

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. M. Molls)

**Tumorkontrolle und Spätfolgen nach alleiniger vaginaler
HDR-Brachytherapie in der adjuvanten Behandlung des
operierten Endometriumkarzinoms**

Antonela Heydemann-Obradovic

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

2. apl. Prof. Dr. N. Harbeck

Die Dissertation wurde am 09.10.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 11.06.2008 angenommen.

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
2. Problemstellung	11
3. Patientinnen und Methoden	12
3.1. Patientenkollektiv	12
3.2. Material und Methoden	12
3.3. Datenerfassung und Auswertung	16
4. Ergebnisse	20
4.1. Demografische Daten	20
4.2. Therapie	20
4.3. Tumorstadien und Tumorausbreitung	22
4.3.1. Stadieneinteilung	22
4.3.2. Myometriuminfiltration	22
4.3.3. Kapillarbefall	23
4.4. Histologie	23
4.5. Malignitätsgrad	24
4.6. Lymphknoten und Metastasierung	24
4.7. Tumorkontrolle	25
4.7.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben	25
4.7.2. Rezidive	27
4.7.3. Endometriumkarzinom bedingter Tod	36

4.8.	Zweitmalignome	37
4.9.	Therapieverträglichkeit	39
4.9.1.	Patienteninterviews	39
4.9.1.1.	Unterer Gastrointestinaltrakt	40
4.9.1.2.	Harnleiter, Harnblase und Urethra	42
4.9.1.3.	Vagina/Vulva	44
4.9.2.	Nachuntersuchung	46
5.	Diskussion	48
6.	Zusammenfassung	61
7.	Literaturverzeichnis	62
Anhang	68
Danksagung	85
Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

AL	Afterloading
CSLI	capillary space like invasion
DI	Dranginkontinenz
FIG	Franco-Italian Glossary
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
KI	Karnofsky-Index
LK	Lymphknoten
MPA	Medroxyprogesteronazetat
NW	Nebenwirkung
p.o.	per os
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer
SI	Stressinkontinenz
TAE	Teleangiektasien
TRM	Tumorregister München
TTZ	Tumorthérapiezentrum
WHO	World Health Organization
ZD	Zylinderdicke

1. Einleitung

Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 10100 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Endometriumkarzinom die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane in Deutschland (5 S.417; 20 S.355; 25 S.455; 33 S.2). Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen liegt zwischen dem 65. und dem 70.Lebensjahr (11 S.104; 30 S.202; 47 S.266), 75% der Patientinnen sind postmenopausal und nur etwa 2-5% erkranken vor dem 40.Lebensjahr (6 S.587; 25 S.455; 42 S.33; 47 S.266). Während Afrika und Asien die niedrigsten Inzidenzraten aufweisen, werden weltweit die höchsten Inzidenzraten in Westeuropa, USA und Kanada verzeichnet (1 S.222; 33 S.2; 47 S.265; 54 S.1388).

In den letzten Jahrzehnten wurde eine ansteigende Inzidenz (46 S.1387) und eine relative Zunahme des Korpuskarzinoms gegenüber dem Zervixkarzinom registriert. In erster Linie wird diese Entwicklung mit der höheren Lebenserwartung der Bevölkerung in den Industrieländern assoziiert (33 S.2). Sommer et al. betonen jedoch, dass die höhere Lebenserwartung allein nicht die Morbiditätszunahme erklärt, da diese nicht nur bei älteren Frauen, sondern auch bei jüngeren festgestellt wurde (45 S.196).

Ätiologie

Die Fachliteratur führt diverse Risikofaktoren für die Entstehung von Endometriumhyperplasien und -karzinomen an. Ätiologisch werden ein östrogenabhängiges (Typ 1) und ein östrogenunabhängiges (Typ 2) Korpuskarzinom unterschieden (6 S.588; 25 S.455; 30 S.202,203,209; 33 S.6; 42 S.33; 47 S.266).

Es herrscht Einigkeit darüber, dass sowohl endogene als auch exogene hormonelle Einflüsse mit einem höheren Erkrankungsrisiko einhergehen:

Endogene Risikofaktoren stellen die frühe Menarche, die späte Menopause, die Nulliparität, Diabetes mellitus, Adipositas (durch endogen erhöhte Östrogenexposition; 7 S.1090; 25 S.455) und höheres Lebensalter, gestörter Metabolismus (z.B. Leberzirrhose, Diabetes mellitus) (47 S.267), Hypertonus, eine lang anhaltende Anovulation (z.B. bei polyzystischen Ovarien), das autosomal-dominant vererbte hereditäre nonpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) sowie Kolon- und Korpuskarzinome in der Familienanamnese dar (25 S.455; 33 S.3,4,5; 39 S.5-12; 42 S.33; 45 S.196; 47 S.267);

Zu *exogenen Risikofaktoren* zählen u.a. die nicht-zyklische Östrogenmonotherapie (7 S.1090), die Tamoxifentherapie (das Risiko eines Endometriumkarzinoms nimmt mit der Dauer der Einnahme zu; 42 S.33) sowie eine vorangegangene Strahlentherapie des kleinen Beckens (25 S.455; 33 S.3,5; 39 S.12; 42 S.33);

Während Östrogene für das Endometriumkarzinom als kanzerogen gelten, stellen Gestagene bzw. ein erhöhter Progesteronspiegel (Rauchen, Kontrazeption mit kombinierten Präparaten, Schwangerschaft) einen Schutz für die Gebärmutterschleimhaut dar (7 S.1090; 33 S.5; 39 S.5-12; 42 S.33).

Bei jüngeren, schlanken Frauen ohne Risikofaktoren wird häufiger das hormonunabhängige Endometriumkarzinom festgestellt (**42 S.33; 47 S.266**). Ebenso treten eher Typ 2-Karzinome nach einer Strahlentherapie des Unterbauchs auf (**42 S.33**).

Einteilung

Der histologische Subtyp des Karzinoms wird gemäß der WHO-Klassifikation der Histologien (World Health Organization) festgelegt (s. Tab.1). Die Stadieneinteilung des Korpuskarzinoms erfolgt seit 1988 chirurgisch-pathologisch (**54 S.1388**) (s. dazu Tab.2). Zur besseren Abschätzung der Prognose wird zusätzlich zur Histologie und zum Tumorstadium der Differenzierungsgrad des Malignoms bestimmt.

In der größten Subgruppe der endometrioiden Adenokarzinome werden Malignome als G1 bezeichnet, deren endometrioiden Drüsenschläuche weniger als 5% solide Anteile besitzen. Beträgt der solide Anteil 6-50% spricht man von G2-, wenn mehr als 50% des Tumors aus soliden Zellverbänden besteht, von G3-Tumoren (**30 S.210; 42 S.37,39**).

Bei Frauen, die als inoperabel betrachtet und meist primär bestrahlt werden, erfolgt weiterhin eine klinische Stadieneinteilung nach der FIGO-Klassifikation von 1971 (**25 S.455; 30 S.206; 42 S.39**).

Häufig wird in der Fachliteratur das Endometriumkarzinom nach dem Rezidivrisiko in drei Kategorien eingeteilt (**46 S.1385**). Tumore mit geringem Risiko (pT1a- und b-Stadien, G1, G2) weisen gute bis mäßige Differenzierung auf, sind auf das Corpus uteri begrenzt und befallen weniger als 50% des Myometriums (**46 S.1386**). Tumore mit intermediärem Rezidivrisiko (pT1,G3-, pT1c,G2- und pT2-Stadien) sind begrenzt auf das Corpus uteri und infiltrieren mehr als 50% des Myometriums oder sie werden durch schlechte Differenzierung oder Zervixinfiltration definiert. Malignome mit hohem Rezidivrisiko gehen mit dem Befall von Ovarien, Vagina oder Lymphknoten einher (pT3- oder N1-Stadien) (**17 S.371**).

Klinik

15% der postmenopausalen Blutungen sind durch Endometriumkarzinome und weitere 15% durch hyperplastische oder polypöse Veränderungen im Bereich des Endometriums bedingt (**25 S.457; 30 S.205**). Anamnestisch findet sich oft als zuverlässiges Frühsymptom die vaginale Blutung (postmenopausale Blutung, rezidivierende Menometrorrhagie, rezidivierende Metrorrhagie), weshalb 75% aller Endometriumkarzinome im Stadium I diagnostiziert werden (**1 S.222; 3 S.707; 5 S.417; 10 S.345; 11 S.103; 16 S.373; 25 S.457; 32 S.55; 33 S.5; 42 S.34; 47 S.255; 51 S.267**).

Wehenartige Unterbauchschmerzen bedingt durch reflektorische Uteruskontraktionen (z.B. bei Pat. mit einer Zervikalkanalstenose) und der typischerweise blutige, eitrig-fluoröse Ausfluss können ebenfalls als Leitsymptom auftreten (**42 S.34**) und auf ein fortgeschrittenes Stadium des Endometriumkarzinoms hinweisen (**47 S.255**).

Ausbreitung

Das Endometriumkarzinom zeigt meist langsames, anfangs überwiegend exophytisches Wachstum in das Cavum uteri. Später breitet sich der Tumor infiltrativ in das Myometrium aus. Zuerst findet eine lymphogene Metastasierung statt, die am häufigsten in die pelvinen Lymphknoten erfolgt. Die zweithäufigste Metastasierungsart ist per continuitatem in die Adnexe (**42 S.34,35; 47 S.268**). Durch die späte hämatogene Disseminierung befällt der

Tumor die Lungen, die Nebennieren und die Leber, wobei der häufigste Ort von Fernmetastasen die Lungen sind (25 S.457; 42 S.34,35).

Diagnostik

Da die uterine Blutungsstörung als Frühsymptom unmittelbar zur Diagnose eines Endometriumkarzinoms führt, sind bis heute keine geeigneten Früherkennungsmethoden bekannt.

Als erste diagnostische Schritte werden die gynäkologische Untersuchung einschließlich Zytologie sowie Hysteroskopie mit fraktionierter Curettage des Endometriums und anschließend die histologische Untersuchung des Abradats durchgeführt. Mit der transvaginalen und der abdominalen Sonografie des inneren Genitales wird die Dicke des Endometriums gemessen (bei einer Endometriumdicke ≥ 5 mm beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Karzinoms 18%; 42 S.35) und die Infiltrationstiefe ins Myometrium abgeschätzt bzw. Adnextumoren oder Aszites als extrauterine Metastasierung festgestellt (25 S.457; 33 S.7; 42 S.35,36; 47 S.255-258). Ebenfalls zur Basisdiagnostik gehört die rektovaginale, bimanuelle Palpation, mit deren Hilfe eine Infiltration der Parametrien, des Douglas-Raums, der Rektum- oder Blasenwand sowie Adnextumore festgestellt werden können (42 S.36; 47 S.255-258).

Das präoperative Staging beinhaltet eine bildgebende Untersuchung des Abdomens im Sinne einer Sonographie oder Computertomographie zur Beurteilung der Leber, der Nieren, des Peritoneums, der retroperitonealen Lymphknoten, der Adnexe sowie zum Nachweis einer Ureterstauung (Hinweis auf eine Infiltration der Parametrien), das Thoraxröntgenbild zum Ausschluss von Lungenmetastasen und Pleuraerguss, und die Labordiagnostik (Blutbild, Leber-/Nierenfunktionsparameter, Tumormarker CA 125 und CEA) (25 S.457; 33 S.7; 42 S.36; 47 S.257-258).

In seltenen Fällen und bei entsprechendem Verdacht werden die Magnetresonanztomographieuntersuchung sowie die Zystoskopie oder Rektoskopie zur präoperativen Abklärung des Endometriumkarzinoms hinzugezogen (42 S.36).

Differenzialdiagnosen

Differentialdiagnostisch spielen Atrophie, Hyperplasie und Polypen des Endometriums eine wichtige Rolle, da diese klinisch ebenfalls durch das Leitsymptom einer postmenopausalen Blutung imponieren. Des weiteren sollten Differenzialdiagnosen wie das Uterussarkom, das fortgeschrittene Zervixkarzinom, das Ovarial- und das Kolonkarzinom sowie entzündliche Erkrankungen der inneren Genitale ausgeschlossen werden (25 S.457; 30 S.207).

Operative Therapie

Die Basistherapie des Endometriumkarzinoms ist die totale abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie. Zunehmend werden zum operativen Staging auch die partielle oder vollständige pelvine Lymphknotenentfernung und die peritoneale Spülzytologie durchgeführt (15 S.84,85; 16 S.373; 18 S.413; 20 S.355; 21 S.236; 25 S.458; 26 S.30; 28 S.1033; 38 S.749; 42 S.39; 47 S.270).

Adjuvante Strahlentherapie

Nicht selten wird bei Patientinnen mit einem Frühkarzinom eine alleinige operative Therapie befürwortet und erfolgreich durchgeführt (35 S.780; 48 S.295). Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und zur Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen kommt die Strahlentherapie als adjuvante Therapie zum Einsatz und wird v.a. im deutschsprachigen Raum großzügig indiziert (42 S.42).

Stadien- und risikofaktorabhängig kommen die präoperative Strahlentherapie, die postoperative intravaginale HDR-Brachytherapie des Scheidenstumpfes in Afterloadingtechnik und/oder die perkutane Radiatio des Beckens in Betracht (18 S.416,417; 19 S.552; 25 S.458; 28 S.1033,1038; 33 S.9; 47 S.271; 51 S.270;). Bei beispielsweise einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie werden für gewöhnlich zwischen 4,7 und 10,5 Gy in drei bis fünf Fraktionen verabreicht (20 S.357).

Es bestehen bis heute keine einheitlichen bzw. standardisierten Empfehlungen bezüglich der adjuvanten Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms (35 S.779). Sowohl der Einsatz und die Art als auch der Umfang der strahlentherapeutischen Behandlung, insbesondere in den Frühstadien des Endometriumkarzinoms, sorgen in den Fachkreisen für kontroverse Diskussionen, so dass allgemein gültige Richtlinien nur schwer zu erheben sind (14 S.208; 16 S.373; 19 S.552; 23 S.19; 28 S.1033; 33 S.10; 42 S.41,42).

Adjuvante Chemotherapie

Die Aussagen bezüglich der Remissions- und Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie sind sehr unterschiedlich. Das Endometriumkarzinom weist im allgemeinen eine gute Prognose auf, weshalb die adjuvante Chemotherapie, vor allem für das frühe Endometriumkarzinom, nur in bestimmten Situationen indiziert ist.

Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (pT3- und pT4-Stadien, ungünstige Histologien, tiefe Myometriuminfiltration, Kapillarbefall) scheinen von einer adjuvanten Kombinationschemotherapie mit Cisplatin plus Doxorubicin zu profitieren (25 S.459; 33 S.11; 42 S.45), platinhaltige Kombinationschemotherapien wie Carboplatin/Paclitaxel oder Doxorubicin/Cisplatin stehen zur Diskussion (10 S.346). Um bei fortgeschrittenen Stadien die lokoregionäre Kontrolle zu gewährleisten, wird von manchen Autoren die Kombination aus adjuvanter Radio- und Chemotherapie befürwortet (10 S.346; 34 S.1151).

Bislang fehlen jedoch prospektiv, randomisierte Studien, so dass der Effekt, insbesondere einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie, weiterhin unklar bleibt (25 S.459; 30 S.216; 34 S.1151).

Adjuvante Hormontherapie

Das klassische Typ-1-Endometriumkarzinom gilt als hormonsensitiv. Unglücklicherweise rezidivieren gerade die hormonrezeptornegativen, wenig differenzierten Karzinome, so dass in dieser Situation von der Hormontherapie wenig Nutzen erwartet wird (42 S.42).

In der adjuvanten Situation zeigt die Hormontherapie ähnlich wie die Chemotherapie keinen Vorteil für das Frühkarzinom (25 S.459; 30 S.218; 33 S.11; 42 S.44). Dagegen findet beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom die adjuvante Hormontherapie Anwendung (25 S.459; 42 S.42; 47 S.272), in der im deutschsprachigen Raum als Gestagen meist Medroxyprogesteronazetat (MPA) (200 mg/Tag p.o.) (30 S.218; 42 S.44; 47 S.272) oder Megestrolazetat (160-320 mg/Tag) eingesetzt werden (30 S.218; 42 S.44).

Weitere Hormone, die Wirksamkeit versprechen, sind Tamoxifen, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer (**47 S.272**).

Rezidivtherapie

Vaginale Rezidive werden, wenn möglich, erneut radikal operativ therapiert, bestrahlt oder mit einer Kombination von beidem behandelt (**25 S.459; 30 S.221; 33 S.11,12**).

Beim hormonrezeptorpositiven, metastasierten Endometriumkarzinom kommt auch eine Hormontherapie infrage, wobei die Gestagenmonotherapie (z.B. MPA) der Kombination von Tamoxifen und Gestagen vorgezogen werden sollte (**42 S.42,44**).

Abhängig vom Allgemeinzustand der Patientin kann ebenfalls eine Kombinationschemotherapie zur Behandlung des Rezidivs erwogen werden (**30 S.221; 33 S.12; 42 S.42,44**).

Nachsorge

Da ein frühzeitig diagnostiziertes vaginales Rezidiv erfolgreich behandelt werden kann, sollten in den ersten drei Jahren vierteljährlich, weitere zwei Jahre halbjährlich und ab dem 6.Jahr jährlich Anamnese, gynäkologische Kontrolluntersuchung einschließlich SpekulumEinstellung, Kolposkopie, Zytologie und Sonographie sowie die bimanuelle rektovaginale Untersuchung durchgeführt werden.

Aufgrund der hohen Koinzidenz von Zweitmalignomen, insbesondere von Mamma- und Kolonkarzinomen, sind auch hier entsprechende Kontrolluntersuchungen (Tastuntersuchung der Mammae, Mammographie 1x jährlich, Koloskopie) durchzuführen (**14 S.208; 25 S.460; 30 S.219,220; 33 S.12,13; 42 S.45; 47 S.274**).

Prognose

Das Endometriumkarzinom hat von allen gynäkologischen Tumoren die günstigste Prognose (**3 S.707**), da durch das früh auftretende Leitsymptom, die Postmenopausenblutung, ca. 75% aller Korpuskarzinome im Stadium I entdeckt werden (**1 S.222; 10 S.345; 14 S.202; 25 S.457; 47 S.273**).

Als etablierte Prognosefaktoren werden das Alter der Patientin, das T-Stadium, die Histologie, der Differenzierungsgrad (**43 S.379**), der Myometriumbefall des Tumors sowie der Lymphknotenstatus gewertet (**10 S.345; 18 S.417; 21 S.235; 23 S.20; 25 S.460; 26 S.30; 30 S.222; 42 S.37; 47 S.267**).

Der Einfluss weiterer pathologischer Risikofaktoren, wie der Befall der Zervix (**34 S.1148**), der Adnaxbefall, die positive Spülzytologie (**21 S.235; 23 S.20; 26 S.30**), die vaskuläre Ausbreitung des Tumors (**8 S.799,802; 22 S.1450**) und der Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten (**23 S.20; 25 S.460**) wird in bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen in der Literatur unterschiedlich gewertet.

2. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Patientinnen die an einem Endometriumkarzinom operiert und in den Jahren 1998 bis 2002 postoperativ in kurativer Intention einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie unterzogen wurden.

Das Patientenkollektiv und die Behandlungsergebnisse sollen dargestellt, analysiert und mit der internationalen Literatur verglichen werden.

Dabei stellen sich folgende Fragen:

- Wie viele Patientinnen sind noch am Leben bzw. wie viele der verstorbenen Patientinnen erlitten einen tumorbedingten Tod?
- Wie hoch ist die Rezidivrate im untersuchten Patientenkollektiv und welche Lokalisation weisen die Rezidive auf?
- Üben die üblichen Prognosefaktoren wie das T-Stadium, das Grading, das histologische Bild, die Myometriuminfiltration und der Kapillarbefall des Tumors einen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen aus?
- Welche Langzeitfolgen sind aufgetreten und stehen diese in direkter Verbindung mit der vorausgegangenen Strahlentherapie der Patientinnen?
- Wie sehr wird der Alltag bzw. das Sexualleben der betroffenen Patientinnen durch die Spätfolgen beeinträchtigt?

Zusammenfassend soll in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob die in diesem Kollektiv durchgeführte strahlentherapeutische Behandlung eine für die Tumorkontrolle ausreichende und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieform darstellt.

3. Patientinnen und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 wurden in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München 151 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit vaginaler Brachytherapie behandelt.

Das in die weitergehende Auswertung gelangte Patientenkollektiv zählte insgesamt 139 Patientinnen, die postoperativ in kurativer Intention eine alleinige vaginale HDR (High-Dose-Rate) -Brachytherapie erhielten.

Die verbliebenen zwölf Patientinnen wurden aufgrund zusätzlicher perkutaner Bestrahlung (zwei Pat.), vaginaler Rezidivbestrahlung (eine Pat.), primärer Radiotherapie (zwei Pat.), Palliativstatus (vier Pat. mit bekannter Metastasierung) bzw. unvollständiger Grunddaten (drei Pat.) von der Auswertung ausgeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 65,6 Jahre. In der Nachsorgezeit verstarben 42 von den 139 Patientinnen.

3.2. Material und Methoden

Operative Behandlung

Die Diagnose Endometriumkarzinom wurde zunächst durch fraktionierte Abrasio bzw. intraoperativ gestellt.

Das Endometriumkarzinom wurde überwiegend in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar, aber auch in den Krankenhäusern der Stadt München und Umgebung operativ behandelt. Alle Patientinnen unterzogen sich einer abdominalen Hysterektomie und Adnektomie (Entfernung des Uterus, des Aufhängeapparates sowie beider Ovarien) mit oder ohne Lymphknotenextirpation.

Postoperativ erfolgten eine ausführliche histopathologische Untersuchung des Uterus, der Adnexe und gegebenenfalls der Lymphknoten. In der Regel lagen detaillierte Angaben bezüglich der Tumorausbreitung und der myometranen Invasionstiefe vor sowie eine zusammenfassende Beurteilung des histologischen Subtyps und Differenzierungsgrades.

Die im Patientenkollektiv vorkommenden Histologien wurden den jeweiligen in der WHO Einteilung der Histologien der Endometriumkarzinome (42 S.37) beschriebenen histologischen Subtypen zugeordnet (s. Tab.1).

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Endometriumkarzinome (42 S.37)

Häufigkeit in %	Histologischer Subtyp
ca. 85%	Endometrioides Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> - Variante mit plattenepithelialer Differenzierung - Villoglanduläre Variante - Sekretorische Variante - Variante mit Zilien tragenden Zellen
ca. 9%	Muzinöses Adenokarzinom
5-10%	Seröses Adenokarzinom
1-5%	Klarzelliges Adenokarzinom
	Gemischtes Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> - Endometrioides oder muzinöses Adenokarzinom gemischt mit mindestens 10% eines hellzelligen oder serösen Karzinoms
extrem selten	Plattenepithelkarzinom
extrem selten	Übergangsepithelkarzinom
< 1%	Kleinzelliges Karzinom
	Undifferenziertes Karzinom

Stadieneinteilung

Aufgrund des 13-jährigen Rekrutierungszeitraums lagen der Beurteilung des Tumorstadiums unterschiedliche Auflagen der TNM-Klassifikation zugrunde (4., 5. oder 6. Auflage). Um eine einheitliche Stadieneinteilung innerhalb des Gesamtkollektivs zu erreichen, wurden in einem zweiten Durchgang der Akten die zuerst aus der Original-Histologie übernommenen Tumorstadien entsprechend der aktuell gültigen 6. Auflage der TNM-Einteilung reklassifiziert (s. Tab.2).

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach der histopathologischen TNM- und der FIGO-Klassifikation, 6. Aufl., 2002 (50 S.148,149)

TNM	FIGO	Beschreibung
Tx	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	-	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
(p)T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
(p)T1b	IB	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
(p)T1c	IC	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
(p)T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
(p)T2a	IIA	Lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix
(p)T3 und/oder (p)N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in (p)T3a,b, (p)N1 und FIGO IIIA;B;C beschrieben
(p)T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
(p)T3b	IIIB	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)N0		Keine Lymphknoten nachweisbar
(p)N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
(p)T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

Adjuvante Therapie

Alle Patientinnen dieser retrospektiven Untersuchung unterzogen sich postoperativ einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie in Afterloadingtechnik. Die Strahlentherapie wurde mit einer Iridium-192 Quelle, einem Gammastrahler durchgeführt. Der Abstand der ersten Fraktion zum operativen Eingriff betrug im Mittel 35,6 Tage, die totale Behandlungszeit 6-21 Tage. Es wurden 1-2 Fraktionen pro Woche appliziert.

Bis einschließlich 1998 wurden 94 Patientinnen nach hausinternem Standardprotokoll in drei wöchentlichen Fraktionen mit 10 Gy Oberflächendosis bezogen auf die Vaginaloberfläche (entsprechend Busch-Atlas) behandelt. In der Folgezeit wurde im Zusammenhang mit der Anschaffung einer neuen Therapieeinheit (Gammamed Plus) und eines computergestützten Planungssystems (Abacus) bei 42 Patientinnen des Gesamtkollektivs die Dosisverschreibung auf drei Fraktionen á 5 Gy bezogen auf 5 mm Gewebetiefe in den oberen beiden Dritteln der Vagina umgestellt.

In drei Fällen des Gesamtkollektivs kamen innerhalb des Behandlungskonzeptes Abweichungen bezüglich der Anzahl der Fraktionen und der Einzeldosen vor.

Ablauf der strahlentherapeutischen Behandlung

Nach der Aufklärung und Einwilligung der Patientin wurde diese in der hauseigenen gynäkologischen Abteilung vorgestellt. Ließ der postoperative Wundstatus den Beginn des Afterloadings zu, wurden Behandlungstermine interdisziplinär zwischen der Klinik für Gynäkologie und der Klinik für Strahlentherapie abgestimmt.

Die Behandlung erfolgte tagesstationär. Eine kurze Anamnese zu aktueller Symptomatik der Risikoorgane Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt wurde erfragt und in der Patientenakte dokumentiert. Es folgte die Lagerung der Patientin in Steinschnittlage sowie steriles Abwaschen und Abdecken im Genitalbereich. Daraufhin wurde die Patientin durch den Strahlentherapeuten und den Gynäkologen erneut gynäkologisch untersucht.

Zur Messung der Vaginallänge wurden Applikatoren mit 2cm Durchmesser verwendet. Daraufhin legte man den größtmöglichen Vaginalzylinder (zwischen 2 und 3cm Durchmesser) ein. Nach Fixierung an der Patientin durch ein Gurtsystem mit Klettverschluss wurden die AL (Afterloading) -Sonde und der Markerdraht eingelegt. Mittels Röntgenaufnahme wurde die Applikatorlage kontrolliert und dokumentiert. Nach der Röntgendokumentation wurde der Markerdraht entfernt.

Nach dem bis 1998 mit Tabellen gearbeitet wurde, erfolgte später die Bestrahlungsplanung für den individuellen Applikator und die individuelle Bestrahlungslänge mittels eines applikatorbezogenen Planungssystems (Abacus), welches computergestützt die Haltepunktzeiten der Quelle für die gewünschte Dosierungstiefe optimiert.

Der Plan wurde elektronisch an die Brachytherapieeinheit Gammamed plus (Iridium-192 Quelle) gesendet, anschließend ausgedruckt und unterschrieben von behandelndem Arzt und zuständigem Physiker den restlichen Patientenunterlagen beigelegt.

Nachdem Anschluss der AL-Sonde über einen Ausfahrtschlauch an Kanal 1 des Gammamed plus wurde die Therapie durchgeführt und die Patientin über Monitor überwacht. Nach

Beendigung der Sitzung wurde der Vaginalapplikator entfernt, der Lokalbefund kontrolliert und anschließend eine Salbentamponade eingelegt.

Zwei von Arzt und Physiker unterschriebene Ausdrucke des Bestrahlungsprotokolls wurden zum einen der Patientenakte und zum anderen einem im strahlentherapeutischen Operationssaal verbleibenden Ordner zugeführt. Nach der letzten Sitzung bekamen die Patientinnen einen Nachsorgekalender, in den in Kürze die Diagnose und die operative/adjuvante Therapie sowie der aktuelle Status der Patientin eingetragen wurden. In den folgenden 6-8 Wochen nach Radiotherapie erfolgte der erste Nachsorgetermin mit vaginaler Kontrolluntersuchung.

Spätere Nachuntersuchungen fanden in Abständen von 3-6 Monaten im ersten Jahr sowie im halbjährlichen Zyklus in den darauffolgenden Jahren statt. Die Patientinnen wurden im Tumor Therapie Zentrum (TTZ) der Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar, aber auch von hauseigenen Frauenärzten sowie niedergelassenen Fach- und Hausärzten weiter betreut.

3.3. Datenerfassung und Auswertung

Die vollständige Datenerfassung einschließlich der Befragung der weiterbehandelnden Ärzte und Patientinnen betrug insgesamt 2 Jahre (April '04-April '06).

Die Studienrecherche begann mit der Durchsicht der Operationsbücher der Klinik für Strahlentherapie, wobei eine Liste mit den Grunddaten des späteren Patientenkollektivs wie Name, Vorname, Geburtsdatum sowie Datum des ersten Bestrahlungstermins entstand. Zudem wurde eine Datenbank erstellt, mittels welcher eine übersichtliche Dokumentation und Verwaltung der ermittelten Daten gewährleistet werden konnte. Die ausführliche Recherche und die Auswertung der Ergebnisse trugen zu einer deutlichen Erweiterung bzw. Ergänzung dieser Datenbank bei.

Die Beschaffung der meisten Patientenakten erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. zwei Monaten, einzelne Fälle ausgenommen. Der Bearbeitungszeitraum der Akten betrug in etwa vier bis sechs Monate.

Neben den Grunddaten der Patientinnen konnten folgende in dieser retrospektiven Studie verwendeten Daten den Akten entnommen werden:

- Erstdiagnosedatum und Erstdiagnoseart
- Datum und Ort der Operation, Operationszugang
- Strahlentherapie (Zeitpunkt, Zielvolumen, Einzeldosis, Fraktionierung, Zylinderdicke, Vaginallänge, bestrahlte Länge)
- Chirurgisches Tumorstadium (lt. FIGO/TNM)
- Histologischer Typ
- Histopathologische Beurteilung (Stadium, Resektionsgrad, Myometriuminvasion, Zelldifferenzierung, Lymphknotenstatus, Kapillarbefall)

- Eventuelle Angaben zu Begleiterkrankungen und Zweitkarzinomen
- Behandelnde(r) Ärztin/Arzt und Kontaktdaten der Patientin

Auskunft über das aktuelle Befinden der Patientinnen wurde bei behandelnden Kolleginnen und Kollegen, Angehörigen sowie bei den Patientinnen selbst eingeholt. Da einige Patientinnen nicht kontaktierbar waren, wurden auch die zuletzt behandelnden Kliniken, das Einwohnermeldeamt und das Tumorregister München zur Ergänzung der Datenbank hinzugezogen.

Informationen wie aktuelle Anschrift der Patientinnen bzw. Todestag/Todesursache konnten dadurch eruiert werden. Die Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Tumorregister München (TRM) am Tumorzentrum München trug in der letzten Phase der Datenrecherche wesentlich zur Ergänzung und Aktualisierung der bereits ermittelten Daten bei.

Der erneute Kontakt zu Patientinnen sowie die genaue Recherche führten in Einzelfällen wiederum zur Vervollständigung der patientenorientierten Datenaufbereitung des TRM.

Kontakt zu behandelnden Kolleginnen/Kollegen

Es wurde ein Rundschreiben mit kurzer Erläuterung zur Studie bzw. der Ankündigung einer telefonischen Befragung verfasst und an die weiterbehandelnden Ärzte verschickt (s. Anhang). Die insgesamt 118 erreichten Kolleginnen und Kollegen beantworteten einen für diese Zwecke entworfenen Fragebogen. Dabei wurden Fragen zu Regelmäßigkeit der Nachuntersuchungen, Rezidiven, Familienanamnese, Begleiterkrankungen und aktueller Therapie sowie Tod und Todesursache bzw. aktueller Anschrift behandelt (s. Anhang).

Kontakt zu Patientinnen

Im Anschluss an die Ärztebefragung wurde ein Patientenbrief erstellt und an die Patientinnen versendet (s. Anhang). Die aktuelle Anschrift und die Telefonnummer konnten über Aktenangaben, Verwandte, Ärzte, telefonische Auskunft, Einwohnermeldeamt und klinikinterne Datenbanken ermittelt werden.

Es wurde Wert darauf gelegt, den Patientinnen die Wichtigkeit der späten Analyse sowie der Patientenbeteiligung, so weit diese möglich war, klar zu machen. Ein Fragebogen, der in erster Linie auf mögliche therapieinduzierte Spätfolgen und die Lebensqualität der Patientinnen ausgerichtet war, stellte die Grundlage des späteren, im Brief angekündigten telefonischen Interviews. Die meisten Patientinnen zeigten sich erfreut über die Nachfrage und erteilten gerne Auskunft.

Es wurden Fragen zu Spättoxizität der Radiotherapie bezüglich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, sexueller Funktion und des Allgemeinbefindens der Patientinnen gestellt (s. Anhang). Zusätzlich konnten Angaben hinsichtlich der Arztkontakte, weiterer Tumorbehandlung nach Strahlentherapie, Medikamentenanamnese, Selbstversorgung etc. dokumentiert und mit ausgewertet werden.

Von 97 noch lebenden Patientinnen wurde in 82 Fällen (84,5%) ein aktueller Status erhoben. Das mediane Alter der lebenden Patientinnen betrug 73,9 Jahre (42 bis 96 Jahre) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren (2,9 bis 15,4 Jahre).

Zum Erhebungszeitpunkt standen 72 Patientinnen für ein telefonisches Interview zur Verfügung. Davon waren 25 Patientinnen mit einer späteren Nachuntersuchung einverstanden.

Bei weiteren 10 Patientinnen sowie im Falle des Ablebens der Patientin konnten wichtige Informationen über Ehepartner, Angehörige, Pflegepersonen und sonst noch behandelnde Ärzte in Erfahrung gebracht werden. Die verbliebenen 15 der 97 Patientinnen konnten aus verschiedensten Gründen nicht kontaktiert werden. Darunter befanden sich u.a. Patientinnen, die eine weitere medizinische Betreuung ablehnten oder die Auskunft verweigerten, aber auch Patientinnen die unbekannt verzogen waren und deshalb aus der Auswertung bezüglich Spätfolgen und Lebensqualität ausgeschlossen wurden.

Die Bewertung und Klassifizierung der aus den Nachuntersuchungen und/oder den Interviews gewonnenen Daten erfolgte

- nach dem Karnofsky-Index zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes (*31 S.2003*) (s. Tab.11 im Anhang),
- nach der Klassifikation der RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) für chronische Nebenwirkungen nach gynäkologischem Afterloading (*13 S.1344-1345*) für Haut und Schleimhaut, unterer Gastrointestinal- und Harntrakt (s. Tab.12 im Anhang) bzw.
- nach dem für die Dokumentation von Folgen gynäkologischer Operationen entwickelten Franco-Italian Glossary (FIG) (*12 S.196-198*) für den Urogenitaltrakt (s. Tab.13 im Anhang).

Nachuntersuchung

Von den 72 telefonisch persönlich erreichten Patientinnen erschienen 25 zur gynäkologischen Nachuntersuchung.

Gegenstand der Nachuntersuchung war die Inspektion der Haut (pubisch, suprapubisch, perianal) und der Schleimhäute (Ostium urethrae, Vulva, Vagina), Palpation des Abdomens, vaginale Palpation und die digital-rektale Untersuchung zur Beurteilung der Rektummukosa, der Ampulle und der Funktion des Analsphinkters.

Die vaginale Untersuchung mittels Spekula unterschiedlicher Größe erlaubte Angaben bezüglich der Verengung der Vagina, und mit dem Einsatz von Messzylindern konnte die Vaginallänge gemessen werden. Darüber wurden Aussehen und Veränderungen im Bereich des Scheidenabschlusses und der Vaginalwände sowie die Befeuchtung der Vagina bzw. das Vaginalsekret beurteilt.

Zur unmittelbaren Dokumentation der Untersuchung wurde ein Untersuchungsprotokoll verwendet (s. Anhang). Anschließend wurde der Befund nach den oben genannten Kriterien evaluiert und klassifiziert und sowohl in der Patientenakte als auch im Nachsorgeheft der Patientin festgehalten.

Auswertung

Die Verarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Windows XP 2002 Home Edition (MS Access, MS Word, MS Excel). Die Überlebensraten wurden nach der Kaplan-Meier Methode aktuarisch ausgewertet und dargestellt. Das Auftreten der Rezidive in ihrer Beziehung zu den einzelnen Parametern wie T-Stadium, Malignitätsgrad, Myometriuminfiltration und Kapillarbefall (CSLI= capillary space like invasion) wurde mit Hilfe der univariaten Analyse von Einflussgrößen untersucht und mittels logrank-Test auf Signifikanz überprüft.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Altersverteilung

Zum Diagnosezeitpunkt betrug das Durchschnittsalter der 139 Patientinnen 65,6 Jahre. Die jüngste Patientin mit der Diagnose Endometriumkarzinom war 37,3 und die älteste 88,8 Jahre alt. Das mediane Alter betrug 64,6 Jahre.

Am häufigsten vertreten war die Erkrankung bei den 60- bis 69-Jährigen mit 39,6% (55 Pat.), gefolgt von 33,8% (47 Pat.) im Alter von 70 und höher. Auf das Alter 59 und jünger entfielen 26,6% (37 Pat.) des Patientenkollektivs (s. Abb.1).

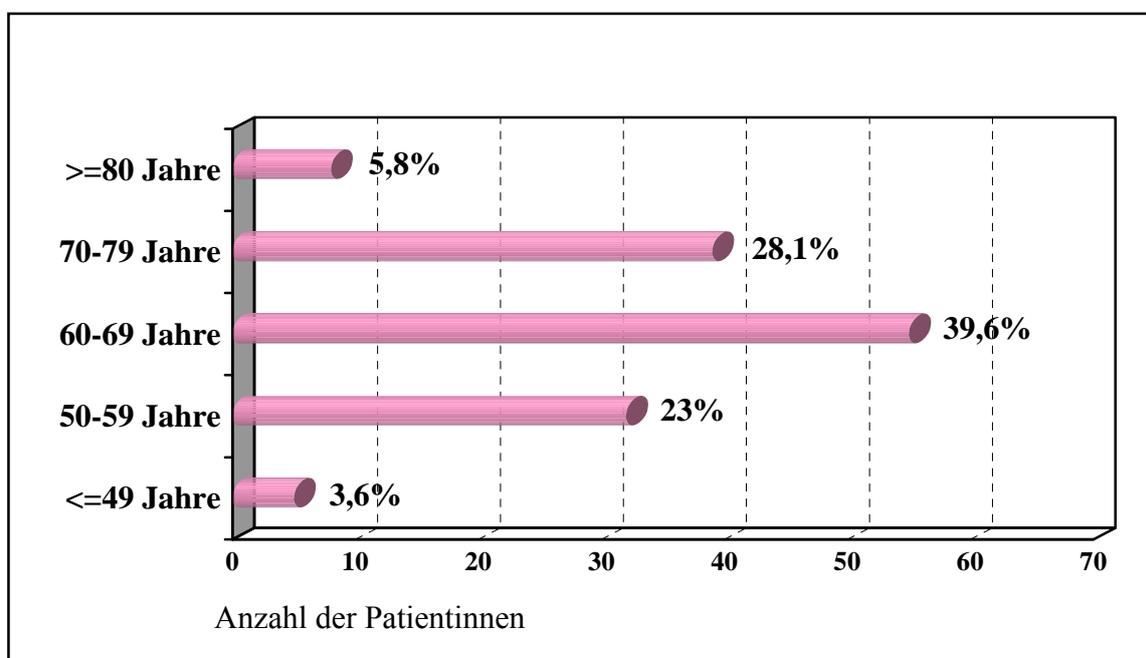


Abbildung 1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Diagnosezeitpunkt

4.2. Therapie

Operative Therapie

Der größte Teil der Patientinnen (109 von 139 Pat, 79,1%) wurde operativ in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar vorbehandelt. Die operative Versorgung der übrigen 30 Patientinnen erfolgte in den Krankenhäusern der Stadt München und Umgebung (Krankenhaus Ebersberg: 13 Pat. Krankenhaus Pasing: 8 Pat., sonstige Krankenhäuser des Einzugsgebiets: 9 Pat.).

Alle Patientinnen unterzogen sich einer abdominellen Hysterektomie und Adnektomie (Entfernung des Uterus, des Aufhängeapparates sowie beider Ovarien) mit oder ohne Lymphknotenextirpation. In 90% der Fälle (125 Pat.) wurde im Vorfeld der Hysterektomie der Verdacht auf ein Endometriumkarzinom durch fraktionierte Abrasio bestätigt.

Häufigster Operationszugang war die bei 116 Patientinnen (83,5%) angewendete Längslaparotomie, gefolgt von Querlaparotomie, die bei 13 Patientinnen stattfand. In zehn Fällen konnte das Operationsverfahren nicht ermittelt werden.

In zwei Fällen erfolgte gleichzeitig zur Hysterektomie eine Zweitoperation. Bei einer Patientin wurde zusätzlich eine weite Exzision der rechten Mamma durchgeführt, bei der anderen ein Ovarialkarzinom mitreseziert. Es handelte sich hierbei nicht um Fernmetastasen.

Lymphadenektomie

Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten (LK) variierte zwischen 1 und 58, im Median wurden 16 und im Mittel 17,3 Lymphknoten entnommen.

Eine Lymphadenektomie (>10 entnommene LK) wurde bei 38,8% (54 von 139 Pat.) des Gesamtkollektivs durchgeführt. Die alleinige Entnahme der pelvinen Lymphknoten (47 Pat.) erfolgte in 33,8%, die Entnahme pelviner und paraaortaler LK in 5% der Fälle (7 Pat.).

Ein LK-Sampling (1-9 entnommene LK) wurde bei 23 Patientinnen dokumentiert (16,5%). Bei 44,6% (62 Pat.) wurde im Rahmen der operativen Behandlung keine LK-Exstirpation durchgeführt.

Strahlentherapie

Die vaginale Brachytherapie, die postoperativ bei allen 139 Patientinnen durchgeführt wurde, erfolgte in einem Abstand zum operativen Eingriff von minimal 13 bis zu maximal 190 Tagen, im Mittel nach 35,6 Tagen und im Median nach 28,5 Tagen vom Zeitpunkt des operativen Eingriffs gerechnet.

Zwischen 1990 und 1998 wurden 94 Patientinnen mit einer Bestrahlungsdosis von 3x 10 Gy auf der Vaginaloberfläche behandelt. Weitere 42 Patientinnen wurden im Zeitraum zwischen 1998 und 2002 mit 3x 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe in den oberen beiden Dritteln der Vagina bestrahlt. Ausnahmen gab es bei zwei Patientinnen mit 12 Gy Oberflächendosis (dabei 2 Fraktionen 12 Gy und 1 Fraktion 10 Gy) und bei einer Patientin mit 7 Gy Oberflächendosis pro Fraktion.

Bei 135 Patientinnen (97,1%) wurde die Strahlentherapie in drei Sitzungen mit ein bis zwei Fraktionen pro Woche durchgeführt. Von den übrigen vier Patientinnen wurden eine Patientin mit fünf, zwei Patientinnen mit vier und eine Patientin, die nach der ersten Fraktion nicht zur weiteren Therapie erschien, mit ausschließlich einer Fraktion strahlentherapeutisch behandelt.

Die Zylinderdicke (ZD) der verwendeten Applikatoren variierte zwischen 2 und 3cm, wobei der Applikator mit der ZD= 3cm bei 94 Patientinnen (67,6%) am häufigsten eingesetzt wurde (s. Tab.3).

Tabelle 3: Applikatorvariationen und deren Verteilung auf das Patientenkollektiv

ZD in cm	Häufigkeit	%
2	2	1,4
2,3	6	4,3
2,6	37	26,6
3	94	67,6

4.3. Tumorstadien und Tumorausbreitung

4.3.1. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms erfolgte nach der Reklassifikation gemäß der 6. Auflage der histopathologischen TNM-Klassifikation von 2002 (s. Tab.2).

Häufigkeiten

Bei allen 139 Patientinnen gelang eine eindeutige Zuordnung gemäß der 6.Auflage der TNM-Klassifikation von 2002. Demnach befand sich mit 118 Patientinnen (84,9%) der größte Anteil des Patientenkollektivs im Stadium pT1, wobei das Tumorstadium pT1b mit 48,9% am häufigsten vertreten war. Die detaillierte Stadienverteilung im Gesamtkollektiv zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4: Stadienverteilung im Patientenkollektiv

	pT1 n (%)	pT2 n (%)	pT3 n (%)
a	6 (4,3)	6 (4,3)	4 (2,9)
b	68 (48,9)	11 (7,9)	
c	44 (31,7)		
Gesamt	118 (84,9)	17 (12,2)	4 (2,9)

4.3.2. Myometriuminfiltration

An erster Stelle standen die Karzinome, deren Infiltrationstiefe bis zur inneren Hälfte des Myometriums reichte (76 Pat.). Die Ausbreitung des Karzinoms in die äußere Hälfte des Myometriums konnte bei 56 Patientinnen nachgewiesen werden. Eine alleinige Endometriuminfiltration wurde bei sieben Patientinnen festgestellt (6 Pat. im pT1a- und 1 Pat. im pT2a-Stadium) (s. Abb.2).

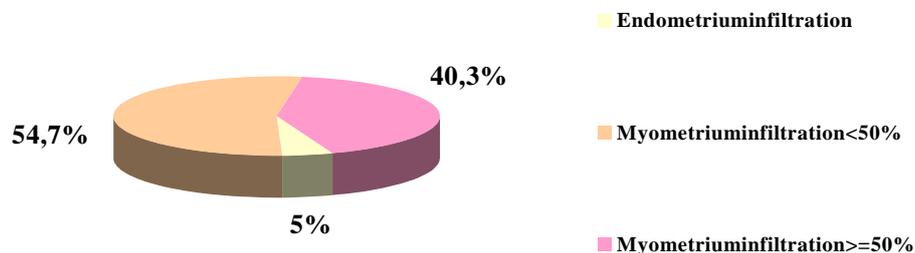


Abbildung 2: Tiefe der Myometriuminfiltration und deren Verteilung im Gesamtkollektiv

4.3.3. Kapillarbefall

Kapillarbefall der Lymphgefäße wurde in 13 von 139 Fällen (9,4%) beschrieben.

4.4. Histologie

Resektionsgrad

In histologischen Berichten wurde bei 115 Patientinnen (82,7%) eine R0-Resektion ausdrücklich erwähnt. Der Beschreibung bzw. der Beurteilung des histologischen Präparats zufolge ist jedoch in allen Fällen das Vorliegen einer R0-Resektion am wahrscheinlichsten.

Histologischer Subtyp

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war die endometrioiden Form des Adenokarzinoms mit 128 von 139 Patientinnen (92,1%) der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp. Die endometrioiden Form mit plattenepithelialer Metaplasie/Atypie (früher als Adenoakanthom bzw. adenosquamöses Adenokarzinom bezeichnet) wiesen 5,8% (8 Pat.) der Patientinnen auf.

Bei zwei Patientinnen lag ein Plattenepithelkarzinom vor, bei einer weiteren Patientin wurde ein klarzelliges Karzinom diagnostiziert (s. Abb.3).

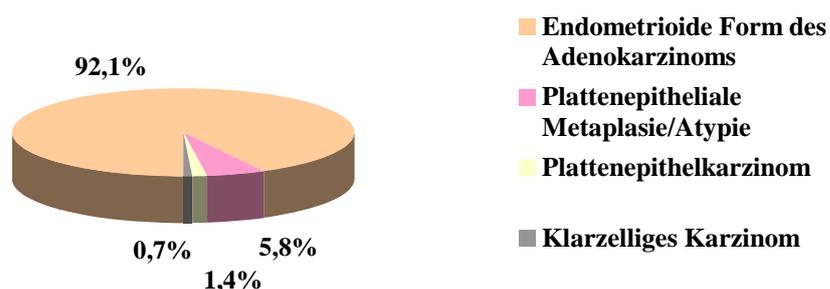


Abbildung 3: Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv

4.5. Malignitätsgrad

Am häufigsten wurde der mäßig differenzierte Tumor (G2) beschrieben (bei 87 von 139 Pat.). Die Verteilung des Differenzierungsgrads in den einzelnen T-Stadien zeigt die nachfolgende Tabelle 5.

Tabelle 5: Histologische Differenzierungsgrade und deren Stadienverteilung

	pT1	a	b	c	pT2	a	b	pT3a	Gesamt
G1	23	4	13	6	5	3	2	-	28 (20,1%)
G2	71	1	45	25	12	3	9	4	87 (62,6%)
G3	24	1	10	13	-	-	-	-	24 (17,3%)
Gesamt	118	6	68	44	17	6	11	4	139 (100%)

4.6. Lymphknoten und Metastasierung

Lymphknotenbefall

Bei einer Patientin fand man zwei befallene von insgesamt 26 entnommenen Lymphknoten, es bestand somit der Lymphknotenstatus pN1.

Als cN0 galten 85 Patientinnen (23 Pat. mit LK-Sampling, 62 Pat. ohne LK-Exstirpation) bei denen keine radikale Lymphadenektomie durchgeführt wurde, als pN0 die übrigen 54 Patientinnen mit Lymphadenektomie (>10 entnommene LK).

Metastasierung

Bei keiner der Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung festgestellt.

4.7. Tumorkontrolle

Der Beobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs erstreckt sich zwischen 0,3 und 15,4 Jahre, im Mittel 8,2 und im Median 7,7 Jahre. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die 97 lebenden Patientinnen beträgt 8,6 Jahre.

4.7.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Von insgesamt 139 Patientinnen verstarben im Laufe der Nachsorgezeit 42 Patientinnen, neun Patientinnen bedingt durch das Endometriumkarzinom (s.u.). Fünf Jahre nach der Erstdiagnose lebten 86,7% der 139 Patientinnen. Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren lag bei 68% (s. Abb.4).

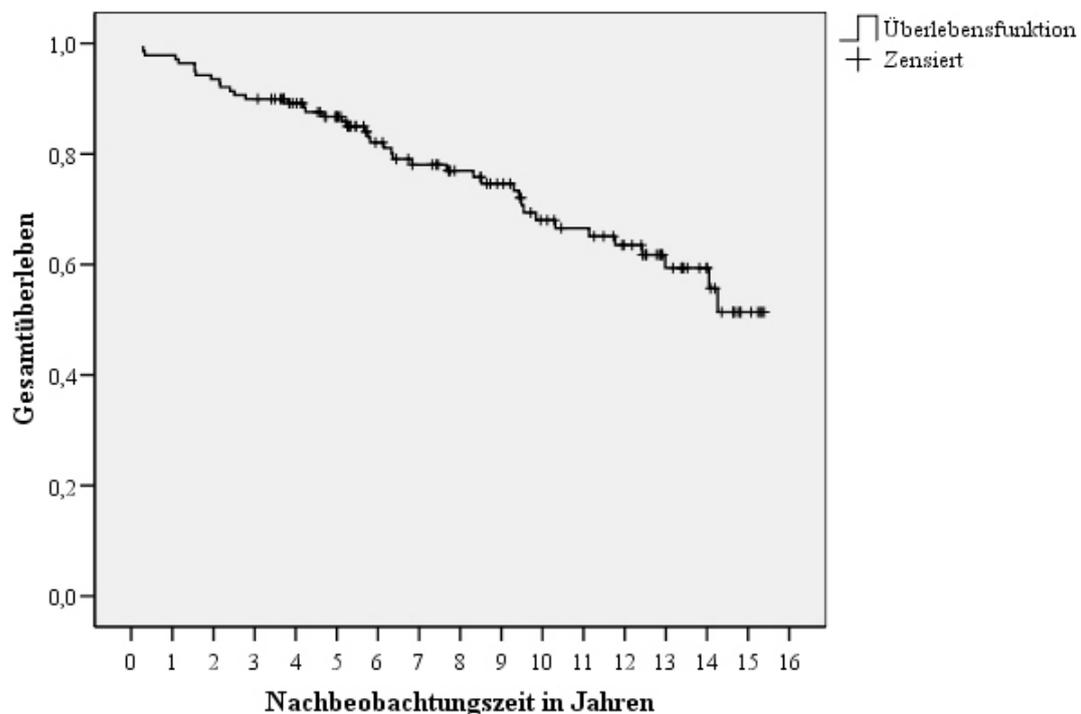
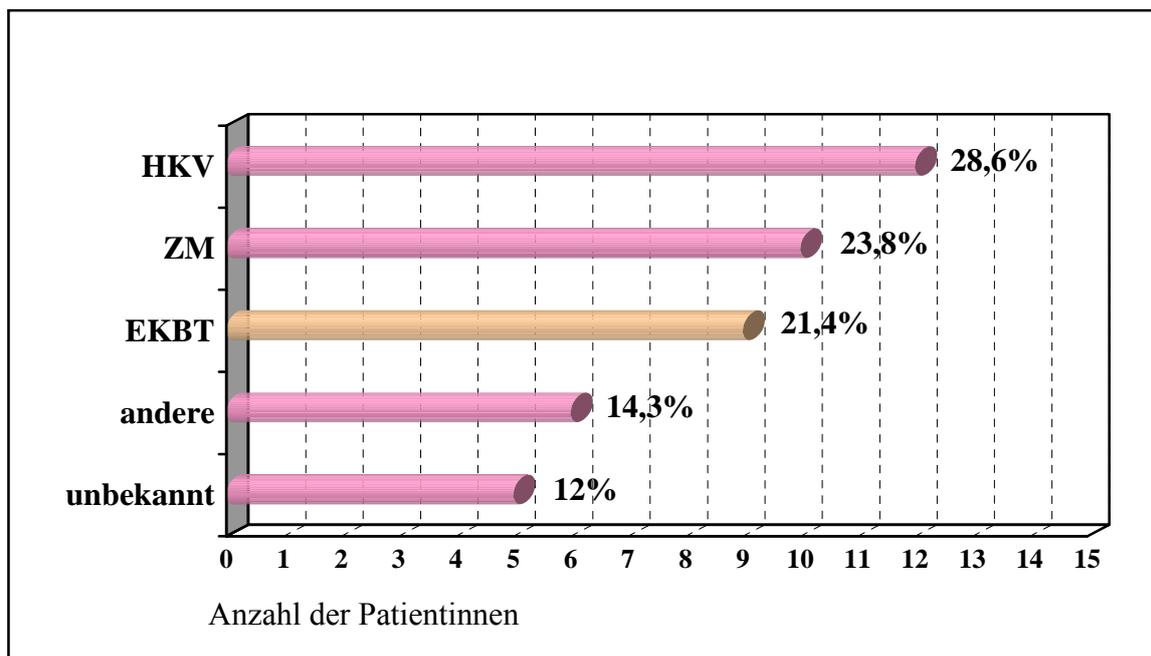


Abbildung 4: Gesamtüberleben für alle 139 Patientinnen

Todesursachen

Innerhalb der Gruppe der nicht am Endometriumkarzinom verstorbenen Patientinnen wurde nach 0,3 Jahren vom Erstdiagnosezeitpunkt gerechnet vom ersten Todesfall berichtet. Der längste Abstand zwischen Erstdiagnose und Todeszeitpunkt betrug 14,3 Jahre. Im Mittel waren es 6,9 und im Median betrug der Abstand 7 Jahre.

Das HerzKreislaufversagen war die häufigste Todesursache mit zwölf betroffenen Patientinnen. Ein durch Zweittumor bedingter Tod wurde in zehn Fällen festgestellt (s. Abb.5).



HKV: HerzKreislaufversagen
ZM: Zweitmalignom
EKBT: Endometriumkarzinom bedingter Tod

Abbildung 5: Todesursachen der 42 verstorbenen Patientinnen

Krankheitsspezifisches Überleben

Das krankheitsspezifische Überleben des Kollektivs liegt nach fünf Jahren bei 95,1% und nach zehn Jahren bei 91,7% für 134 Patientinnen. Fünf Patientinnen wurden aufgrund der nicht bekannten Todesursache aus der Berechnung zensiert (s. Abb.6).

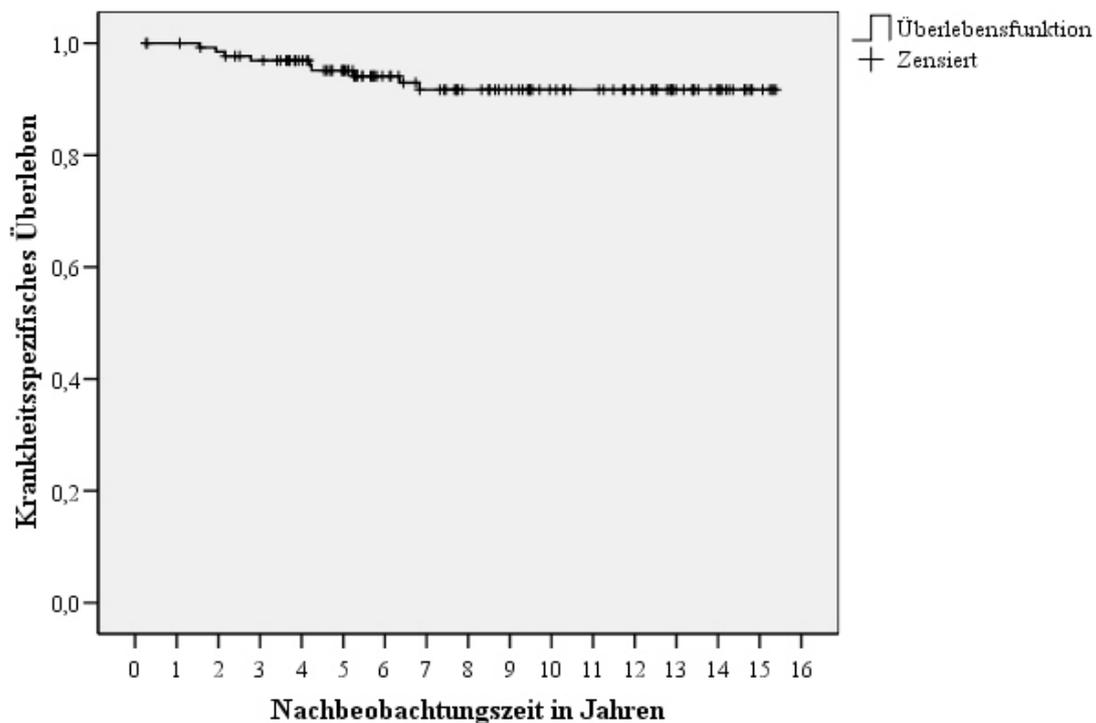


Abbildung 6: Krankheitsspezifisches Überleben im Patientenkollektiv (n=134 Pat.)

4.7.2. Rezidive

Die Gesamtrezidivrate beträgt 7,9% (11 von 139 Pat.). Das früheste Auftreten eines Rezidivs wurde 0,5 Jahre, das späteste 5,4 Jahre nach Operation diagnostiziert. Im Mittel betrug der Abstand zur Operation 2,6 und im Median 1,9 Jahre. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose durchschnittlich 68,8 Jahre alt.

Krankheitsfreies Überleben

Im folgenden beziehen sich die Kaplan-Meier-Berechnungen auf 137 Patientinnen des Gesamtkollektivs, da bei unbekannter Todesursache in zwei Fällen nicht geklärt werden konnte, ob die Patientinnen im Verlauf der Nachbeobachtung ein Rezidiv erlitten bzw. rezidivfrei blieben. Eine Rezidivfreiheit fünf Jahre postoperativ konnte bei 92,1% der Patientinnen festgestellt werden. Nach zehn Jahren waren 91,1% der Patientinnen ohne Rezidiv (s. Abb.7).

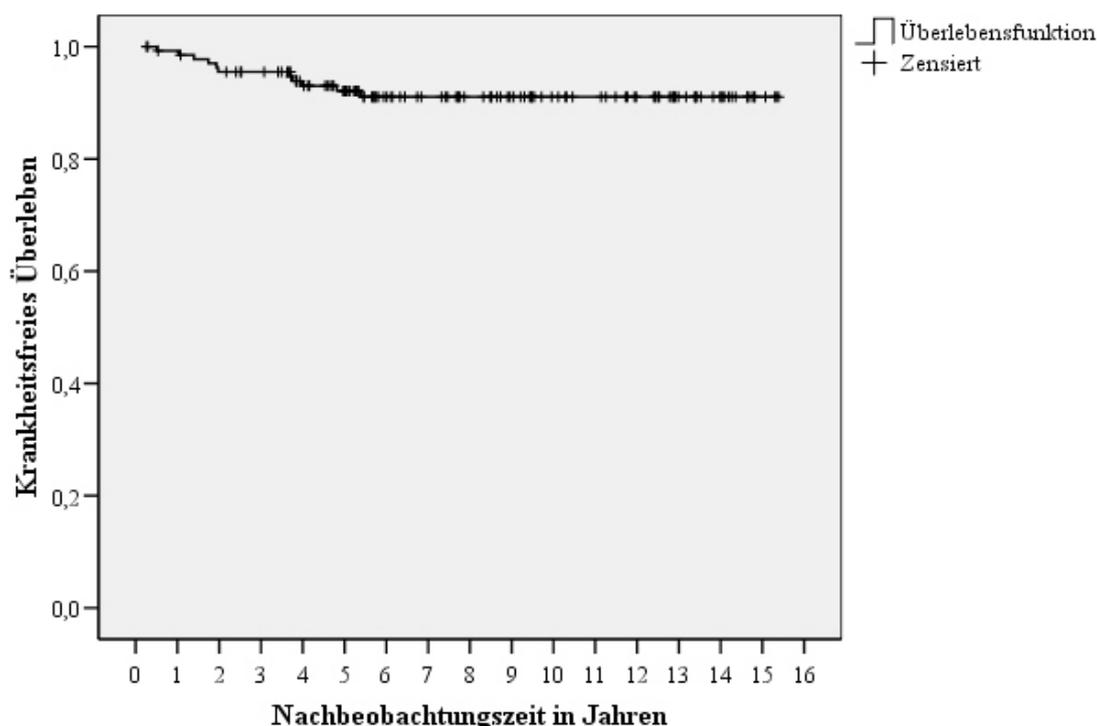


Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben im Patientenkollektiv (n=137 Pat.)

Vaginales Rezidiv

Zwei Patientinnen erlitten ein vaginales Rezidiv (1,4%), eine davon in Kombination mit Fernmetastasen, wobei das vaginale Rezidiv nach der Fernmetastasierung auftrat.

Bei der ersten Patientin handelte es sich um einen pT1bG2 Tumor. Der myometrane Befall betrug 44%. Nachdem nach Hysterektomie, Adnektomie und Lymphadenektomie 04/01 zwei befallene von 26 entnommenen Lymphknoten erkannt wurden, bestand bei dieser Patientin somit der Lymphknotenstatus pN1. Daraufhin wurde 05/01 zusätzlich eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Postoperativ fiel eine erhebliche Serombildung auf. Die vaginale Brachytherapie erfolgte Ende 06/01.

09/01 fiel eine Harnstauungsniere rechts bei prävesikaler Enge auf, die mit einer Ureterschleife überbrückt wurde. 10/01 wurden ossäre Metastasen im Becken entdeckt, zudem bestand der V.a. Lungenmetastasen, so dass eine Chemotherapie mit Taxol mono und Zometa eingeleitet wurde. 01/02 wurde das vaginale Rezidiv diagnostiziert (im MRT: 2,5cm großer

Herd dorsolateral der Urethra, klinisch als kissenartige suburethrale Resistenz palpabel plus 5mm großer Herd intravaginal mit beginnender Exulzeration).

Zum Rezidivzeitpunkt war die Patientin 60 Jahre alt. Trotz second-line Chemotherapie (Epirubicin/Cyclophosphamid) verlief die Erkrankung progredient mit Peritonealkarzinose, an deren Folgen die Patientin 09/02 verstarb.

Bei der zweiten Patientin handelte es sich um eine internistisch erheblich komorbide Patientin mit einem pT1cG3cN0 Tumor, die Myometriuminfiltration betrug 50%. Auf eine Lymphknotenexstirpation wurde bewusst angesichts des hohen Komplikationsrisikos verzichtet (äthyltoxische Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen III°, Splenomegalie, Thrombozytopenie).

Ein Tumor der rechten Mamma, der bereits zum Zeitpunkt der Hysterektomie mammographisch bekannt war, wurde im Intervall 6 Monate später reseziert und mit Strahlentherapie adjuvant behandelt. Er erwies sich als rezeptorpositives DCIS (duktales Carcinoma in situ) pTisG1. Daraufhin wurde zusätzlich eine Tamoxifentherapie angesetzt. Mit dem Auftreten des Vaginalrezidivs 11 Monate nach Operation wurde diese abgesetzt.

Es handelte sich um ein exulzierendes vaginales Rezidiv G3 mit suspekten Leistenlymphknoten. Eine lokale Strahlentherapie des vaginalen Rezidivs wurde eingeleitet. Aufgrund der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patientin bei dekompensierter Leberzirrhose musste die ambulante Strahlentherapie bei 28,8 Gy abgebrochen werden. Auch unter stationären Bedingungen gelang keine suffiziente Rekompensation der Leberzirrhose, so dass die Patientin im Alter von 64 Jahren im Rahmen der dekompensierten Leberzirrhose an einer E.coli-Sepsis verstarb.

Aus den histologischen Berichten geht hervor, dass es sich bei beiden Patientinnen um die endometrioiden Form des Adenokarzinoms handelte und dass ebenfalls bei beiden ein R0- und ein M0-Status vorlag. Die vaginale Brachytherapie ist auch identisch: es wurden in drei Fraktionen je 5 Gy in 5mm Gewebetiefe in den oberen zwei Dritteln der Vagina verabreicht (s. Tab.6).

Tabelle 6: Gesamtübersicht der Rezidive

Rezidivlokalisierung			T-Stadium	Grading	MI \geq 50%	CSLI	Alter bei ED in Jahren	Rezidivfreie Zeit in Monaten	Zeit mit Rezidiv in Monaten	Todesursache
VR	BR	FM								
+	-	+	pT1b	2	-	-	60,3	5,7	12,5	Tumor
-	+	+	pT1b	2	-	+	58,7	43,7	5,9	Tumor
+	-	-	pT1c	3	+	-	62,7	10,8	6,5	Andere*
-	-	+	pT1c	2	+	-	77,6	20	12,5	Tumor
-	-	+	pT1c	3	+	-	73,3	64,1	11,6	Tumor
-	-	+	pT1c	1	+	-	61,7	44,4	37,4	Tumor
-	+	-	pT1c	3	+	+	60,7	16,1	166	lebt
-	+	-	pT1c	3	+	-	69,6	23,2	2,1	Tumor
-	+	+	pT3a	2	+	-	71,2	9,1	14,3	Tumor
-	+	+	pT3a	2	+	+	67,2	57	5	Tumor
-	-	+	pT3a	2	-	-	64,2	47,6	2,8	Tumor

VR: vaginales Rezidiv, BR: Beckenrezidiv extravaginal, FM: Fernmetastasen

MI: Myometriuminfiltration

CSLI: capillary space like invasion

ED: Erstdiagnose

*E.coli-Sepsis bei dekompensierter Leberzirrhose

Vaginale Kontrolle

Bei zwei aufgetretenen Vaginalrezidiven im Gesamtkollektiv beträgt die vaginale Kontrollrate nach fünf und zehn Jahren gleichbleibend 98,5% (s. Abb.8).

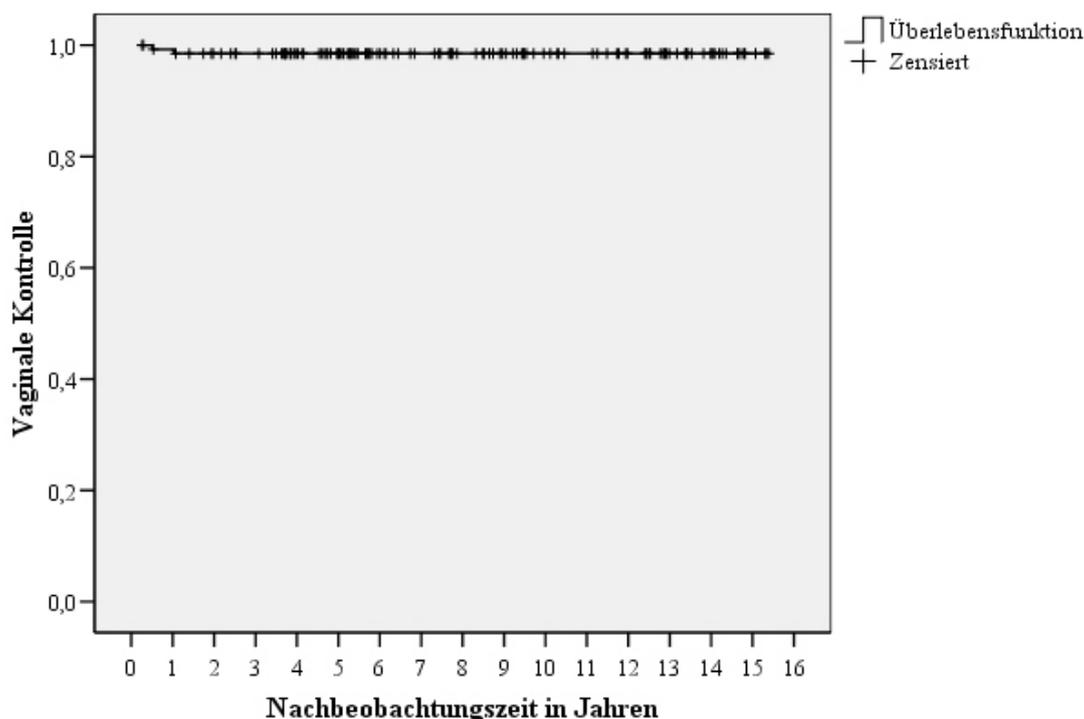


Abbildung 8: Vaginale Kontrolle im Patientenkollektiv (n=137 Pat.)

Regionäres Rezidiv

Bei fünf weiteren Patientinnen (3,6%) wurde ein extravaginales Beckenrezidiv diagnostiziert. Drei der fünf Patientinnen entwickelten später zusätzlich eine Fernmetastasierung, die in den Knochen, in den Dünndarm und die Haut bzw. in den Darm und das Peritoneum erfolgte.

Innerhalb dieser Patientengruppe waren zwei pT3aG2 Malignome, zwei pT1cG3 Malignome und ein pT1bG2 Malignom vertreten. Bis auf die letzte Patientin (myometraner Befall 23%), reichte bei den übrigen vier Patientinnen die Tumorausbreitung bis in das äußere Myometriumdrittel.

Im Mittel betrug der Abstand zwischen Operation und Rezidivzeitpunkt 2,5 Jahre. Eine Patientin wurde aufgrund eines isolierten Lymphknotenrezidivs in der Region des Musculus psoas operativ behandelt. Diese Patientin war zum Zeitpunkt der Befragung als einzige der Rezidivgruppe noch am Leben. Die vier übrigen Patientinnen verstarben an den Folgen des Tumors. Eine detaillierte Darstellung der Charakteristika rezidivierter Patientinnen, gibt die Tabelle 6.

Extravaginale pelvine Kontrolle

Eine regionäre Rezidivfreiheit bei insgesamt fünf aufgetretenen extravaginalem Beckenrezidiven konnte nach fünf bzw. zehn Jahren bei 95,9% der Patientinnen erreicht werden.

Fernmetastasen

Alleinige Fernmetastasen kamen in Form von Lungen-, Knochen- und Leberbefall bei vier Patientinnen vor. Eine Kombination von Fernmetastasen mit lokalem/regionärem Rezidiv bestand bei weiteren vier Patientinnen (s. Tab.6).

Metastasenfreie Zeit

Fünf Jahre postoperativ waren 94,2% der Patientinnen metastasenfrei. Zehn Jahre nach Operation wiesen 93,2% der Patientinnen keine Fernmetastasen auf.

Rezidive und T-Stadium

In der Gruppe der T3-Tumore bestand eine Häufung der Rezidive mit 75% (3 von 4 Pat. erlitten ein Rezidiv). Keine der Patientinnen mit einem pT2-Tumor entwickelte ein Rezidiv (0 von 16 Pat.), dagegen kamen Rezidive in der Gruppe der pT1-Tumore mit 6,8% (8 von 117 Pat.) vor.

Somit waren fünf Jahre nach Operation 93,7% der Patientinnen des pT1-Stadiums rezidivfrei. Das pT2-Stadium wies eine Rezidivfreiheit von 100%. Im Stadium pT3 blieben nur noch 25% der Patientinnen die innerhalb der ersten fünf Jahre kein Rezidiv erlitten. Es wird deutlich, dass das T-Stadium einen hochsignifikanten Prognosefaktor darstellt ($p < 0,001$, $\chi^2 = 27,3$) (s. Abb.9).

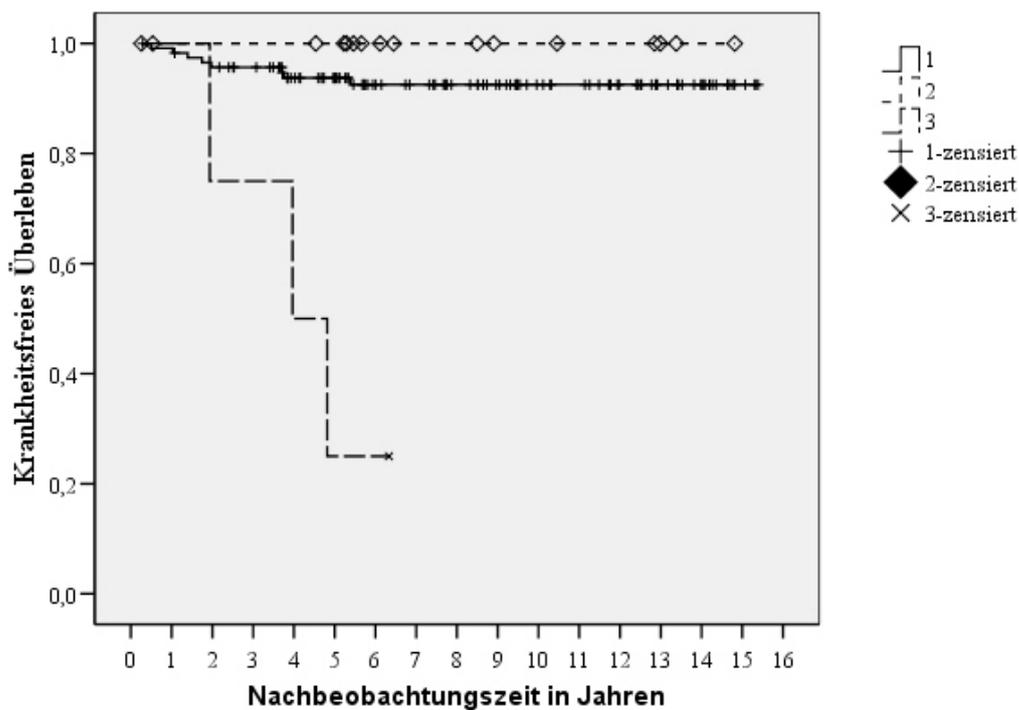


Abbildung 9: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (Kodierung: 1=T1 mit n=117, 2=T2 mit n=16, 3=T3 mit n=4)

Rezidive und Malignitätsgrad

Wenn man die Malignitätsgrade G1-G2 dem Malignitätsgrad G3 gegenüberstellt ergibt das nach fünf Jahren eine Rezidivfreiheit von 93,1% vs. 87%.

Es zeigt sich ein Trend zum Anstieg der Rezidivrate mit zunehmendem Malignitätsgrad. Während in der Gruppe der G1-Tumore Rezidive mit 3,7% vertreten sind (1 von 27 Pat.), kommen sie in der Gruppe der G2-Tumore mit 7% (6 von 86 Pat.) sowie in beiden zusammen mit 6,2% (7 von 113 Pat.) vor. Die G3-Tumore alleine weisen eine Rezidivhäufigkeit von 16,7% (4 von 24 Pat.) auf. Der Unterschied erweist sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p=0,072$, $\chi^2=3,24$) (s. Abb.10).

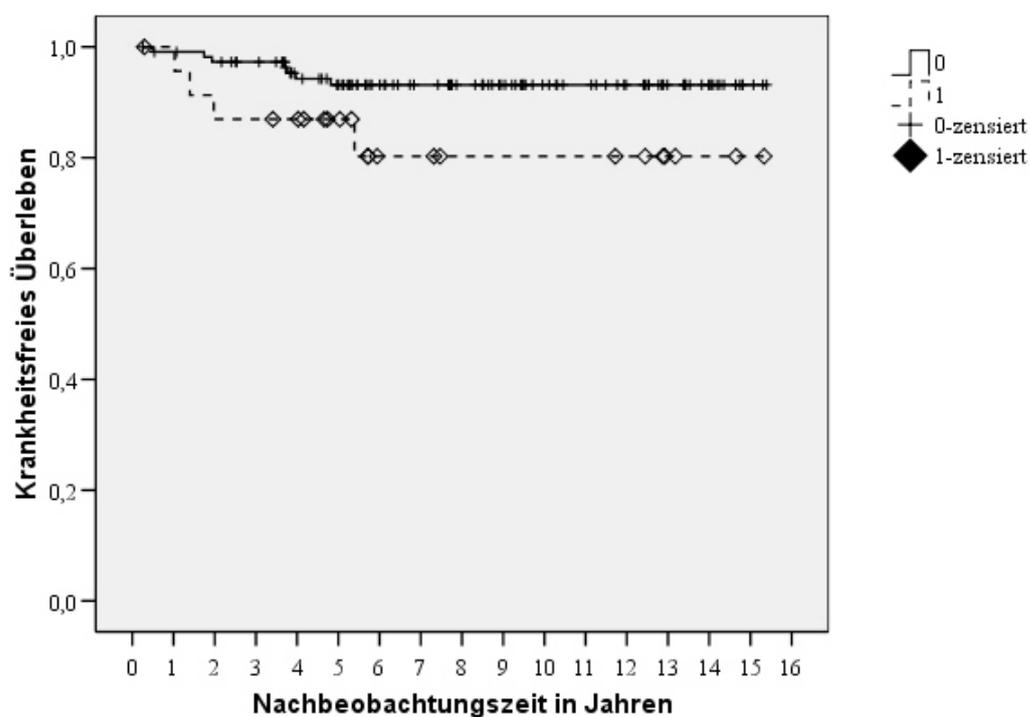


Abbildung 10: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (Kodierung: 0=G1-2 mit $n=113$, 1=G3 mit $n=24$)

Rezidive und Myometriumbefall

Die Tiefe der Myometriuminfiltration erwies sich als signifikanter Prognosefaktor ($p=0,017$, $\chi^2=5,74$). So blieben nach fünf Jahren 96% der Patientinnen mit einer Myometriuminfiltration $<50\%$ (79 Pat.) rezidivfrei. Hingegen wurde innerhalb der ersten fünf Jahre in der Gruppe mit einer myometranen Invasion von $\geq 50\%$ (47 Pat.) bei 85,9% der Patientinnen kein Rezidiv diagnostiziert (s. Abb.11).

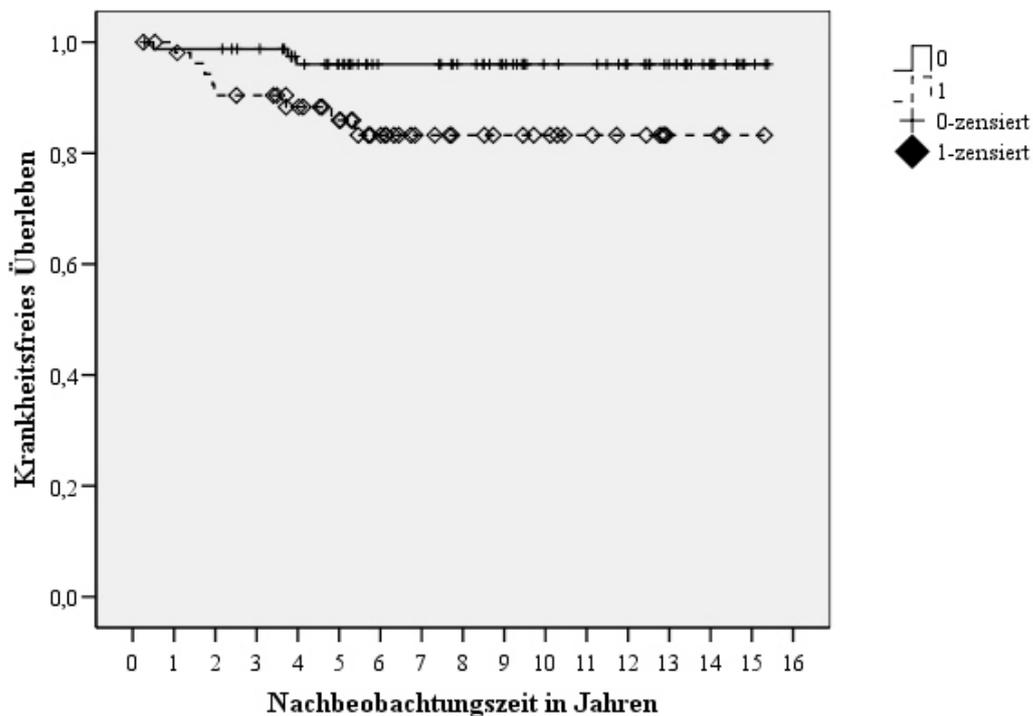


Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Myometriumbefall (Kodierung: 0=Myometriuminfiltration $<50\%$ mit $n=82$, 1=Myometriuminfiltration $\geq 50\%$ mit $n=55$)

Rezidive und der Risikofaktor CSLI (capillary space like invasion)

Unter den Rezidiven war der Kapillarbefall massiv überrepräsentiert mit 23,1% (3 von 13 Pat.) in der Gruppe mit Kapillarbefall und mit 6,5% (8 von 124 Pat.) in der Gruppe ohne Kapillarbefall. Somit waren innerhalb der ersten fünf Jahren nach Operation 94% der Frauen ohne Kapillarbefall rezidivfrei gegenüber 75% der Frauen mit Kapillarbefall. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,035$, $\chi^2=4,43$) (s. Abb.12).

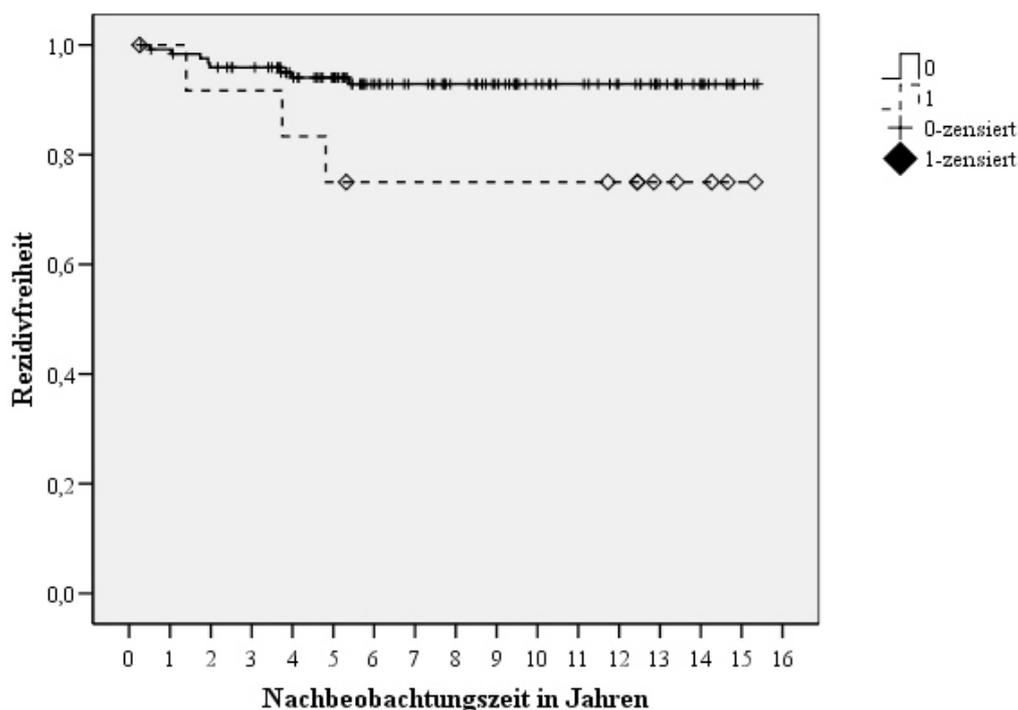


Abbildung 12: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Kapillarbefall (Kodierung: 0=kein CSLI mit $n=124$, 1=CSLI mit $n=13$)

Rezidive und die Bestrahlungsdosis

Was die Strahlentherapie der elf Patientinnen betrifft, so erfolgte sie bei allen Patientinnen in drei Sitzungen mit folgenden Unterschieden: vier Patientinnen wurden mit je 5 Gy in 5mm Gewebetiefe, fünf Patientinnen mit je 10 Gy, eine Patientin mit je 7 Gy und eine Patientin mit jeweils 12 Gy Oberflächendosis pro Sitzung behandelt, wobei in letzterwähntem Fall in der dritten Sitzung 10 Gy verabreicht wurden.

4.7.3. Endometriumkarzinom bedingter Tod

Neun der elf Patientinnen mit einem Rezidiv verstarben an den Folgen des Tumors (81,8% der rezidierten bzw. 21,4% der verstorbenen Pat.). Das erreichte Durchschnittsalter der tumorbedingt verstorbenen Patientinnen lag bei 71 Jahren (s. Tab.6).

Abstand zur Erstdiagnose

Der kürzeste Abstand zwischen Erstdiagnose und Endometriumkarzinom bedingtem Tod betrug 1,6 und der längste 6,8 Jahre. Im Mittel betrug der Abstand 3,9 Jahre und im Median 4,2 Jahre. Dabei verstarben postoperativ innerhalb der ersten fünf Jahre sechs der neun Patientinnen an den Folgen des Tumors.

Abstand zum Rezidiv

Der früheste tumorbedingte Todesfall ereignete sich 0,2 Jahre und der späteste 3,1 Jahre nach dem Auftreten des Rezidivs. Zwischen der Rezidivdiagnose und dem Endometriumkarzinom bedingten Tod lag im Mittel und im Median ein Jahr.

4.8. Zweitmalignome

Häufigkeiten und Art der Zweit- und Drittmalignome

Über das Vorkommen von Zweit- und Drittmalignomen wurde bei 31 der 139 Patientinnen (22,3%) des Gesamtkollektivs berichtet.

Den größten Anteil machten die Mammakarzinome mit 13 Patientinnen aus, gefolgt von Tumoren des Gastrointestinaltraktes mit zwölf Patientinnen. Insgesamt wiesen vier Patientinnen neben dem Endometriumkarzinom zwei weitere Tumore auf.

Abbildung 13 fasst die Häufigkeiten der beobachteten Zweit- bzw. Dritttumore zusammen, in Tabelle 7 finden sich die Details zum zeitlichen Auftreten der einzelnen Tumorentitäten in Bezug zum Endometriumkarzinom.

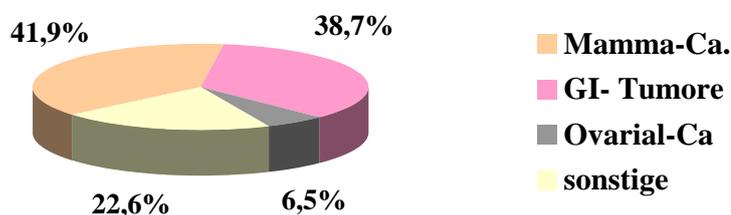


Abbildung 13: Häufigkeiten der Zweit- und Drittmalignome im Patientenkollektiv

Zeitlicher Abstand der Zweittumore zum Endometriumkarzinom

Zum Zeitpunkt der Diagnose Endometriumkarzinom litten zwölf Patientinnen (8,6% des Gesamtkollektivs) schon an einem Malignom. In 66,7% handelte es sich dabei um ein Mammakarzinom.

Im Verlauf der Nachsorgezeit erkrankten 12,9% des Gesamtkollektivs an einem Zweit- oder Dritttumor. In erster Linie handelte es sich hierbei um Tumore des Gastrointestinaltraktes (55,6%) (s. Tab.7).

Tabelle 7: Zweit- und Drittmalignome und deren Abstand zum Endometriumkarzinom

Zweit- und Drittmalignom	vorher	gleichzeitig	nachher
	7 Mammakarzinome		
Mammakarzinom+ Plasmozytom			3 Kolonkarzinome 2 Pankreaskarzinome
1 Sigmakarzinom			1 Ösophaguskarzinom
Kolon- und Coecumkarzinom		1 Ovarialkarzinom	1 Gallenblasenkarzinom
1 Ovarialkarzinom			1 Dünndarmkarzinoid
1 Zungengrund- karzinom			Pankreaskarzinom+ Melanom
			3 Bronchialkarzinome
			1 Harnblasenkarzinom
Gesamt	12 (8,6%)	1 (0,7%)	18 (12,9%)

4.9. Therapieverträglichkeit

Karnofsky-Index

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up wiesen 45 der 97 lebenden Patientinnen einen Karnofsky-Index (KI) von 100% auf, 15 Patientinnen hatten einen KI von 90% und sieben Patientinnen einen KI von 80% (s. Abb.14).

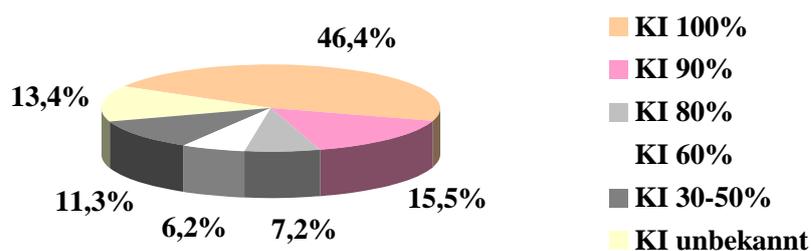


Abbildung 14: Quantifizierung des Allgemeinzustandes des Patientenkollektivs nach dem Karnofsky-Index

4.9.1. Patienteninterviews

Die Ermittlung der Spätfolgen der strahlentherapeutischen Behandlung war in 84,5% (82 von 97 noch lebenden Pat.) der Fälle möglich.

Der Nachbeobachtungszeitraum dieses Teilkollektivs betrug minimal 3,1 und maximal 15,4 Jahre. Im Mittel waren es 8,7 und im Median 8,6 Jahre. Dabei lag bei 78% die operative und strahlentherapeutische Behandlung länger als fünf Jahre zurück. In 39% der Fälle umfasst die Nachsorgezeit mehr als zehn Jahre.

Zum Zeitpunkt der Befragungen bzw. Nachuntersuchungen betrug das Durchschnittsalter der 82 Patientinnen 73,9 Jahre. Die jüngste Patientin war 41,8 und die älteste 96 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 73,6 Jahren.

Stadienverteilung und Malignitätsgrad

Bei 86,4% des Teilkollektivs lag das pT1-Stadium vor, wobei das pT1b-Stadium mit 49,4% den größten Anteil bildete.

Von den am häufigsten vorkommenden mäßig differenzierten Malignomen wiesen insgesamt 81,6% ein pT1-Stadium auf. Die übrige Stadienverteilung sowie die dazugehörigen Differenzierungsgrade sind der nachfolgenden Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Stadienverteilung und Differenzierungsgrad in der Gruppe der nachuntersuchten und/oder befragten Patientinnen

	pT1	a	b	c	pT2	a	b	Gesamt
G1	14	1	10	3	2	-	2	16 (19,5%)
G2	41	1	24	16	9	2	7	50 (61,0%)
G3	16	1	7	8	-	-	-	16 (19,5%)
Gesamt	71	3	41	27	11	2	9	82 (100%)

Rezidive

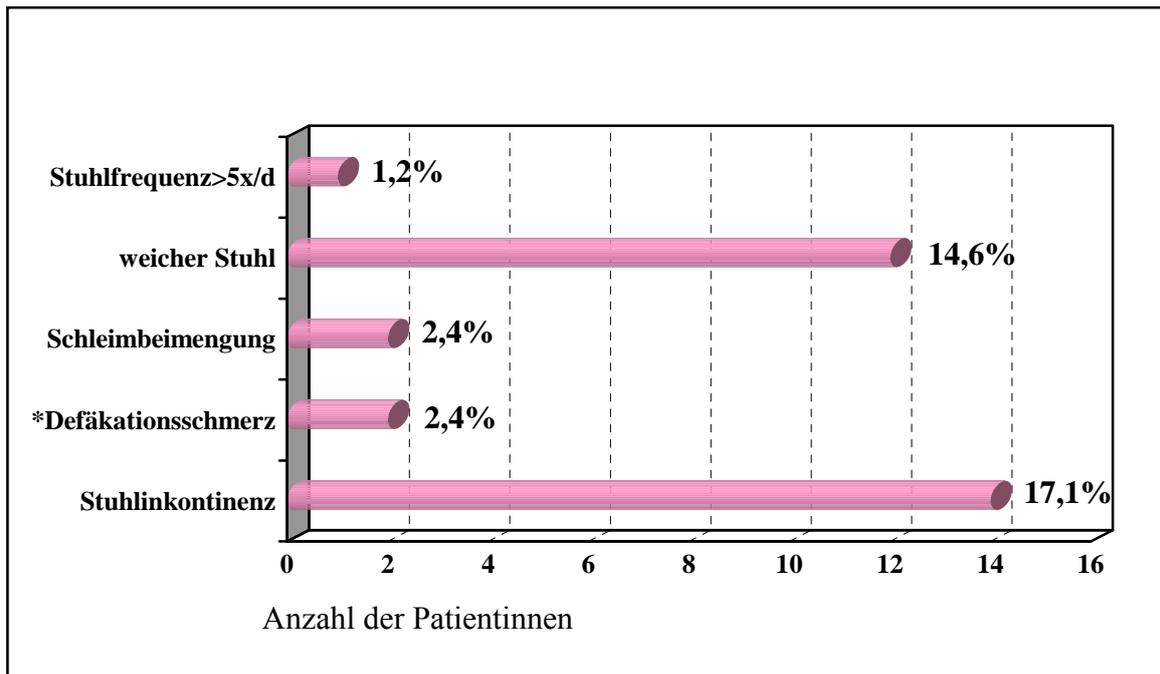
In der Gruppe der interviewten Patientinnen befand sich ebenfalls die noch lebende Patientin mit dem extravaginalem Beckenrezidiv nach initialem Tumorstadium pT1cG3.

4.9.1.1. Unterer Gastrointestinaltrakt

Einen regelmäßigen bzw. geformten Stuhl gaben 74,4% bzw. 63,4% an. Acht Patientinnen nahmen regelmäßig zur Stuhlregulierung Abführmittel ein. In einem Fall erfolgte der Stuhlgang ohne Abführmitteleinnahme häufiger als 5x täglich (Grad 2-Nebenwirkung nach RTOG) (s. Abb.15).

Geringe *Schleimbeimengung* zum Stuhl kam in zwei Fällen vor. *Blutbeimengung* zum Stuhl wurde bei keiner Patientin nachgewiesen.

Veränderungen in Form von *Stuhlinkontinenz* unterschiedlicher Schweregrade kamen bei 14 Patientinnen regelmäßig vor. Von unauffälligem Stuhlverhalten berichteten insgesamt 65 Patientinnen.



*It. Aussage der Patientinnen unabhängig von der strahlentherapeutischen Behandlung aufgetreten

Abbildung 15: Symptomatik des unteren Gastrointestinaltrakts

Einteilung der Nebenwirkungen nach RTOG-Kriterien

Leichte bis mäßige Nebenwirkungen (NW) entsprechend der Einteilung der Spätfolgen nach RTOG (berücksichtigt nur die Symptomatik in Bezug auf Stuhlfrequenz, -konsistenz und -beimengung) wurden bei neun Patientinnen beobachtet. Davon acht Fälle mit Grad 1-NW (8 Pat. mit gering reduzierter Stuhlkonsistenz, zusätzlich bei 2 Pat. geringer Schleimabgang) und ein Fall mit Grad 2-NW (1 Pat. mit Stuhlabgang >5 mal/Tag und wechselnde Stuhlkonsistenz). Eine Patientin entwickelte nach Sigmaresektion wegen chronischer Divertikulitis eine Anastomoseninsuffizienz. Der Zusammenhang mit der AL-Therapie ist unwahrscheinlich (s. Abb.16 sowie Tab.12 im Anhang).

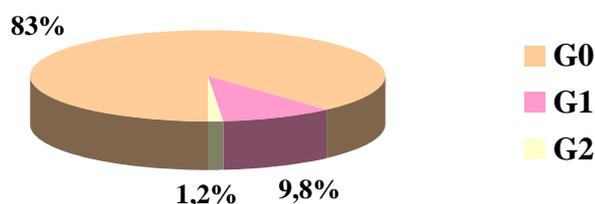


Abbildung 16: Unterer Gastrointestinaltrakt: Schweregrade der Nebenwirkungen nach RTOG

4.9.1.2. Harnleiter, Harnblase und Urethra

Eine *Pollakisurie* (nach RTOG, Miktionsfrequenz >6x täglich) gaben 41,5% der Patientinnen an (s. Abb.17).

Über eine *Nykturie* berichteten insgesamt 65 von den 82 Patientinnen. Vier bis fünf mal Wasserlassen in der Nacht gaben 10,8% dieser Patientinnen an. Keine dieser Patientinnen stand unter Dauermedikation mit Diuretika.

Wiederkehrende *dysurische Beschwerden* wurden von fünf Patientinnen angegeben.

Eine Patientin beklagte häufige Zystitiden und eine dauerhafte, von den Zystitiden unabhängige *Mikrohämaturie*. Einmalige Mikrohämaturie ohne Harnwegsinfekt kam in einem Fall vor. *Blutbeimengung* im Harn wurde von 91,5% der befragten Patientinnen verneint.

Erschwertes Wasserlassen mit konsekutiver Betätigung der *Bauchpresse* konnte bei sieben Patientinnen des Teilkollektivs festgestellt werden.

Harninkontinenz

Zusammengenommen beklagten 41 Patientinnen verschiedene Schweregrade der Harninkontinenz. In 14,6% der Fälle machte die Harninkontinenz dauerhaften Einsatz von Windeln erforderlich, 51,2% gab den Gebrauch einer Vorlage als ausreichende Maßnahme an (s. Abb.17).

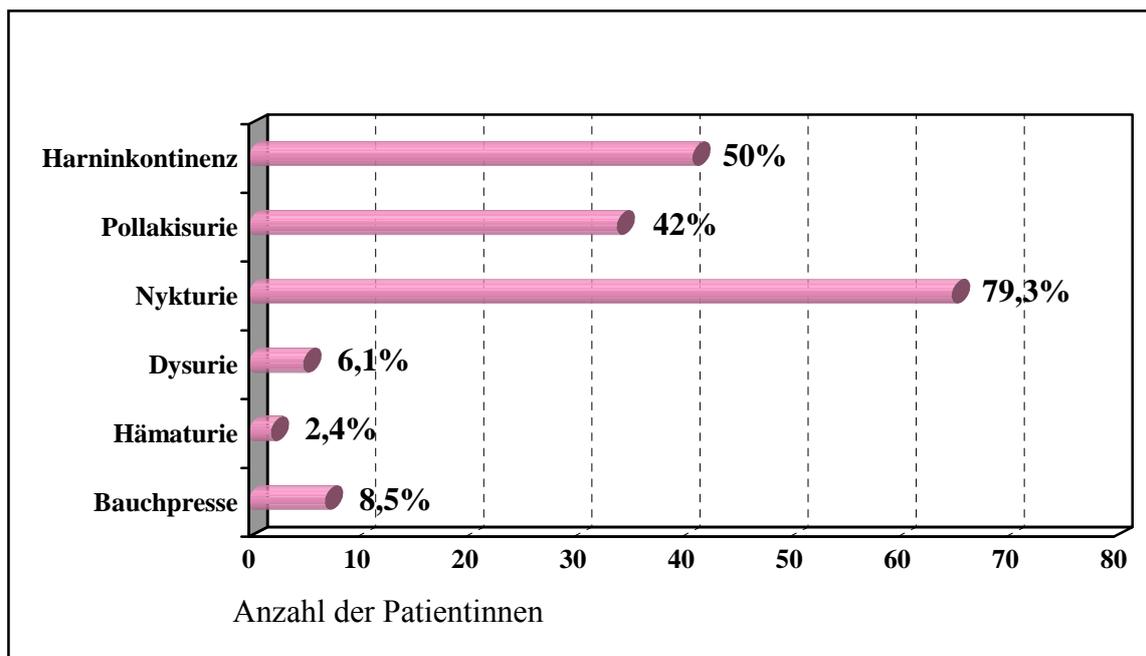


Abbildung 17: Symptomatik des unteren Harntrakts

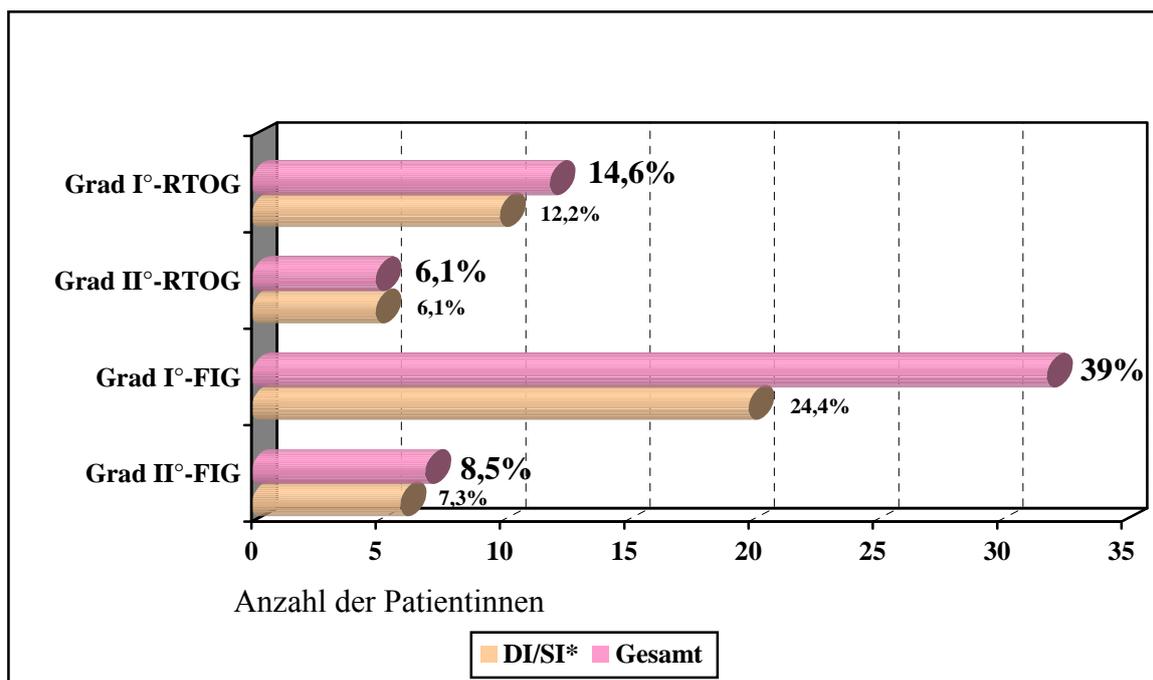
Einteilung der Nebenwirkungen nach RTOG-Kriterien

Grad 2-NW, alle in Form von mäßiger Dranginkontinenz, beschrieben insgesamt fünf Patientinnen (6,1%). Grad 1-NW wie geringe Dranginkontinenz (10 Pat.) sowie andere Spätfolgen wie beispielsweise Mikrohämaturie (2 Pat.) konnten bei 14,6% festgestellt werden (s. Abb.18 sowie Tab.12 im Anhang).

Gemäß den RTOG-Kriterien ist eine Miktionsfrequenz von über 6 mal/Tag bzw. <1 mal/h als Pollakisurie und demnach als Grad 2-NW einzustufen. Der hohe prozentuale Anteil an Pollakisurie im Kollektiv wurde nicht als Spätreaktion gewertet, zumal die befragten Patientinnen in der Regel auf eine gleich hohe Miktionsfrequenz vor der Therapie verwiesen.

Einteilung der Nebenwirkungen nach FIG-Kriterien

Entsprechend der Einteilung der Spättoxizität nach der Franco-Italian Glossary äußerten sieben Patientinnen Grad 2-NW, davon fünf Patientinnen ausschließliche Stressinkontinenz. Nebenwirkungen ersten Grades nach FIG beklagten 32 Patientinnen. Davon gaben 15 Patientinnen eine alleinige Stressinkontinenz an, fünf Patientinnen die neben Stressinkontinenz zusätzliche Grad 1-NW angaben und zwölf Patientinnen mit Grad 1-NW ohne Stressinkontinenz (s. Abb.18 sowie Tab.13 im Anhang).



*DI- Dranginkontinenz als Nebenwirkung der RTOG-Kriterien

*SI- Stressinkontinenz als Nebenwirkung der FIG-Kriterien

Abbildung 18: Harnleiter, Harnblase und Urethra: Schweregrade der Nebenwirkungen nach RTOG/FIG

4.9.1.3. Vagina/Vulva

Trockenheit wurde von 46,3% (38 Pat.) als die häufigste Erscheinung im Bereich der Vagina/Vulva angegeben. *Juckreiz* beklagten 9,8% (8 Pat.) der befragten Patientinnen. Regelmäßiger, geringer *Ausfluss* kam bei 7,3% (6 von 82 Pat.) vor. Keine Patientin berichtete von *Blutungen* im Bereich der Vagina/Vulva.

Zu konkreten Fragen bezüglich der *sexuellen Funktion* äußerten sich 89% der befragten Patientinnen.

Insgesamt 42,7% bestätigten, Intimverkehr nach der strahlentherapeutischen Behandlung gehabt zu haben bzw. noch auszuüben. Innerhalb dieser Gruppe befanden sich 25,7% der Patientinnen, die eine Einschränkung des Geschlechtsaktes wegen einer Verengung der Vagina angaben, und 34,3% der Patientinnen, die die Beeinträchtigungen des Intimverkehrs durch dabei entstehende Schmerzen erklärten (s. Tab.9). Bei 46,3% fand nach der adjuvanten Strahlentherapie kein Intimverkehr mehr statt.

Tabelle 9: Einschränkung der Sexualität durch Verengung der Vagina bzw. Schmerzen

Intimverkehr eingeschränkt bzw. nicht möglich durch	Intimverkehr nach Strahlentherapie	Kein Intimverkehr nach Strahlentherapie	Keine Angabe zum Intimverkehr
Verengung	9	2	-
Schmerzen	12	2	-
keine Einschränkung	14	34	-
Gesamt (Pat.)	35	38	66

Unter einer *Verengung der Vagina* litten 26,8% der telefonisch befragten Patientinnen. Nach der subjektiven Beurteilung der Patientin konnte zwischen folgenden Angaben unterschieden werden: durch Verengung der Vagina Geschlechtsakt unmöglich (3 Pat.), durch Verengung mäßige Beschwerden beim Geschlechtsakt (8 Pat.), spürbare Verengung ohne Einschränkung des Geschlechtsaktes (6 Pat.), Verengung unabhängig vom Geschlechtsakt (5 Pat.) sowie keine spürbare Verengung bei 63,4% der interviewten Patientinnen.

Schmerzen verschiedener Qualitäten gaben 18,3% der Patientinnen an. Starke Schmerzen, die den Intimverkehr unmöglich machten, kamen bei drei, deutliche Schmerzen beim Verkehr ebenfalls bei drei, geringe Schmerzen beim Verkehr bei acht Patientinnen und Schmerzen unabhängig vom Intimverkehr bei einer Patientin vor. Schmerzhaften Intimverkehr verneinten 75,6% der befragten Patientinnen.

Einteilung der Nebenwirkungen nach FIG-Kriterien

Telefonische Auskunft und/oder Nachuntersuchung ergaben die folgende Einteilung der Nebenwirkungen nach FIG bezüglich Vagina/Vulva:

Grad 1-NW bei zehn Patientinnen, Grad 2-NW bei elf Patientinnen und Grad 3-NW bei drei Patientinnen. Bei der Zuordnung der Patientinnen zu Nebenwirkungsgrad 3 standen Spätfolgen wie schwere Dyspareunie mit starker Verengung der Vagina bei allen drei Patientinnen sowie zusätzliche Verkürzung der Vagina bei einer Patientin im Vordergrund (s. Abb.19 sowie Tab.13 im Anhang).

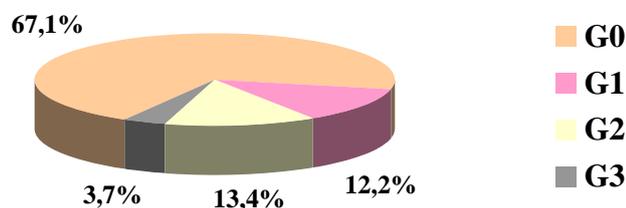


Abbildung 19: Vagina/Vulva: Schweregrade der Nebenwirkungen nach FIG

4.9.2. Nachuntersuchung

Eine Nachuntersuchung wurde bei 30,5% (25 Pat.) durchgeführt.

Haut und Urethra

Mit Ausnahme von einer Patientin, die gering gerötete *Haut im Schambereich* aufwies, konnte bei den übrigen 24 Patientinnen eine reizlose Haut und bei allen nachuntersuchten Patientinnen eine vorhandene Schambehaarung dokumentiert werden.

Bei der Untersuchung fielen bei zwei Patientinnen (8%) eine Rötung des *Ostium urethrae* sowie in drei Fällen (12%) gering ausgeprägte Teleangiektasien (TAE) auf (s. Tab.10).

Vulva, Vagina und Scheidenabschluss

Folgende Veränderungen der *Vulva* konnten u.a. nachgewiesen werden: Rötung der Vulva in acht (32%), Hyperpigmentierung in drei (12%) sowie reizlose Vulva in 15 Fällen (60%) (s. Tab.10).

Schmerzen bei der *vaginalen Palpation* gab eine Patientin an. Die *Vaginaluntersuchung* ergab bei vier Patientinnen (16%) eine atrophische Vagina sowie bei drei dieser Patientinnen zusätzlich eine blasse Vaginalschleimhaut.

Die Vaginalschleimhaut war bei 23 der untersuchten Patientinnen (92%) ausreichend befeuchtet. Bezüglich *Sekretfarbe und Sekretkonsistenz* gab es keine Auffälligkeiten.

Eine deutliche *Verengung der Vagina* (Untersuchung nur mit schmalen Spekulum möglich) war bei drei Patientinnen (12%) festzustellen. Eine *Vaginalverkürzung* um mehr als die Hälfte der Ausgangsgröße konnte lediglich in einem Fall gemessen werden.

Perianale Haut und digital-rektale Untersuchung

In bezug auf die *perianale Haut* wurden außer Atrophie in einem Fall sowie Rötung in drei Fällen keine weiteren Auffälligkeiten dokumentiert.

Aus der *digital-rektalen Untersuchung* gingen die Feststellung eines schlaffen Sphinkters in einem Fall sowie in zwei Fällen die Feststellung tastbarer polypöser Strukturen im Bereich der Rektummukosa hervor (s. Tab.10).

Tabelle 10: Darstellung der in der Nachuntersuchung festgestellten Veränderungen bei 25 Patientinnen

Veränderungen	Rötung	Atrophie	Hyperpigmentierung	TAE I°	TAE II°
Haut	1	-	-	-	-
Ostium urethrae	2	-	-	3	1
Vulva	8	1	3	2	1
Vagina	-	4	-	4	4
Scheidenabschluss	-	6	-	7	3
perianal	3	1	-	-	-

TAE I°: Teleangiektasien gering / minimal ausgeprägt

TAE II°: Teleangiektasien mäßig ausgeprägt

5. Diskussion

Patientencharakteristika und die Therapie

In Mitteleuropa ist das Korpuskarzinom nach den Malignomen von Brust und Kolorektum der dritthäufigste Krebs der Frau (25 S.455; 32 S.55; 47 S.265). In der Schweiz und in Deutschland beträgt die **Inzidenz** etwa 2425/100000 Frauen/Jahr (42 S.33).

Typischerweise tritt das Endometriumkarzinom bei der postmenopausalen Frau auf (8 S.799; 25 S.455). Es handelt sich um einen Tumor der älteren Frau, dessen Inzidenz mit zunehmenden Alter der Patientin steigt (7 S.1090; 39 S.2). Bei einem medianen Patientenalter von 65 Jahren wies unser Kollektiv lediglich zwei Patientinnen auf, die zum Diagnosezeitpunkt nicht älter als 40 Jahre waren.

Die im vorliegenden Patientenkollektiv als **operative Behandlung** durchgeführte abdominelle Hysterektomie und beidseitige Adnektomie mit der Entfernung des Uterus, des Aufhängeapparats und der Ovarien, stimmt mit den heutigen Standards der operativen Versorgung des Endometriumkarzinoms überein (1 S.223; 4 S.926; 14 S.202; 19 S.551; 20 S.355; 25 S.458; 27 S.14; 28 S.1033; 32 S.56; 37 S.1439; 42 S.39; 49 S.89). Dabei gilt auch die bei unseren Patientinnen größtenteils angewandte Längslaparotomie als die häufigste Zugangstechnik (25 S.458; 42 S.39).

In der operativen Versorgung der meisten Tumore stellt die Entfernung der regionären Lymphknoten eines der Kardinalprinzipien dar (26 S.29). Allerdings wird bei der operativen Behandlung des Endometriumkarzinoms, insbesondere der Frühstadien, die **Lymphknotenentnahme** in der Literatur sehr kontrovers diskutiert (17 S.373; 23 S.21; 32 S.56; 49 S.81).

Während *MacLeod et al.* berichten, dass zum operativen Staging zunehmend auch die partielle oder vollständige pelvine LK-Entfernung durchgeführt wird und *Solhjem et al.* angeben, im pT1-Stadium standardmäßig pelvine und paraaortale Lymphknoten zu entfernen, beschränken sich *Weiss et al.* auf die intraoperative Entnahme der allein makroskopisch auffälligen Lymphknoten, ansonsten würden weder LK-Sampling noch pelvine Spülzytologie durchgeführt (28 S.1033; 44 S.1380; 53 S.38).

Der therapeutische Gewinn einer pelvinen und paraaortalen LK-Entfernung ist bis heute nicht gesichert (25 S.458). *Eltabbakh et al.* weisen auf das erhöhte Risiko der peri- und postoperativen Komplikationen der größtenteils betagten Patientinnen hin, insbesondere bei fraglichem Nutzen einer standardmäßigen Lymphknotenexstirpation in den Frühstadien des Endometriumkarzinoms (16 S.378; 32 S.62; 54 S.1390).

Unter den **adjuvanten Therapieverfahren** des Endometriumkarzinoms stehen heute diverse Behandlungsschemata zur Auswahl (26 S.33; 35 S.779). Dabei stellen vorliegende Risikofaktoren wie die myometrane Invasion, der Differenzierungsgrad und das histologische Bild des Tumors sowie der LK-Status und die positive Spülzytologie der Patientin die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie (19 S.552; 35 S.780; 48 S.296).

Am Klinikum rechts der Isar wurde die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie eher großzügig gestellt, was daran zu ersehen ist, dass auch einzelne pT1aG1-2- und pT1bG1-Patientinnen eine adjuvante Brachytherapie erhielten. Im gleichen Zeitraum wurden auch ca. 75 Patientinnen perkutan adjuvant behandelt, d.h. die Indikationsstellung zur alleinigen vaginalen Brachytherapie im Verhältnis zur perkutanen Strahlentherapie des Beckens betrug ca. 2:1.

Vergleichbar mit dem Therapieansatz von *Weiss et al.*, nach dem sowohl 78 „moderate-risk“- als auch 44 „high-risk“-Patientinnen einer alleinigen vaginalen Brachytherapie unterzogen wurden (52 S.72), waren auch in unserem Kollektiv Patientinnen mit geringem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko vertreten, da im Einzelfall – insbesondere bei den pT3a-Patientinnen – wegen der individuellen Komorbidität gegen eine perkutane Beckenbehandlung entschieden wurde.

Dass **Zweitumore**, insbesondere Adenokarzinome der Mamma und des Kolons, häufig assoziiert mit dem Endometriumkarzinom auftreten (14 S.208; 23 S.28), bestätigte sich in unserem Patientengut mit 24% Zweit- oder Drittmalignomen, darunter führend das Mamma- und Kolonkarzinom. Ähnliche Ergebnisse brachte eine Untersuchung hervor, in der unter 1500 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom bei 10,8% multiple Karzinome festgestellt wurden (42 S.45). Unsere vergleichsweise hohe Prozentzahl lässt sich am ehesten mit der außergewöhnlich langen Nachbeobachtungszeit erklären.

Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Nach *Kiechle* liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der an einem Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen in Deutschland bei rund 70%, ungeachtet der angewandten Therapie (25 S.460), während *Alektiar et al.* gemäß dem FIGO-Report von 2001, eine vom Tumorstadium unabhängige 5-Jahres-Überlebensrate von 76,5% angeben (3 S.707).

Aus der Kaplan-Meier Überlebenszeitverteilung geht im vorliegenden Kollektiv bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,7 Jahren ein **Gesamtüberleben** von 87% nach fünf und von 68% nach zehn Jahren hervor. Die häufigste Todesursache war mit 29% das Herzkreislaufversagen, was durch das schon zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich hohe Alter der am Endometriumkarzinom erkrankten Patientin und gemeinsame Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonus zu erklären ist. Die Zweit- und Drittmalignome, mit 24% als die zweithäufigste Todesursache in unserem Patientenkollektiv, spielen in bezug auf das Gesamtüberleben ebenfalls eine wichtige Rolle.

Im Kollektiv von *Hänsgen et al.* erwiesen sich sowohl das T-Stadium als auch der Malignitätsgrad bezüglich des Gesamtüberlebens als statistisch hochsignifikant: während im pT1-Stadium nach fünf Jahren 94,3% der Patientinnen lebten, waren es im pT2-Stadium nur noch 73,6% ($p < 0,0007$). Bei den G1-Karzinomen betrug die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren 94,1%, bei den G2-Formen lag sie bei 91,9% und bei den G3-Formen sank sie auf 78,9% ($p = 0,007$) (19 S.550).

In der Arbeit von *Kilgore et al.* bzw. *Inoue et al.* wurde der Einfluss von LK-Sampling und Kapillarbefall auf das Gesamtüberleben der Patientinnen untersucht. So lag das Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem multiplen LK-Sampling signifikant höher als das für die Gruppe der Patientinnen ohne Lymphadenektomie ($p = 0,0002$). Zusätzlich ergab

die Analyse der ausschließlich operativ behandelten Patientinnen (d.h. weder prä- noch postoperative Strahlentherapie) einen Überlebensvorteil, wenn multiple pelvine Lymphknoten entfernt wurden im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphadenektomie ($p=0,01$) (26 S.30,31).

Inoue et al. stellten fest, dass bei Patientinnen mit einem Kapillarbefall die 5-Jahres-Überlebensrate mit 73,4% signifikant niedriger ausfiel als für Patientinnen ohne vaskuläre Tumorausbreitung mit einer Gesamtüberlebensrate von 91,5% ($p<0,001$) (22 S.1449).

Da in unserem Patientenkollektiv der Endometriumkarzinom bedingte Tod nur neun von 42 Todesfällen verursachte und somit an dritter Stelle der Todesursachen stand, wurden die Subgruppenanalysen auf den aussagekräftigeren Endpunkt des rezidivfreien Überlebens beschränkt.

Der früheste **Endometriumkarzinom bedingte Todesfall** in unserem Patientenkollektiv ereignete sich schon zwei Monate nach Rezidivdiagnose, im Mittel betrug der Abstand zwischen dem Rezidivaufreten und dem tumorbedingten Tod zwölf Monate.

Ähnlich verhält es sich in den Patientenkollektiven von *Hänsgen et al* und *Horowitz et al.*, in welchen nach dem Auftreten eines Rezidivs die mittlere Überlebenszeit 12,9 (19 S.551) bzw. sechs Monate betrug (21 S.237). Diese Ergebnisse finden bei vielen Autoren Bestätigung (15 S.89,91; 23 S.28) und belegen sehr eindringlich die schlechte Prognose von Rezidiven des Endometriumkarzinoms.

Sowohl die Gesamtüberlebensrate (87% nach 5 Jahren) als auch das krankheitsspezifische Überleben unseres Kollektivs (95% nach 5 Jahren) lassen sich in der Fachliteratur am internationalen Maßstab messen. Im Patientenkollektiv von *Anderson et al.*, dessen 102 Patientinnen mit den Stadien pT1b und c postoperativ einer alleinigen HDR-Brachytherapie des Vaginalstumpfes (3x15 Gy in 0,5cm Gewebetiefe) unterzogen wurden, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 84% (5 S.419).

Alektiar et al. geben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93% an (2 S.114). Die in dieser retrospektiven Analyse 382 untersuchten Patientinnen wiesen die Stadien pT1b-pT2b, G1-G3 Differenzierungen des Tumors sowie in 14% der Fälle einen Kapillarbefall auf. Bei 20% des Patientenkollektivs wurde eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt. Als adjuvante Strahlentherapie erfolgte ebenfalls die alleinige vaginale Brachytherapie.

Als mögliche Ursache für die etwas geringere 5-Jahres-Überlebensrate in unserem Patientenkollektiv könnte eine stärkere Komorbidität der Patientinnen diskutiert werden, zumal sich das **tumorspezifische 5-Jahres-Überleben** mit 95% in unserem Kollektiv kaum von den Ergebnissen von *Alektiar et al.* mit 97% (2 S.114) unterscheidet. Insbesondere für das tumorspezifische Überleben muss auch auf die vier Patientinnen unseres Kollektivs mit einem FIGO III-Stadium verwiesen werden, von denen drei rezidierten und letztlich einen tumorbedingten Tod erlitten.

Bei *MacLeod et al.* ergab die Analyse eines ähnlichen Patientenguts eine Gesamtüberlebensrate von 91% nach fünf Jahren. Die 143 Patientinnen in den Stadien pT1a-pT3a, G1-G3 mit einer Lymphknotenentfernung in 41% der Fälle erhielten als adjuvante Strahlentherapie die alleinige vaginale Brachytherapie. Die Behandlung wurde mit einer

Cobalt 60-Quelle und einer Gesamtdosis von 34 Gy auf die Vaginalmukosa in vier Sitzungen durchgeführt. (28 S.1035).

Krankheitsfreies Überleben und Rezidive

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war mit einer **Gesamtrezidivrate** von 7,9% der überwiegende Teil unseres Patientenkollektivs tumorfrei (128 Pat.) (3,5% bei 28 S.1035, 5% bei 2 S.113, 5% bei 19 S.551, 8,5% bei 21 S.237, 14% bei 36 S.491).

Das in unserer Untersuchung errechnete **krankheitsfreie Überleben** von 92% nach fünf und 91% nach zehn Jahren bezieht sich auf alle 139 untersuchten Patientinnen. Betrachtet man nur die FIGO-Stadien I und II, beträgt das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren 95% und ist den internationalen Literaturdaten ebenbürtig.

So liegt die krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von *Alektiar et al.* bei 93% bzw. von *Pellizzon et al.* (70 Pat., pT1b- und pT1c-Stadium, G1-G3) bei 94,3% (2 S.114; 41 S.107). *MacLeod et al.* berichten von 96% des Patientenkollektivs, das nach fünf und zehn Jahren rezidivfrei war (28 S.1035) und bei Horowitz et al. sind es 90% der Patientinnen, die nach fünf Jahren rezidivfrei blieben (21 S.237).

In den ersten drei Jahren treten 70% aller Rezidive und in den ersten zwei Jahren 80% aller Scheidenkarzinomrezidive auf (14 S.203,204; 15 S.85; 25 S.459; 27 S.16; 30 S.221; 47 S.274). Ähnlich konnten in den ersten 24 Monaten nach Primärtherapie auch in unserem Patientenkollektiv mehr als die Hälfte der aufgetretenen Rezidive (54,5%) diagnostiziert werden. Dabei trat das erste Rezidiv ca. sechs Monate nach Primärtherapie auf.

Die Analyse von *Kilgore et al.*, in der das Überleben der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in Abhängigkeit von der Entfernung pelviner Lymphknoten untersucht wurde, ergab ebenfalls ein äußerst kurzes rezidivfreies Intervall von lediglich einem Jahr, und das sowohl für die Patientinnen mit, als auch für die Patientinnen ohne pelvines LK-Sampling (26 S.31).

Vavra et al. geben ein medianes rezidivfreies Intervall von 22 Monaten nach Erstdiagnose an. Frührezidive, definiert als Rezidive innerhalb der ersten 24 Monate nach Primärtherapie, waren mit 57,8% aller Rezidive vertreten (51 S.269,270).

Im Patientenkollektiv von *Ng et al.* (77 Pat., pT1b,G3- und pT1c,G1-G3-Malignome, alleinige postoperative HDR-Brachytherapie) betrug der Abstand zwischen der Erstdiagnose und Rezidiv im Median 15 und im Mittel 21 Monate, die meisten Rezidive waren dabei in der Vagina lokalisiert (7 von 11) (36 S.491).

Die Rezidivrate bei *Weiss et al.* betrug 9,8% (12 von 122 Pat.), davon traten 66% der Rezidive in den ersten drei Jahren nach Erstdiagnose auf. Die Unterteilung des Kollektivs in Patientinnen mit moderatem und Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko deckte eine Rezidivrate bei der ersten Gruppe von 3,8% im Vergleich zur zweiten Gruppe mit 20,5% auf (52 S.73).

Unser Patientenkollektiv weist mit 45,5% eine nicht zu vernachlässigende Anzahl der Rezidive auf, die drei bis fünf Jahre nach Erstdiagnose festgestellt wurden.

Um das **Rezidivrisiko** besser abschätzen zu können, werden in der Literatur aus der Kombination von Risikofaktoren wie Myometriuminfiltration, Histologie und Grading Gruppen gebildet, die in ihrer Rezidivwahrscheinlichkeit erheblich differieren. Die genaue Definition der Risikogruppen variiert in den verschiedenen Arbeitsgruppen (**15 S.85; 43 S.380**).

Nach *Fanning* rechnet man bei Tumoren mit geringem Rezidivrisiko mit einer Gesamtrezidivrate von etwa 5%, bei Tumoren mit intermediären Risiko steigt sie auf 10%, während Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko eine Gesamtrezidivrate zwischen 14-42% aufweisen (**17 S.371**).

So zeigen *Weiss et al.*, dass in der Patientengruppe mit intermediärem Rezidivrisiko (78 Pat., Myometriuminfiltration <50%, G1- und G2-Tumore) ein krankheitsfreies Fünf-Jahres-Überleben von 94% zu verzeichnen ist, und dass in der Gruppe der Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (44 Pat., Myometriuminfiltration ≥50% und G3-Tumore) nach fünf Jahren die Rezidivfreiheit auf 74% des Patientenkollektivs sinkt (**52 S.73**).

Das ebenfalls postoperativ mit alleinigem vaginalen Afterloading behandelte Patientenkollektiv von *Greven et al.* wies nach fünf Jahren eine krankheitsfreie Überlebensrate von 94% für Patientinnen mit pT1-Tumoren sowie eine krankheitsfreie Überlebensrate von 53% für Patientinnen mit pT2-Tumoren auf (**18 S.416**).

Im von *Jolly et al* analysierten Patientenkollektiv wird nach fünf Jahren ein 97%-iges krankheitsfreies Überleben hochgerechnet (**24 S.891**). Dazu tragen hauptsächlich die im Vergleich deutlich kürzere mediane Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren, aber auch die geringe Anzahl eingeschlossener Patientinnen mit tiefer myometraner Infiltration (18%) bzw. G3-Status (12%) bei.

Im vorliegenden Kollektiv wiesen über 40% der Patientinnen eine tiefe Myometriuminfiltration auf, 17,3% der Tumoren waren schlecht differenziert.

Das Ausmaß der Lymphknotenexstirpation scheint von Bedeutung für die Rezidiventstehung zu sein. *Kilgore et al.* beschrieben für Patientinnen mit multipler pelviner LK-Entfernung eine geringere Rezidivrate und damit eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zu Patientinnen ohne LK-Exstirpation (**26 S.31**).

Dennoch ist eine Lymphknotenbeteiligung ohne die Anwesenheit anderer Risikofaktoren offenbar außergewöhnlich: die regionäre Kontrollrate und das krankheitsfreie Überleben der von *Greven et al.* untersuchten Patientinnen unterschieden sich sowohl in der Gruppe mit als auch ohne Lymphadenektomie kaum voneinander (**18 S.415**).

Bei der in unserem Patientenkollektiv einzigen Patientin mit positivem LK-Status, die lymphadenektomiert wurde, traten sechs Monate nach Hysterektomie zuerst ossäre Beckenmetastasen und nach weiteren drei Monaten das vaginale Rezidiv auf.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die adjuvante Strahlentherapie zwar die Anzahl der lokoregionären Rezidive reduziert, das Gesamtüberleben der Patientinnen jedoch nicht verbessert (**10 S.350; 14 S.203; 23 S.29; 42 S.46; 43 S.381; 48 S.296,298**). Nach *Solhjem et al.* liegt nach der HDR-Brachytherapie die Rate der vaginalen Rezidive bei 0-2,3% und die Beckenrezidivrate beträgt zwischen 0 und 4% (**44 S.1382**).

Aus der Datenanalyse von *Pearcey et al.*, in der 13 Kollektive aus der Weltliteratur mit zusammengenommen 1800 Fällen untersucht wurden, geht hervor, dass die **vaginale Kontrolle**, auch bei der Anwendung unterschiedlicher Behandlungskonzepte (Bestrahlungsdosis/-technik, Anzahl der Fraktionen), zwischen 98% und 100% variiert (**3 S.709; 40 S.20**).

Im von uns untersuchten Patientenkollektiv liegt mit lediglich zwei aufgetretenen vaginalen Rezidiven die vaginale Kontrolle nach fünf und zehn Jahren konstant bei 99%.

Basierend auf Ergebnissen retrospektiver Studien sind die meisten Lokalrezidive im Bereich des Scheidenstumpfes selbst (**11 S.105; 14 S.202; 46 S.1385**) bzw. annähernd 1/3 der Vaginalrezidive in der suburethralen Region unterhalb des Scheidenstumpfes (**44 S.1383**) anzufinden. Sie resultieren möglicherweise aus den intraoperativ gesetzten Impfmastasen (**15 S.85; 27 S.16; 40 S.18**) und/oder aus der lokalen Ausbreitung des Tumors durch die lymphatischen Kanäle (**40 S.18**). So findet sich in unserem Kollektiv, unter den beiden Patientinnen mit dem vaginalen Rezidiv, eine Patientin mit positivem LK-Status (pN1, 2/26 entnommenen LK).

MacLeod et al. berichten von 3,5% der Patientinnen mit einem Rezidiv, davon 1,2% mit einem vaginalen Rezidiv (2 von 143 Pat.) (**28 S.1035**). Bei *Pellizzon et al.* traten ebenfalls zwei vaginale Rezidive bei 70 untersuchten Patientinnen auf. Die lokale Kontrolle betrug dabei 97,1%. Keines der Rezidive befand sich außerhalb des Zielvolumens im distalen Bereich der Vagina (**41 S.107**).

Die Ergebnisse von *Vavra et al.* zeigen deutlich, dass die **Rezidivlokalisierung** einen signifikanten Prognosefaktor darstellt: die Drei-Jahres-Überlebensrate lag bei 51,5% für Patientinnen mit einem Lokalrezidiv (33 Pat.) und sank auf 20% für Patientinnen mit einem extravaginalem Rezidiv (10 Pat.) ($p=0,01$) (**51 S.268-270**).

Mit fünf **extravaginalem Beckