidiv-Diagnosestellung

Patientin 2

Patientenalter	68,5 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G2
Histologie	Adeno-Ca
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	mittleres Risiko (4 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	15 Monate
Rezidivmuster	6,5 x 4 x 5 cm große Raumforderung rechte Beckenwand, Peritonealkarzinose
Rezidivtherapie	keine
Outcome	Patientin verstirbt einen Monat nach Rezidivdiagnose

Ergebnisse

Patientin 3

Patientenalter	67,7 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G2
Histologie	klarzellig
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	höheres Risiko (8 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	20 Monate
Rezidivmuster	Beckenlymphknotenmetastasen
Rezidivtherapie	keine
Outcome	Patientin verstirbt 2 Wochen nach Rezidivdiagnose

Patientin 4

Patientenalter	74,2 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G2
Histologie	Adenoakanthom
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	mittleres Risiko (4 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	46 Monate
Rezidivmuster	Fernmetastasen
Rezidivtherapie	keine Angaben
Outcome	letzte Information Lebendstatus der Patientin (20 Monate nach Auftreten des Rezidivs): lebt

Patientin 5

Patientenalter	77,2 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G1
Histologie	Adeno-Ca
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	mittleres Risiko (3 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	8 Monate

Ergebnisse

Rezidivmuster	Peritonealkarzinose
Rezidivtherapie	keine
Outcome	Patientin verstirbt einen Monat nach Rezidivdiagnose

Patientin 6

Patientenalter	59,9 Jahre
Initialer T-Status	pT1b pN0 M0
Grading	G3
Histologie	adenopapillär
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	höheres Risiko (5 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	21 Monate
Rezidivmuster	Lokalrezidiv an der Vagina, Lebermetastasen, Peritonealkarzinose, vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, zystischer Prozess in der Linken Ovarialloge
Rezidivtherapie	Taxol/Carboplatin
Outcome	Letzte Information über Lebendstatus der Patientin (4 Monate nach Auftreten des Rezidives): lebt

Patientin 7

Patientenalter	61,0 Jahre
Initialer T-Status	pT1b cN0 M0
Grading	G2
Histologie	Adeno-Ca
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	mittleres Risiko (4 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	18 Monate
Rezidivmuster	Scheidenstumpfrezidiv
Rezidivtherapie	10 Zyklen PEC Chemotherapie innerhalb von 9 Monaten
Outcome	letzte Information über Lebendstatus der Patientin (10, 7 Jahre nach Rezidivdiagnose): lebt

Ergebnisse

Patientin 8

Patientenalter	66,0 Jahre
Initialer T-Status	pT1b pN0 M0
Grading	G2
Histologie	klarzellig
Histopathologischer Risiko-Score nach Kucera	höheres Risiko (7 Punkte)
Bestrahlungsart	AL
Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des Rezidivs	18 Monate
Rezidivmuster	4 paraaortale Lymphknoten, max. Durchmesser 4,4 cm. R2-Resektion
Rezidivtherapie	RT-Box-Bestrahlung bis 50,4 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche); Boosterung bis 3,6 Gy mit 2 x 1,8 Gy
Outcome	letzte Information über Lebendstatus der Patientin (5 Monate nach Rezidivdiagnose): lebt

Tabelle 3.9.6.2: Details zu Rezidiv-Fällen

3.9.7 Risikoprofil

Das gesamte Patientenkollektiv wurde nach dem Histopathologischen Risikoscore nach Kucera [25] (siehe auch Tabelle 1.5.1.1) beurteilt. 4 Patientinnen fielen in die Kategorie „geringes Risiko“, 120 Patientinnen in die Kategorie „mittleres Risiko“ und 52 Patientinnen in die Kategorie „höheres Risiko“. In der Gruppe „geringes Risiko“ traten keine Rezidive auf, in der Gruppe „mittleres Risiko“ sowie in der Gruppe „höheres Risiko“ traten nach der Strahlentherapie bei jeweils 4 Patientinnen Rezidive auf. Alle Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, waren mittels Afterloading-Verfahren bestrahlt worden.

Sowohl in der Gruppe „mittleres Risiko“ als auch in der Gruppe „höheres Risiko“ (nach Kucera [25]) traten bei jeweils 2 Patientinnen lokale bzw. locoregionäre Rezidive auf.

In der Gruppe „mittleres Risiko“ nach Kucera trat bei einer Patientin ein systemisches Rezidiv auf, in der Gruppe „höheres Risiko“ nach Kucera traten bei drei Patientinnen systemische Rezidive auf.

Eine Patientin mit systemischem Rezidiv wies in ihrer Vorgeschichte ein Aderhautmelanom auf, alle anderen waren bis zum Auftreten des Endometriumkarzinoms von keiner malignen Erkrankung betroffen gewesen.

3.9.7.1 Beeinflussende Faktoren

Alter > 60 Jahre als Risikofaktor

Sieben von acht an einem Rezidiv erkrankten Patientinnen waren bei Primärdiagnose des Endometriumkarzinoms über 60 Jahre alt, eine Patientin war 59,9 Jahre alt.

3.10 Verlauf

Der Lebendstatus der Patientinnen wurde jeweils anhand der letzten Nachsorgedaten bestimmt bzw. einer dem Tumorzentrum vorliegenden Tabelle entnommen, die dort anhand von Daten der jeweiligen Standesämter erstellt wurde.

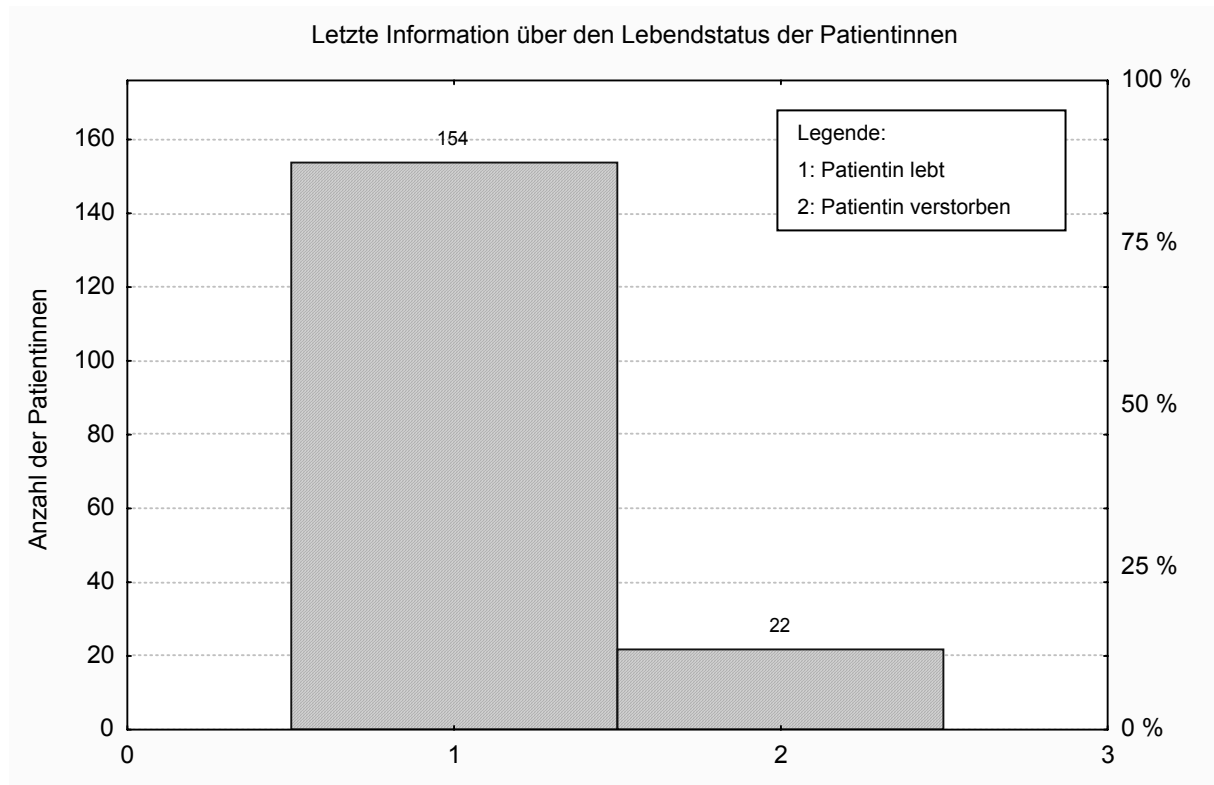


Abbildung 3.28: Letzte Information über den Lebendstatus der Patientinnen

Gesamtüberleben

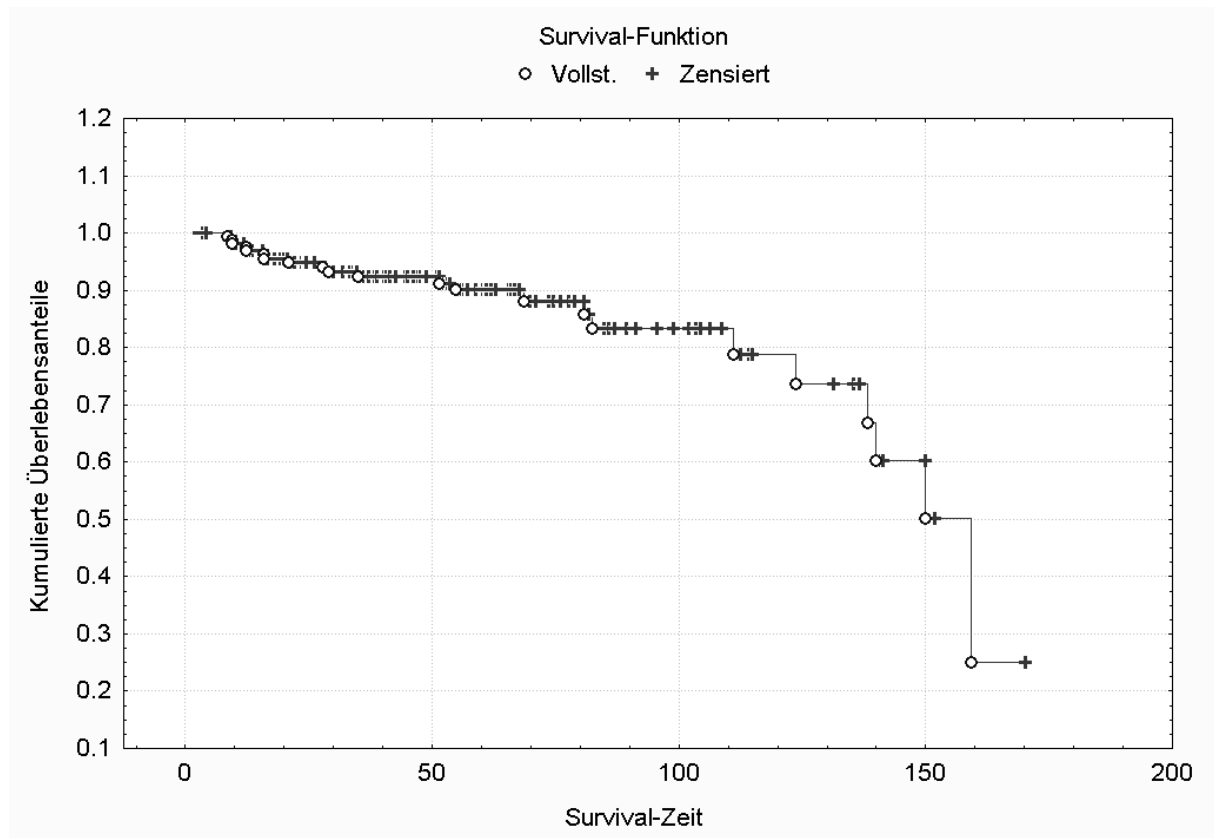


Abbildung 3.29: Gesamtüberleben

22 Patientinnen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die 1-Jahres-Überlebensrate bezüglich des Gesamtüberlebens beträgt 98,2 % (95%-Konfidenzintervall 98,1 % - 98,4 %), die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 92,4 % (95%-Konfidenzintervall 92,1 % - 92,7 %) und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 90,1 % (95%-Konfidenzintervall 89,7 % - 90,5 %).

Tumorspezifisches Überleben

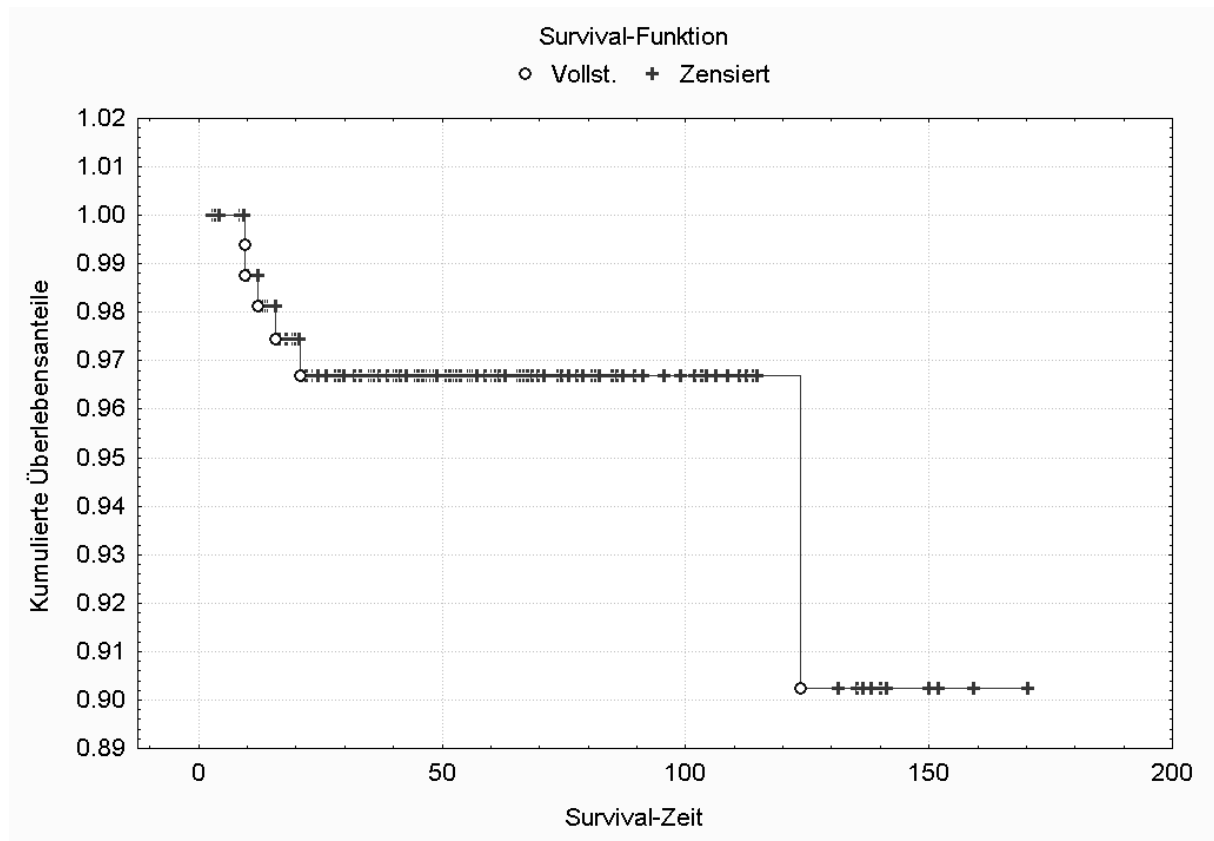


Abbildung 3.30: Tumorspezifisches Überleben

6 der 22 innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patientinnen sind tumorbedingt verstorben.

Die 1-Jahres-Überlebensrate bezüglich des tumorspezifischen Überlebens liegt bei 98,9 % (95%-Konfidenzintervall 98,7 % - 98,9 %), die 3-Jahres-Überlebensrate und die 5-Jahres-Überlebensrate liegen jeweils bei 96,7 % (95%-Konfidenzintervall 96,5 % - 96,9 %).

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 176 Patientinnen ausgewertet, die an Corpus-Karzinom erkrankt waren und die in den Jahren 1990-2004 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Tübingen adjuvant bestrahlt wurden. Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die sich im FIGO-Stadium IA bzw. IB befanden und bei denen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorlag: Alter > 60 Jahre, klarzellige oder serös-papilläre Histologie, Grading G3, Lymphangiosis carcinomatosa. Durch diese Vorauswahl erklärt sich auch teilweise die Altersverteilung im Patientenkollektiv. Das mediane Alter lag bei 68,2 Jahren. 93,8 % der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 60 Jahre alt. Die myometrane Infiltrationstiefe reicht von 0-49,9 %. Dies korreliert ebenfalls mit der Vorauswahl des Patientenkollektivs, welche nur Patientinnen im FIGO-Stadium IA (keine myometrane Infiltration) und IB (Myometriumsinfiltration < 50 %) [20] zuließ. Laut Wallwiener et al. liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 50 % myometraner Infiltration bei 70-80 % [21]. Im FIGO Annual Report von 1998 [15] wird die 5-Jahres-Überlebensrate im FIGO-Stadium IA-C mit 81-90 % beziffert. Im vorliegenden Patientenkollektiv lag sie bei 90,1 %. Der am häufigsten vorliegende Histologietyp war das Adenokarzinom mit 126 betroffenen Patientinnen (63,3 %). Dies deckt sich mit Daten aus der Literatur, in der in 60-80 % der Fälle das Vorliegen eines Adenokarzinoms beschrieben wird [15,49]. Obwohl ein Auswahlkriterium der Vorauswahl die Histologietypen „serös-papillär“ und „klarzellig“ waren, finden sich nur 15 Patientinnen (8,5 %) mit dem Histologietyp „klarzellig“ im Patientenkollektiv. Dies ist ein Hinweis darauf, dass dieser Histologietyp eher selten auftritt; bei Rose et al. liegt der Anteil klarzelliger Histologien bei 6 % [2].

Die Daten wurden den Patientenakten entnommen. Weitere Informationen stammen vom Tumorzentrum in Tübingen. Die nachbehandelnden Ärzte wurden mittels Fragebogen nach Auftreten von chronischen Nebenwirkungen der Bestrahlung, Rezidiven und dem jeweiligen Rezidivmuster befragt. Weiterhin wurden das Todesdatum und die Todesursache erfragt. Interessant hierbei war, ob der Tod im Zusammenhang mit der Krebserkrankung bzw. dem Rezidiv zu sehen war.

4.2 Rezidive

4.2.1 Rezidivhäufigkeit

Die Rezidivrate lag im beobachteten Patientenkollektiv am Ende der Nachbeobachtungszeit bei 6,0 %. Moss et al. berichten über eine Rezidivrate von 11,8 % [47], Micke et al. geben eine Rezidivrate von 5,9 % an [38], und Sorbe et al. beschreiben eine Rezidivrate von 3,7 % [50]. Das hier beobachtete Patientenkollektiv reiht sich also im mittleren Bereich der verschiedenen hier aufgeführten Rezidivraten ein.

4.2.2 Rezidivmuster

Die lokalen und lokoregionären Rezidive traten alle im Median 18 Monate (Spannweite 7-20 Monate) nach Strahlentherapie auf. Dies deckt sich mit Aussagen in der Literatur; das Auftreten lokaler und lokoregionärer Rezidive wird hier in 70-80 % der Fälle in den ersten zwei bis drei Jahren nach Primärtherapie beschrieben [24]. Die systemischen Rezidive traten ebenfalls im Median 18 Monate (Spannweite 8-46 Monate) nach Strahlentherapie auf. Mittels Log-rank-Test wurde nachgewiesen, dass zwischen den beiden Rezidivgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens von Rezidiven besteht. Zwei der an einem lokoregionären Rezidiv erkrankten Patientinnen verstarben im Median 1,8 Monate nach Auftreten des Rezidives tumorbedingt. Zwei der an einem systemischen Rezidiv erkrankten Patientinnen verstarben im Median einen Monat nach Auftreten des Rezidives tumorbedingt. Micke et al. beobachteten bei Patientinnen mit lokalem Rezidiv ein tumorbedingtes Versterben im Median 2,3 Monate nach dem lokalen Rezidivereignis, und bei einer Patientin mit systemischem Rezidiv nach 23,3 Monaten [38]. Bedingt durch die geringe Zahl von Rezidiven im hier vorliegenden Patientenkollektiv und auch durch die relativ geringe Größe der Studienpopulation allgemein ist es jedoch schwierig, vergleichende Aussagen bezüglich des Überlebens zu machen.

Wie auch bei Creutzberg et al. beschrieben [8], treten in der vorliegenden Studie fast alle Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Ersterkrankung auf. Die Nachsorge sollte also innerhalb dieser Zeitdauer besonders engmaschig erfolgen. Laut Wallwiener et al. sollte die Nachsorge in den ersten drei Jahren alle drei Monate erfolgen [21]. Die dazu vorgesehene klinische Untersuchung mit Beurteilung des

Vaginalabschlusses und Austasten der Beckenwand scheint bei Betrachtung der relativ geringen Anzahl von Rezidiven ausreichend zu sein. Weitergehende bildgebende Untersuchungen zum Nachweis systemischer Rezidive erscheinen vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz dieser Rezidive nicht sinnvoll.

Bei nur zwei der acht an einem Rezidiv erkrankten Patientinnen wurde intraoperativ eine Lymphknotendisektion durchgeführt. Laut Creutzberg et al. [8] sollte die Lymphknotendisektion im Stadium FIGO IA und IB nicht standardmäßig durchgeführt werden, da sie mit erhöhtem Risiko beispielsweise für Infektionen, Thrombosen oder Beinödemen einhergeht. Bei Patientinnen mit Risikofaktoren jedoch sollte die Durchführung einer Lymphknotendisektion zur Verringerung des Risikos von Lymphknotenmetastasen durchaus in Erwägung gezogen werden. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie könnten als Hinweis gedeutet werden, dass bei Patientinnen mit Risikofaktoren standardmäßig eine Lymphknotendisektion erfolgen sollte, um das Rezidivrisiko zu senken.

Die an einem Rezidiv erkrankten Patientinnen hatten alle eine AL-Therapie erhalten. Es bleibt die Frage offen, ob die Rezidive unter einer intensiveren Strahlentherapie (externe Beckenbestrahlung oder kombinierte Strahlentherapie) ausgeblieben wären. Eine andere Option wäre, wie bereits weiter oben erwähnt, eine intraoperative Lymphknotendisektion durchzuführen, um das Rezidivrisiko gering zu halten und gleichzeitig die möglichen Nebenwirkungen einer intensiveren Strahlentherapie zu vermeiden.

Die Beobachtung, dass in unserem Patientenkollektiv ein tumorbedingter Todesfall bei lokoregionärem Rezidiv auftrat unterstreicht die klinische Bedeutung des Lokalrezidivs für den möglichen weiteren Krankheitsverlauf. Auch wenn bisher kein Überlebensvorteil für die adjuvante Strahlentherapie beim Corpus-Ca nachgewiesen werden konnte, ist doch die Vermeidung eines Lokalrezidivs ein wichtiges therapeutisches Ziel, da hiermit Morbidität und Mortalität assoziiert sein können.

4.3 High-risk-Klassifikation

In die vorliegende Studie wurden nur Patientinnen aufgenommen, die der so genannten high-risk-Gruppe angehören, d.h. also, es musste mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- Alter der Patientin über 60 Jahre [37,38,51]
- Tumorzellgrading G3 [28,33,37,38]
- klarzellige Histologie [17,37,38]
- Lymphangiosis carcinomatosa

165 Patientinnen (93,8 %) waren über 60 Jahre alt, das Grading G3 trat bei 26 Patientinnen (14,8 %) auf, bei 15 Patientinnen (8,5 %) lag eine klarzellige Histologie vor, und bei 2 Patientinnen (1,1 %) wurde über eine Lymphangiosis carcinomatosa berichtet. Es wurde erst in den späteren Jahren üblich, eine Lymphangiosis carcinomatosa im Histologiebericht zu erwähnen, da der prognostische Wert dieses histologischen Faktors erst später deutlich wurde. Somit lässt sich vielleicht zum Teil das geringe Auftreten einer solchen erklären. Die verschiedenen Risikofaktoren traten teilweise auch in Kombination miteinander auf.

Ein weiterer Risikofaktor ist immer auch die myometrane Infiltrationstiefe [8,16,17,33,36]. In der vorliegenden Studie wurden aber nur Patientinnen berücksichtigt, deren myometrane Infiltrationstiefe bei < 50 % lag (FIGO-Stadium IA und IB). Somit fällt die Hochrisikogruppe bezüglich dieses prognostischen Faktors (Invasionstiefe \geq 50 %) nicht in das Patientenkollektiv. Auch eine positive Peritonealzytologie [37,38] zählt als Risikofaktor. Dieser Faktor diente in der vorliegenden Studie jedoch nicht als Einschlusskriterium für die high-risk-Gruppe. Bei 78 Patientinnen (44,3 %) wurde intraoperativ eine Peritonealzytologie entnommen. Der Befund war in 38 (48,7 %) Fällen negativ, in 40 Fällen (51,3 %) war der Befund unbekannt. Durch die hohe Anzahl unbekannter Fälle und die recht geringe Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Peritonealzytologie entnommen wurde, ist es schwierig, eine Aussage bezüglich der Peritonealzytologie zu machen.

4.3.1 Einfluss von Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven

Verschiedene Risikofaktoren wurden auf ihren Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven hin untersucht. Mit einer Cox-Regressions-Analyse wurde der Risikofaktor Alter >60 Jahre als kontinuierliche Variable untersucht. Fehlende Lymphknotendissektion allgemein, Lymphknotendissektion mit weniger als 10 entnommenen Lymphknoten, Vorliegen einer Risikohistologie (klarzellig oder adenosquamös) oder Vorliegen eines G3-Tumors wurden mittels Log-rank-Test auf ihren Einfluss hin untersucht. Es konnte aber in keinem der Fälle ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven bei Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren nachgewiesen werden. Es lagen insgesamt nur sehr wenige Rezidivereignisse vor, dennoch lässt sich beim Betrachten der Kurven eventuell ein gewisser Trend dahingehend erkennen, dass bei Patientinnen, die eine Lymphknotendissektion erhielten, weniger Rezidive auftraten als bei den Patientinnen, bei denen keine Lymphknotendissektion vorgenommen wurde.

4.4 Risikoprofil

Die Risikoklassifikation des Patientenkollektivs nach Kucera [25] ergab folgendes: Nur 4 Patientinnen (2,3 %) wurden in die Kategorie „geringes Risiko“ eingestuft. Dies hat mit der Vorauswahl des Patientenkollektivs zu tun; es wurden nur Patientinnen mit Risikofaktoren in die Studie aufgenommen. Diese Patientinnen wurden alle nach der Afterloading-Methode bestrahlt, keine von ihnen erlitt ein Rezidiv.

120 Patientinnen fielen in die Kategorie „mittleres Risiko“. Davon wurden 119 Patientinnen (99,2 %) nach der Afterloading-Methode und eine Patientin (0,8 %) mit einer Kombination aus beiden Bestrahlungsarten bestrahlt. In der Gruppe „mittleres Risiko“ traten nach AL-Bestrahlung bei 5 Patientinnen (4,2 %) Rezidive (1 lokales, 1 lokoregionäres und 3 systemische) auf.

In die Kategorie „höheres Risiko“ wurden 52 Patientinnen eingestuft. 44 Patientinnen (84,6 %) wurden nach der Afterloading-Methode, 6 Patientinnen (11,5 %) extern am Becken und 2 Patientinnen (3,9 %) mit einer Kombination beider Bestrahlungsarten bestrahlt. Es traten bei 3 Patientinnen (5,8 %) Rezidive nach AL-Bestrahlung auf (2 lokoregionäre, 1 systemisches).

Prozentual betrachtet kam es bei 4,2 % der Patientinnen aus der Kategorie „mittleres Risiko“, und bei 5,8 % der Patientinnen aus der Kategorie „höheres Risiko“ zu

Rezidiven. Somit kann man sagen, dass in der Kategorie „höheres Risiko“ prozentual gesehen mehr Rezidive auftraten als in der Gruppe „mittleres Risiko“, was wiederum die Gültigkeit des Risiko-Scores nach Kucera bestätigen würde. Der Unterschied ist jedoch nur gering, was auf die Patientenselektion unseres Kollektivs zurückzuführen sein könnte. Aufgrund der geringen Rezidivzahl ist diese Beobachtung jedoch nur bedingt aussagekräftig.

4.5 Grading

Bei 44 Patientinnen (25,0 %) lagen gut differenzierte Tumorzellen (Grading G1), bei 106 Patientinnen (60,2 %) lagen mäßig differenzierte Tumorzellen (Grading G2) und bei 26 Patientinnen (14,8 %) schlecht differenzierte Tumorzellen (Grading G3) vor. 5-Jahres-Überlebensrate (FIGO-Stadium I-IV) bzgl. dem Tumorzellgrading laut Wallwiener et al. [21]:

G1	90 %
G2	50-70 %
G3	20-40 %

In der vorliegenden Studie lag die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei:

G1	97,6 %
G2	96,6 %
G3	95,8 %

Das Outcome der Patientinnen war also besser als das in der Literatur beschriebene, was zunächst daran liegt, dass in der Studie von Wallwiener et al. die FIGO-Stadien I-IV ausgewertet wurden, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, die nur die FIGO-Stadien IA und IB behandelt. Außerdem könnten noch andere den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren am tatsächlichen Krankheitsverlauf mitgewirkt haben. Ungünstig auf die Prognose wirken sich laut Wallwiener et al. [21] Lymphknotenbefall, Gefäßeinbrüche, Tumorzellen in der Spülflüssigkeit oder Vorliegen einer klarzelligen, serös-papillären oder adenosquamösen Histologie aus. Durch die Vorauswahl des Patientenkollektivs liegt bei keiner der Patientinnen ein Lymphknotenbefall vor. Eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde nur in bei zwei

Patientinnen (1,1 %) beobachtet. Eine positive Peritonealzytologie wurde bei keiner Patientin beschrieben (zu 48,7 % lag ein negatives Ergebnis vor, zu 51,3 % war der Befund unbekannt). Nur bei 5 Patientinnen (2,8 %) wurde eine adenosquamöse Histologie und bei 15 Patientinnen (8,5 %) eine klarzellige Histologie beschrieben. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die ungünstigen Prognosefaktoren im vorliegenden Patientenkollektiv selten auftraten. Diese Tatsache könnte ein Hinweis auf die Ursache des besseren Outcomes der Patientinnen in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Zahlen in der Literatur sein.

4.6 Begleiterkrankungen

Die Erkrankungen arterielle Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus treten auffallend oft in Assoziation mit einem Corpus-Karzinom auf. Sie werden als Risikofaktor, an Corpus-Karzinom zu erkranken, angesehen [16]. Bei 79 Patientinnen (44,9 %) lag mindestens eine der drei Erkrankungen vor, oft traten sie auch in Kombination auf.

Die Verteilung der einzelnen Erkrankungen:

arterielle Hypertonie	65 Patientinnen (36,9 %)
Adipositas	36 Patientinnen (20,5 %)
Diabetes mellitus	31 Patientinnen (17,6 %)

4.7 Auftreten von Zweittumoren

Insgesamt waren 27 Patientinnen (15,3 %) von Zweittumoren betroffen. Am häufigsten war das Mammakarzinom. 13 Patientinnen (7,4 %) waren vor bzw. nach Auftreten des Korpuskarzinoms am Mammakarzinom erkrankt. Eine Therapiemethode bei Mammakarzinom ist die Gabe von Antiöstrogenen wie Tamoxifen oder Aromatasehemmern zur adjuvanten Behandlung. Dadurch kann das Entstehen von Korpuskarzinomen begünstigt werden [2,7]. Ein weiterer Grund für diese Häufung könnten die gemeinsamen Risikofaktoren der beiden Karzinome, frühe Menarche, späte Menopause und Nulliparität, sein [2].

Außerdem wird der Einfluss östrogenproduzierender Ovarialtumoren als begünstigend für ein Endometriumkarzinom angesehen [2]. Bei 2 Patientinnen lag simultan ein Ovarialkarzinom, bei einer Patientin ein Ovarialteratom vor.

4.8 Staging-Untersuchungen und Stadieneinteilung

Um eine genaue Einordnung zu einem Tumorstadium (in der TNM-Klassifikation oder den FIGO-Stadien) vornehmen zu können, wurden verschiedenen Staging-Untersuchungen bei den Patientinnen durchgeführt. 170 Patientinnen (96,6 %) erhielten eine Röntgenaufnahme des Thorax, 99 Patientinnen (56,3 %) eine CT-Aufnahme des Abdomens oder Beckens und 155 Patientinnen (88,1 %) eine Sonographie des Abdomens. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei 169 Patientinnen (96,0 %) sowohl ein Staging des Thorax als auch des Abdomens durchgeführt wurde. Die daraus resultierende Stadieneinteilung stellt sich wie folgt dar:

TNM-Klassifikation	Anzahl Patientinnen	FIGO-Stadien	Anzahl Patientinnen
pT1a cN0 M0	4 (2,3 %)	FIGO IA	6 (3,4 %)
pT1a pN0 M0	2 (1,1 %)		
pT1b cN0 M0	114 (64,8 %)	FIGO IB	170 (96,6 %)
pT1b pN0 M0	56 (31,8 %)		

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Patientenkollektivs

4.9 Therapie

4.9.1 Operation

Die Operationen erfolgten in den Jahren 1990-2004. Die Rezidivhäufigkeiten waren über diese Jahre gleichmäßig verteilt, sie traten in den Jahren 1993, 1995, 1999, 2000 (2x), 2002 (2x) und 2003 auf. Time-shifts waren also nicht zu erkennen, was aber auch aufgrund der kleinen Anzahl von Rezidiven schwer zu beurteilen ist.

4.9.1.1 Operationsart

Bei 163 Patientinnen (92,6 %) erfolgte eine abdominelle und bei 13 Patientinnen (7,4 %) eine vaginale Hysterektomie, bei 159 Patientinnen (90,3 %) unter Mitnahme einer Scheidenmanschette. Bei 57 Patientinnen (32,4 %) wurde intraoperativ eine Lymphknotendissektion durchgeführt, die jedoch jedes Mal negative Ergebnisse

lieferte. Es wurde immer im Gesunden, also R0 reseziert, was auf das Stadium der Tumoren zurückzuführen sein könnte: FIGO-Stadium IA/IB → Tumorwachstum begrenzt auf Corpus uteri; weniger als 50% des Myometriums sind infiltriert.

Die Operation wurde von der Mehrzahl der Patientinnen gut vertragen, bei 34 Patientinnen (19,3 %) traten postoperative Komplikationen auf. Häufigste Komplikation mit 21 betroffenen Patientinnen (11,9 %) war der Harnwegsinfekt, bei 4 Patientinnen (2,3 %) kam es zu Wundheilungsstörungen. Schwerwiegendere postoperative Komplikationen waren Thrombosen (bei 3 Patientinnen), postoperative hypertone Phasen, Lungenembolie, postoperative Anämie, Blutzuckerentgleisung, Fieber oder Blasenschwäche, die bei jeweils einer Patientin zu beobachten waren.

4.9.2 Bestrahlung

Der Großteil der Patientinnen (94,9 %) erhielt eine intravaginale Afterloading-Therapie, 6 Patientinnen (3,4 %) erhielten eine perkutane Bestrahlung des Beckens mittels der 4-Felder-Box-Technik und 3 Patientinnen (1,7 %) erhielten eine Kombination aus beiden Bestrahlungsarten.

8 Patientinnen (4,7 %) wurden nach der alten Afterloading-Methode (mit einer Pendelquelle) und 159 Patientinnen (93,5 %) nach der neuen Afterloading-Methode (mit einer schrittbewegten Quelle) bestrahlt.

Die Gesamtdosen der verschiedenen Bestrahlungsarten wichen stark voneinander ab. Bei der AL-Bestrahlung betrug der Median der Gesamtdosis 15 Gy (in 5 mm Gewebetiefe), die Spannweite reichte von 13,68-15 Gy (in 5 mm Gewebetiefe). Bei der externen Beckenbestrahlung betrug der Median 50 Gy und die Spannweite reichte von 50-50,4 Gy. Die Patientinnen, die eine Kombination beider Strahlentherapien erhielten, waren noch höheren Strahlendosen ausgesetzt: jeweils 15 Gy (in 5 mm Gewebetiefe) Gesamtdosis der AL-Therapie und 50 Gy Gesamtdosis der externen Beckenbestrahlung.

Diese Unterschiede in den applizierten Strahlendosen könnten die Ursache der Unterschiede im Auftreten der Nebenwirkungen sein. Es wären also unter externer Beckenbestrahlung oder kombinierter Strahlentherapie häufiger Nebenwirkungen oder schwerere Nebenwirkungen als unter AL-Therapie zu erwarten. Hinweis: aufgrund der geringen Patientenzahl mit externer RT ist allerdings von vornherein auch mit einer eingeschränkten Aussagekraft solcher Beobachtungen zu den NW zu rechnen.

4.10 Nebenwirkungen der Bestrahlung

Es waren sowohl akute als auch chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie zu beobachten.

4.10.1 Akute Nebenwirkungen

Es traten folgende Nebenwirkungen auf: Zystitis, Diarrhoe, Dermatitis, Blasenspasmen und Harninkontinenz.

Die Schwere der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde mittels des CTCAE-Scores [48] bestimmt. Es traten nur Nebenwirkungen Grad 1 und Grad 2 nach CTCAE-Score auf. Insgesamt kam es also nur zu milden akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung. Auch Sorbe et al. beschreiben milde akute Nebenwirkungen (nach AL-Therapie) [50]. Hier kam es bei insgesamt 30,9 % der Patientinnen zu akuten Nebenwirkungen, 28,9 % waren Nebenwirkungen Grad 1 und nur 2 % der Nebenwirkungen waren Grad 2 oder höher zuzuordnen. Bei 16,3 % der Patientinnen kam es zu akuten Nebenwirkungen der Blase und bei 19,6 % zu akuten Nebenwirkungen des Darmes. Im hier vorliegenden Patientenkollektiv kam es bei insgesamt 22,7 % der Patientinnen zu akuten Nebenwirkungen, 19,9 % waren Nebenwirkungen Grad 1 und 2,8 % waren Nebenwirkungen Grad 2. Bei 10,2 % der Patientinnen kam es zu akuten Nebenwirkungen der Blase und bei 2,8 % zu akuten Nebenwirkungen des Darmes. Im Gegensatz zu Sorbe et al. überwiegen hier also die Nebenwirkungen der Blase. Es konnten deutliche Unterschiede in der relativen Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter den verschiedenen Bestrahlungsarten beobachtet werden:

4.10.1.1 Zystitis

Auftreten von Zystitis unter AL-Bestrahlung:

Mit 36 betroffenen Patientinnen (21,6 %) war dies die häufigste Nebenwirkung unter AL-Bestrahlung. Bei 34 Patientinnen waren es Nebenwirkungen Grad 1 (asymptomatisch) nach CTCAE-Score, bei 2 Patientinnen Grad 2 (Dysurie und makroskopische Hämaturie).

Auftreten von Zystitis unter externer Becken-Bestrahlung:

2 Patientinnen (33,3 %) litten unter Zystitis.

Auftreten von Zystitis unter Kombination beider Bestrahlungsarten:

Bei 3 Patientinnen (100 %) trat Zystitis als Nebenwirkung der Bestrahlung auf.

4.10.1.2 Diarrhoe

Auftreten von Diarrhoe unter AL-Bestrahlung:

Bei 8 Patientinnen (5,4 %) trat Diarrhoe Grad 1 (<4 x mehr Stuhlgänge als normal / Tag, leicht erhöhte Ausscheidungsmenge), bei einer Patientin (0,6 %) Diarrhoe Grad 2 (4-6 x mehr Stuhlgänge als normal / Tag, leicht erhöhte Ausscheidungsmenge, Flüssigkeitsgaben indiziert) auf.

Auftreten von Diarrhoe unter externer Becken-Bestrahlung:

100 % der Patientinnen waren von Diarrhoe betroffen, davon 33,3 % mit Nebenwirkungen Grad 2.

Auftreten von Diarrhoe unter Kombination beider Bestrahlungsarten:

100 % der Patientinnen waren von Diarrhoe Grad 1 betroffen. Auch in der Literatur wird Diarrhoe als häufigste akute Nebenwirkung der kombinierten Strahlentherapie genannt: bei Micke et al. [38] kam es bei insgesamt 52,2 % zu akuten Nebenwirkungen des Darmes; bei 32,2 % traten Nebenwirkungen Grad 1, bei 13,6 % Nebenwirkungen Grad 2 und bei 1,7 % Nebenwirkungen Grad 3 auf.

4.10.1.3 Dermatitis

Auftreten von Dermatitis unter externer Becken-Bestrahlung:

Bei 4 Patientinnen (66,7 %) trat eine Dermatitis auf.

Auftreten von Dermatitis unter Kombination beider Bestrahlungsarten:

Es waren 3 Patientinnen (100 %) von Dermatitis betroffen.

4.10.1.4 Blasenspasmen und Harninkontinenz

Blasenspasmen traten bei 2 Patientinnen (1,2 %) unter AL-Bestrahlung und bei einer Patientin (16,7 %) unter externer Beckenbestrahlung auf.

Harninkontinenz trat bei 2 Patientinnen (1,2 %) unter AL-Bestrahlung und bei einer Patientin (33,3 %) unter der kombinierten Strahlentherapie auf.

4.10.1.5 Zusammenfassung

Abschließend lässt sich sagen, dass bezüglich des gesamten Patientenkollektivs akute Nebenwirkungen der Bestrahlung eher selten und nur in geringer Ausprägung (Grad 1-2 nach CTCAE-Score) auftraten. Unter AL-Bestrahlung traten akute Nebenwirkungen relativ betrachtet erwartungsgemäß seltener auf als unter den anderen Bestrahlungsarten.

Unter AL-Bestrahlung traten vor allem Nebenwirkungen an der Blase auf, unter externer Beckenbestrahlung war Diarrhoe als Nebenwirkung vorherrschend (100 % der Patientinnen waren von Diarrhoe betroffen, 33,3 % davon mit Nebenwirkungen Grad 2). Unter der kombinierten Strahlentherapie litten 100 % unter Zystitis, Diarrhoe und Dermatitis. Vor allem das größere Bestrahlungsfeld (mit AL werden nur geringe Volumina des Enddarmes von der Bestrahlung belastet, bei der perkutanen RT werden regelhaft große Abschnitte des Rektums, des Kolons und teilweise des Dünndarmes mit erfasst) sowie die höhere Strahlenbelastung und der längere Bestrahlungszeitraum unter externer Beckenbestrahlung und Kombinationstherapie scheinen deutliche Auswirkungen auf vermehrtes und verstärktes Auftreten von akuten Nebenwirkungen zu haben.

4.10.2 Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Es traten chronische Nebenwirkungen an Darm und Blase sowie Fibrose und Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut auf.

Häufigste Nebenwirkung waren Nebenwirkungen der Blase. Insgesamt 18 Patientinnen (10,2 %) waren davon betroffen. Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut traten bei 13 Patientinnen nach AL-Bestrahlung und bei einer Patientin nach kombinierter Strahlentherapie auf, Fibrosen der Vaginalschleimhaut traten bei 3 Patientinnen (1,7 %) auf. Diarrhoe trat bei 4 Patientinnen (2,3 %) nach AL-Bestrahlung und bei einer Patientin (0,6 %) nach externer Beckenbestrahlung auf. Vier dieser Patientinnen hatten bereits an akuten Darmnebenwirkungen gelitten. Somit waren bei 80,0 % der an chronischen Darmnebenwirkungen leidenden

Patientinnen bereits akute Darmnebenwirkungen aufgetreten. Laut Creutzberg et al. ist der wichtigste prädisponierende Faktor für chronische Nebenwirkungen das Auftreten akuter Nebenwirkungen der Bestrahlung [52]. Unsere Ergebnisse weisen also ebenfalls in diese Richtung. Insgesamt traten bei 22,7 % der Patientinnen chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung auf, meist waren diese nach CTCAE-Score Grad 1 oder 2 zuzuordnen, nur in einem einzigen Fall trat Harninkontinenz Grad 3 (spontanes Einnässen, Einlagen erforderlich) auf. Somit kam es nahezu ausschließlich zu milden Nebenwirkungen. Dies deckt sich mit Aussagen in der Literatur. In einer Studie von Creutzberg et al. [52] kam es in insgesamt 25,2 % der Fälle zu chronischen Nebenwirkungen, die meist auch Grad 1 oder 2 nach CTCAE-Score zuzuordnen waren: Bei 7,7 % der Patientinnen kam es zu chronischen Nebenwirkungen (17x Grad 1, 9x Grad 2) der Blase und bei 19,5 % zu chronischen Nebenwirkungen des Darmes (46x Grad 1, 10x Grad 2, 9x Grad 3, 1x Grad 4). Micke et al. [38] berichten in insgesamt 17,2 % der untersuchten Fälle über chronische Nebenwirkungen, davon waren 10,9 % Nebenwirkungen des Darmes (8x Grad 1, 2x Grad 2, 1x Grad 3, 3x Grad 4) und 6,3 % Nebenwirkungen der Blase (7x Grad 1, 1x Grad 2). Auch diese Nebenwirkungen sind also zum größten Teil Grad 1-2 nach CTCAE-Score zuzuordnen und somit im Allgemeinen ebenfalls eher milde Nebenwirkungen.

Häufigste chronische Nebenwirkung war die Harninkontinenz, 9 Patientinnen (5,1 %) waren davon betroffen. Blasenspasmen traten bei 4 Patientinnen (2,3 %), Zystitis, Dysurie, Nykturie, Miktionsprobleme oder Pollakisurie bei insgesamt 5 Patientinnen (2,8 %) auf. Die Nebenwirkungen an der Blase waren somit die häufigsten chronischen Nebenwirkungen. Bei 4 dieser Patientinnen (22,2 %) waren bereits akute Nebenwirkungen der Blase aufgetreten. Somit könnte unter Umständen auch hier eine erhöhte Prädisposition für chronische Nebenwirkungen nach bereits aufgetretenen akuten Nebenwirkungen der Blase beobachtet werden [52]. Aber auch die Operation könnte einen Einfluss auf Harninkontinenz und vermehrten Harndrang haben. So beschreiben Tozzi et al. [53] in einer Studie das Auftreten von Harninkontinenz bei 7 von 122 beobachteten Patientinnen nach Hysterektomie (etwa 6 % des Patientenkollektivs). Vermutlich wurden in der vorliegenden Studie die Symptome vor RT nicht systematisch aufgezeichnet, somit lässt sich der zusätzliche Einfluss der OP an unseren Patientinnen nicht zuverlässig nachweisen.

Eine Fibrose Grad 1 (Verhärtung) konnte bei 2 Patientinnen (1,1 %), eine Fibrose Grad 2 (erhöhte Dichtigkeit bei Palpation) bei einer Patientin (0,6 %) nach AL-Bestrahlung festgestellt werden. Teleangiektasien (Grad 1) traten bei 13 Patientinnen (7,4 %) unter AL-Bestrahlung und einer Patientin (0,6 %) unter kombinierter Strahlentherapie auf. Klinische Relevanz könnten allenfalls die Fibrosen zeigen, beispielsweise könnten Probleme bei der Kohabitation auftreten. Diesbezüglich ließen sich keine Informationen aus den Krankenakten entnehmen, was aber auch daran liegen könnte, dass die Patientinnen, eventuell aus Schamgefühl, nicht dazu befragt wurden, bzw. dass die Patientinnen selbst aus Schamgefühl keine Angaben machen wollten. Die Schleimhaut-Teleangiektasien besitzen in dem Sinne keine klinische Relevanz.

4.10.2.1 Zusammenfassung

Insgesamt kam es eher selten zu chronischen Nebenwirkungen der Bestrahlung. Die meisten chronischen Nebenwirkungen traten nach AL-Therapie auf, dies hängt jedoch sicherlich auch damit zusammen, dass der Großteil des Patientenkollektivs eine AL-Therapie erhalten hat. Die relative Anzahl der Patientinnen also, die chronische Nebenwirkungen erlitten, ist, bezogen auf die Gesamtzahl derer, die eine AL-Therapie erhalten haben, recht gering. Nach externer Beckenbestrahlung und kombinierter Strahlentherapie trat in jeweils nur einem Fall eine chronische Nebenwirkung auf. Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl der Patientinnen, die entweder eine externe Beckenbestrahlung oder eine kombinierte Strahlentherapie erhalten haben, ist es jedoch nicht möglich, eine allgemeingültige Aussage bezüglich des Auftretens von chronischen Nebenwirkungen nach externer Beckenbestrahlung bzw. kombinierter Strahlentherapie zu treffen. Betrachtet man nun abschließend sowohl akute als auch chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung, so kann man sagen, dass die Behandlung insgesamt sehr gut verträglich war.

4.10.3 Systemtherapie

Bei zwei Patientinnen lag simultan zum Endometriumkarzinom ein Ovarialkarzinom vor. Sie erhielten deshalb zusätzlich zur AL-Bestrahlung eine Chemotherapie, bestehend aus 6 Zyklen Taxol/Carboplatin. Bei einer der Patientinnen war das Ovarialkarzinom bereits metastasiert. Sie erhielt zusätzlich 6 Zyklen

Carboplatin/Gemcitabine. Die Patientin verstarb 5 Jahre nach der Chemotherapie, jedoch nicht tumorbedingt.

Rezidive der Endometriumkarzinome bzw. Ovarialkarzinome traten während des Beobachtungszeitraumes nicht auf.

4.11 Überlebenszeiten

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Analyse.

Im Beobachtungszeitraum verstarben 22 Patientinnen, 6 davon tumorbedingt. Im Median betrug der Beobachtungszeitraum 46,6 Monate, die Spannweite reichte von 0-170 Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich des Gesamtüberlebens betrug 90,1 % (95%-Konfidenzintervall 89,7 % - 90,5 %). Das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des medianen Beobachtungszeitraumes lag bei 92,4 % (95%-Konfidenzintervall 92,1 % - 92,7 %). Das Robert-Koch-Institut beziffert das Gesamtüberleben mit 78,0 % [1]. Nori et al. beschreiben eine 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich des Gesamtüberlebens von 96,0 % im Stadium FIGO IA und 83,0 % im Stadium IB [45], Sorbe et al. berichten über eine Rate von 95,9 % im FIGO-Stadium IA und IB [50], Moss et al. geben eine Rate von 89,6 % (95%-Konfidenzintervall 85,4 % - 93,8 %) an (Stadium FIGO IA, IB und IC) [47]. In der vorliegenden Studie wurden Patientinnen im FIGO-Stadium IA und IB untersucht, bei denen einer oder mehrere Risikofaktoren vorlagen. Trotz dieser Selektion von Patienten konnten ausgesprochen gute, langfristige rückfallfreie Gesamtüberlebensraten festgestellt werden. Das rückfallfreie Überleben lag in der vorliegenden Studie bei 95,5 % (95%-Konfidenzintervall 93,7 % - 94,3 %), in der Studie von Moss et al. (medianes Follow-up 5 Jahre) bei 88,2 % [47]. Creutzberg et al. beschreiben ebenfalls eine geringere lokoregionäre Rezidivrate durch die adjuvante Radiotherapie, sie konnten jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch adjuvante Radiotherapie beobachten. Dies liegt vermutlich an den günstigen Ergebnissen der Salvagetherapie bei den überwiegend auftretenden Lokalrezidiven am Scheidenabschluss. Außerdem ist bei den insgesamt geringen Rezidivraten ohne adjuvante Radiotherapie (14% im Kontroll-Arm der PORTEC-Studie [8]) kaum der Nachweis einer Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine relativ kleine Patientenpopulation zu erwarten. Unter Berücksichtigung der Morbidität der Strahlentherapie empfehlen Creutzberg et al. [8] die adjuvante perkutane Radiotherapie lediglich bei Patientinnen, bei denen Risikofaktoren

vorlagen (beispielsweise Alter > 60 Jahre, Grading G3 etc.), da bei diesen Patientinnen auch das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, erhöht ist. Der Stellenwert der alleinigen Brachytherapie wurde in der PORTEC-Studie allerdings nicht untersucht [8].

Da in der vorliegenden Studie nur Patientinnen beobachtet wurden, die eine adjuvante RT erhalten haben, ist es schwierig, einen Vergleich anzustellen bezüglich OP und RT versus Operation allein. Die hohen Überlebensraten und die geringe Anzahl an Rezidiven im vorliegenden Patientenkollektiv sprechen jedoch für die Durchführung einer adjuvanten RT bei Patientinnen mit Risikofaktoren, insbesondere auch im Vergleich mit den Therapieergebnissen publizierter Behandlungsserien im Stadium IA und IB [45, 47, 50]. Diese Aussage wird durch die günstigen Ergebnisse beim tumorspezifischen Überleben unterstützt. Dieses lag im vorliegenden Patientenkollektiv bei 97,2 % (95%-Konfidenzintervall 96,5 % - 96,9 %), während es beispielsweise bei Moss et al. 88,6 % [47] betrug. Das tumorspezifische Überleben lag im vorliegenden Patientenkollektiv bei 97,2 % (95%-Konfidenzintervall 96,5 % - 96,9 %), bei Moss et al. lag das tumorspezifische Überleben bei 88,6 % [47].

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv aus den Krankenakten erhobenen Daten von 176 Patientinnen, komplettiert durch Daten aus von den nachbehandelnden Ärzten ausgefüllten Fragebögen und Daten vom Tumorzentrum in Tübingen, die in den Jahren 1990-2004 adjuvant nach Endometriumkarzinom in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Tübingen bestrahlt wurden.

Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, bei denen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorlag: Alter >60 Jahre, Grading G3, klarzellige Histologie oder Lymphangiosis carcinomatosa.

Das Durchschnittsalter im Patientenkollektiv lag bei Primärdiagnose des Endometriumkarzinoms bei 68,2 Jahren, der Median betrug ebenfalls 68,2 Jahre.

Bezüglich der Ätiologie des Endometriumkarzinoms wurden Begleiterkrankungen der Patientinnen und eine mögliche genetische Disposition betrachtet. Das metabolische Syndrom, bestehend aus der Symptomtrias arterielle Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus, gilt als begünstigend für das Entstehen eines Endometriumkarzinoms. Diese Aussage wird bekräftigt durch das häufige Auftreten dieser Begleiterkrankungen im vorliegenden Patientenkollektiv. Arterielle Hypertonie lag bei 65 Patientinnen (36,9 %) vor, Adipositas bei 36 Patientinnen (20,5 %) und Diabetes mellitus Typ 2 bei 31 Patientinnen (17,6 %).

Der am häufigsten vorliegende Zweittumor war das Mammakarzinom (13 Patientinnen, 7,4 %). Als prädisponierende Faktoren gelten beim Mammakarzinom, wie auch beim Endometriumkarzinom, hohe Östrogenspiegel, frühe Menarche, späte Menopause, und Nulliparität. Diese gemeinsamen prädisponierenden Faktoren und der Einsatz von Tamoxifen in der Therapie des Mammakarzinoms könnten als Gründe für das gehäufte gemeinsame Auftreten dieser zwei Tumorarten angesehen werden.

Zur Klassifizierung des Tumors wurden verschiedene Staging-Untersuchungen durchgeführt. 170 Patientinnen (96,6 %) erhielten eine Röntgenaufnahme des

Zusammenfassung

Thorax, 99 Patientinnen (56,3 %) erhielten eine CT-Aufnahme des Abdomens bzw. des Beckens und 155 Patientinnen (88,1 %) erhielten eine Abdomensonographie. Somit erfolgte bei 169 Patientinnen (96,0 %) ein Staging sowohl des Thorax als auch des Abdomens.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach den FIGO-Stadien. 6 Patientinnen (3,4 %) befanden sich im FIGO-Stadium IA und 170 Patientinnen (96,6 %) im FIGO-Stadium IB.

Der am häufigsten vorliegende Histologietyp war das Adenokarzinom (113 Patientinnen, 64,2 %). Eine klarzellige Histologie lag bei 15 Patientinnen (8,5 %) vor.

Die myometrane Infiltrationstiefe erstreckte sich von 0 % (FIGO-Stadium IA) bis 49,9 % des Myometriums. Der Median lag bei 27,8 %.

Die Grading-Stufen G1 (gut differenziert) bis G3 (schlecht differenziert) lagen in folgender Verteilung vor:

G1	44 Patientinnen	(25,0 %)
G2	106 Patientinnen	(60,2 %)
G3	26 Patientinnen	(14,8 %)

Die Patientinnen gehörten alle der high-risk-Gruppe an. Die Risikofaktoren Alter > 60 Jahre (lag bei 93,8 % der Patientinnen vor), Grading G3 (lag bei 14,8 % der Patientinnen vor), klarzellige Histologie (lag bei 8,5 % der Patientinnen vor), und Lymphangiosis carcinomatosa (lag bei 1,1 % der Patientinnen vor), konnten einzeln oder in Kombination miteinander bei den Patientinnen beobachtet werden.

163 Patientinnen (92,6 %) erhielten eine abdominale, 13 Patientinnen (7,4 %) eine vaginale Hysterektomie. Bei 57 Patientinnen (32,4 %) erfolgte intraoperativ eine Lymphknotendissektion. Der Resektionsstatus war bei allen Patientinnen R0. Bei 159 Patientinnen (90,3 %) wurde eine im Median 12,0 mm lange Scheidenmanschette entfernt. Die häufigste postoperative Komplikation war mit 21 betroffenen Patientinnen (11,9 %) der Harnwegsinfekt. Schwerere postoperative Komplikationen traten nur selten auf.

167 Patientinnen wurden nach der Afterloading-Methode intravaginal bestrahlt, 6 Patientinnen wurden nach der 4-Felder-Box-Technik extern am Becken bestrahlt, und 3 Patientinnen erhielten eine Kombination aus beiden Bestrahlungsarten. Die Gesamtdosis der AL-Therapie lag im Median bei 15 Gy (in 5 mm Gewebetiefe) mit einer Spannweite von 13,68-20,0 Gy. Die Gesamtdosis bei der externen Beckenbestrahlung lag im Median bei 50,0 Gy mit einer Spannweite von 50,0-50,4 Gy.

Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung traten unter externer Beckenbestrahlung und kombinierter Strahlentherapie relativ betrachtet häufiger und stärker auf als unter AL-Therapie. Dies könnte auf die höhere Gesamtdosis der Bestrahlung und den längeren Bestrahlungszeitraum sowie das größere Bestrahlungsfeld zurückzuführen sein.

So litten 33,3 % der perkutan bestrahlten Patientinnen und 100,0 % der mit kombinierter Strahlentherapie behandelten Patientinnen unter Zystitis. Unter AL-Therapie waren es nur 21,6 % der Patientinnen. Bei der Nebenwirkung Diarrhoe kamen die Unterschiede zwischen den verschiedenen Bestrahlungsarten noch deutlicher zum Vorschein. Jeweils 100,0 % der perkutan Bestrahlten und der mit kombinierter Strahlentherapie Behandelten litten unter Diarrhoe, 33,3 % der extern am Becken bestrahlten Patientinnen davon unter Diarrhoe Grad 2 nach CTCAE-Score. Unter AL-Therapie waren nur 5,4 % von Diarrhoe betroffen, 4,8 % von Diarrhoe Grad 1 und 0,6 % von Diarrhoe Grad 2 nach CTCAE-Score. Insgesamt betrachtet kam es aber nur zu milden akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung, es traten nur Nebenwirkungen Grad 1-2 nach CTCAE-Score auf.

Bei den chronischen Nebenwirkungen (>90 Tage nach Strahlentherapie auftretend) waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Bestrahlungsarten weniger deutlich. Chronische Nebenwirkungen traten insgesamt eher selten und auch nur in geringer Ausprägung auf. Es wurden vor allem Nebenwirkungen Grad 1, seltener Grad 2 und nur in einem Fall Grad 3 nach CTCAE-Score beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen nach AL-Therapie waren Nebenwirkungen der Blase; 10,2 % der Patientinnen waren davon betroffen. Nach externer Beckenbestrahlung trat bei einer Patientin chronische Diarrhoe Grad 1 nach CTCAE-Score auf, nach kombinierter

Zusammenfassung

Strahlentherapie kam es bei einer Patientin zu Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut (Grad 1 nach CTCAE-Score).

In Anbetracht der allgemein milden Ausprägung und der niedrigen Frequenz akuter sowie chronischer Nebenwirkungen lässt sich abschließend sagen, dass die Bestrahlung insgesamt sehr gut verträglich war.

Bei 8 Patientinnen (4,6 %) trat innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv auf. Die Patientinnen waren nach der AL-Methode bestrahlt worden. Ordnet man das Patientenkollektiv nach dem histopathologischen Risikoscore nach Kucera den Gruppen „geringes“, „mittleres“ und „höheres Risiko“ zu, so stellt man fest, dass 5 der Patientinnen mit Rezidiv der Gruppe „mittleres Risiko“ und 3 der Patientinnen mit Rezidiv der Gruppe „höheres Risiko“ zugeordnet wurden. Bei 4 Patientinnen lag ein lokales/locoregionäres Rezidiv und bei 4 Patientinnen ein systemisches Rezidiv vor. Die lokalen Rezidive traten im Median 18 Monate nach Strahlentherapie auf (Spannweite 7-20 Monate), die systemischen Rezidive traten ebenfalls im Median 18 Monate nach Strahlentherapie auf (Spannweite 8-46 Monate).

Das mediane Follow-up betrug 46,6 Monate mit einer Spannweite von 0-170 Monaten. 22 Patientinnen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums, davon verstarben 6 Patientinnen tumorbedingt. Die 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich des Gesamtüberlebens betrug 90,1 % (95%-Konfidenzintervall 89,7 % - 90,5 %), bezüglich des rückfallfreien Überlebens 94,0 % (95%-Konfidenzintervall 93,7 % - 94,3 %) und bezüglich des tumorspezifischen Überlebens 96,7 % (95%-Konfidenzintervall 96,5 % - 96,9 %).

Die geringe Anzahl der Rezidive im vorliegenden Patientenkollektiv deutet darauf hin, dass die Therapie dieser high-risk-Patientinnen ausreichend intensiv war. Nebenwirkungen, sowohl akute als auch chronische, traten nur in geringer Ausprägung und eher selten auf, was darauf hinweist, dass die RT insgesamt gut verträglich und nicht zu aggressiv war. Die AL-Therapie war jedoch tendenziell hinsichtlich der Nebenwirkungen besser verträglich als die perkutane RT. Somit stellt sich die Frage, ob man grundsätzlich bei Patientinnen im Stadium FIGO IA und IB mit Risikofaktoren auf die perkutane RT verzichten könnte. Betrachtet man aber die einzelnen Rezidivfälle genauer, so ergibt sich, dass alle diese Patientinnen eine AL-

Zusammenfassung

Therapie erhalten hatten und keine davon eine perkutane Therapie. Außerdem erhielten nur zwei der betroffenen Patientinnen intraoperativ eine Lymphknotendissektion. Bei der Analyse der Daten ließ sich ein Trend dahingehend erkennen, dass bei Patientinnen, die eine Lymphknotendissektion erhalten hatten, weniger Rezidive auftraten als bei den Patientinnen, bei denen keine Lymphknotendissektion vorgenommen worden war. Die Therapie könnte also in diesen Fällen nicht radikal genug gewesen sein. Dies könnte entweder durch eine perkutane Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege oder alternative durch eine systematische Lymphknotendissektion kompensiert werden. Setzt man den Nutzen der externen RT im Verhältnis zu den Nebenwirkungen, sollte man aber, vor allem bei der insgesamt doch eher geringen Anzahl von Rezidiven, von einer generellen Anwendung der externen RT bei high-risk-Patientinnen absehen. Eine Alternative zur Intensivierung der Strahlentherapie, um Rezidive zu vermeiden, könnte daher die generelle Lymphknotendissektion bei high-risk-Patientinnen darstellen, die in aktuellen Therapieleitlinien auch empfohlen wird. Hierbei sollte man aber auch nicht das erhöhte perioperative Risiko von Infektionen, Thrombosen, Lymphödemen etc. außer Acht lassen. Ordnet man die Patientinnen dem Risikoprofil nach Kucera [25] zu, so ergibt sich, dass nur Patientinnen mit „mittlerem“ und „höherem“ Risiko ein Rezidiv erlitten haben. Diese Klassifikation könnte als Anhaltspunkt dienen, die Patientinnen herauszufiltern, die einer intensiveren Therapie, d.h. also einer externen RT und/oder einer intraoperativen Lymphknotendissektion unterzogen werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: GEKID - Krebs in Deutschland. In, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 2006:13, 16, 60-63.
2. Rose PG: Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:640-649.
3. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P: Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:296-315.
4. Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeiffer RI, Gerkins VR, Arthur M, Brown SE: Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 1976;294:1262-1267.
5. Estrogens and endometrial cancer. *FDA Drug Bull* 1976;6:18-20.
6. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, Brabbins D, Chen P, Floyd W, Martinez AA: Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:887-892.
7. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK: Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:237-238.
8. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404-1411.
9. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, Schottenfeld D, Rosenshein NB, Knapp RC, Lewis J, et al.: Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med* 1985;313:593-596.
10. Watson P, Lynch HT: Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.
11. Mecklin JP, Jarvinen HJ: Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer* 1991;68:1109-1112.
12. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.
13. Welch WR, Scully RE: Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 1977;8:503-512.
14. (AWMF) AdWMF: AWMF online - Leitlinie Onkologie / Gynäkologie: Endometriumkarzinom. 2002.
15. Bamberg M. MM, Sack H.: Radioonkologie Band 2 Klinik. Zuckschwerdt-Verlag, 2004.
16. Kucera H: [The value of and indications for radiotherapy in endometrial carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 1991;167:381-386.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M: Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-1241.
18. Schiebler S, Zilles: Anatomie. ed 8. Auflage, Springer-Verlag, 1999.

19. Fritsch H. KW: Taschenatlas der Anatomie Band 2: Innere Organe. ed 7. Auflage, Thieme-Verlag, 2001.
20. Wittekind C. MHJ, Bootz F.: TNM Klassifikation maligner Tumoren. ed 6. Auflage, Springer-Verlag, 2003.
21. Wallwiener D. AM, Brossart P., Domann U., Huober J., Menton M., Miller S., Mueck A., Sotlar K., Wagner U., Weidner N., Wichert M.: Gynäkologische Tumoren, Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des ITZ Tübingen. 2003.
22. J. De Waal CHL: Präoperative Kontaktbestrahlung beim Endometriumkarzinom. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1982;42:394-396.
23. Petterson F: Carcinoma of cervix uteri, Annual report on the result of treatment in Gynecological Cancer FIGO 1988. Radiumhemmet, Stockholm 1988;20.
24. Hehr T. CJ, Weidner N., Bamberg M.: Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms. Onkologe 2003:1227-1233.
25. Kucera H, Vavra N: [A risk score for operated endometrial cancer and its importance for adjuvant radiotherapy (histopathology and results of treatment based on 208 cases with pelvic lymph node excision)]. Geburtshilfe Frauenheilkd 1991;51:798-805.
26. D. Wallwiener MA, P. Brossart, U. Domann, J. Huober, M. Menton, S. Miller, A. Mueck, K. Sotlar, U. Wagner, N. Weidner, M. Wichert: Gynäkologische Tumoren, Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des ITZ Tübingen. 2003.
27. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol 1980;56:419-427.
28. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K: Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. Gynecol Oncol 1990;38:99-104.
29. T. Hehr JC, N. Weidner, M. Bamberg: Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms. Onkologe 2003:1227-1233.
30. Bastert GS, A. Claßen, J.: Endometriumkarzinom und Uterussarkom.
31. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K: [Value of irradiation alone of generally inoperable endometrial cancer with high dose rate iridium 192]. Geburtshilfe Frauenheilkd 1990;50:610-613.
32. Huang EY, Hsu HC, Yang KD, Lin H, Wang FS, Sun LM, Tsai CC, Changchien CC, Wang CJ: Acute diarrhea during pelvic irradiation: is small-bowel volume effect different in gynecologic patients with prior abdomen operation or not? Gynecol Oncol 2005;97:118-125.
33. Schmitt G, Carl UM, Pape H, Vernimmen FJ: The role of adjuvant treatment in endometrial cancer. Strahlenther Onkol 1994;170:561-564.
34. Trimble EL, Harlan LC, Clegg LX, Stevens JL: Pre-operative imaging, surgery and adjuvant therapy for women diagnosed with cancer of the corpus uteri in community practice in the United States. Gynecol Oncol 2005;96:741-748.
35. M. Bamberg NW, D. Wallwiener: Corpus uteri.776-785.
36. Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, van Putten WL, Tjokkrowardojo AJ, Koper PC: Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:299-304.
37. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE: Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;22:905-911.

38. Micke O, Bruns F, Halek G, Schafer U, Schuck A, Willich N: [Long-term results of postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 2003;179:729-736.
39. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP: Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996;77:1115-1121.
40. (AWMF) AdWMF: AWMF online - Leitlinie Onkologie / Gynäkologie: Endometriumkarzinom. In, 2002.
41. Algan O, Tabesh T, Hanlon A, Hogan WM, Boente M, Lanciano RM: Improved outcome in patients treated with postoperative radiation therapy for pathologic stage I/II endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:925-933.
42. Hansgen G, Nagel M, Dunst J, Enke H: [Postoperative radiotherapy in endometrial carcinoma. A retrospective analysis of 541 cases]. *Strahlenther Onkol* 1999;175:548-553.
43. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG: Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1379-1384.
44. Carl UM, Bahnsen J, Edel B, Chandra A: The value of a postoperative radiation therapy in FIGO stage I and II endometrial cancers. *Strahlenther Onkol* 1995;171:322-325.
45. Nori D, Merimsky O, Batata M, Caputo T: Postoperative high dose-rate intravaginal brachytherapy combined with external irradiation for early stage endometrial cancer: a long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:831-837.
46. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR: Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111-117.
47. Moss EL, Stevens A, Gray L, McConkey C, Fernando I: Toxicity, recurrence and survival after adjuvant radiotherapy treatment for FIGO stage I cancer of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:250-254.
48. Program CTE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In, National Cancer Institute (NCI) USA, 2003.
49. Gruyter WD: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin, W de G, 1998.
50. Sorbe BG, Smeds AC: Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:305-314.
51. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y, Matsuno Y: Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003;88:245-250.
52. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M: The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246-1255.
53. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A: Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2005;97:4-9.

7 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Privatdozent Dr. med. Johannes Claßen, der mich dich ganze Zeit über unterstützt hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, Fabian und meinen Mädels bedanken, die immer für mich da sind und ohne die ich das alles nicht geschafft hätte.

8 Anhang

8.1 Fragebogen zur Erfassung der Behandlungsergebnisse

Persönliche Daten der Patientin

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Strahlentherapie bei uns:

Status der Patientin

Datum der letzten Vorstellung bei Ihnen: _____

	ja	nein
Die Patientin lebt ohne Rezidiv.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin lebt mit Rezidiv.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin ist ohne bekanntes Rezidiv verstorben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin ist mit bekanntem Rezidiv verstorben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin ist am Rezidiv verstorben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin ist an Komplikationen der Strahlentherapie verstorben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evtl. Todesursache, wenn nicht Krebs: _____

Evtl. Todesdatum: _____

Rezidive

Ist ein Rezidiv aufgetreten?

nein

ja: **bitte nähere Angaben**

	ja	nein
Die Patientin hat/hatte ein Rezidiv der Vagina.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin hat/hatte Beckenlymphknotenmetastasen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin hat/hatte Fernmetastasen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Datum der Rezidivdiagnose: _____

Therapie und Status des Rezidivs _____

Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Sind chronische Nebenwirkungen aufgetreten?

nein

ja: **bitte nähere Angaben, wichtig: bitte unten Datum angeben!**

	0	1	2	3	4	5
	keine	< 4Stühle/d	4-6 Stühle/d	> 7 Stühle/d	lebensbedrohlich	Tod
Chronische Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	keine Intervention	Spasmolytika indiziert	Narkotika indiziert	operative Intervention	--
Chronische Blasenspasmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
	keine	asymptomatisch	mit Dysurie	Schmerzmedikation	heftiges Bluten	Tod
Chronische Zystitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	gelegentlich	spontan	Intervention indiziert	operative Intervention	--
Chronische Inkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
	keine	--	oberflächlich <2cm, lokale Wundpflege indiziert	>2cm, invasive Intervention indiziert	große operative Intervention indiziert	Tod
Chron. Ulzerationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	keine	wenige	mäßig viele	viele; konfluierend	--	--
Teleangiektasien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	--
	keine	leicht oder lokalisiert	ausgeprägt oder generalisiert	--	--	--
Hyperpigmentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	--	--
	keine	vermehrte Dichte nach Palpation	Dichtevermehrung, Derbheit	Dysfunktion Retraktion, Fixierung	--	--
Fibrose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	--

Datum und Dauer der Nebenwirkungen

	Datum des Auftretens	Hält an
Chron. Diarrhoe		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Blasenspasmen		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Zystitis		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Inkontinenz		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Ulzeration		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Teleangiektasien		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Hyperpigmentation		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein
Chron. Fibrose		<input type="checkbox"/> ja . <input type="checkbox"/> nein

Weitere Nebenwirkungen/Anmerkungen:

Datum, Unterschrift:
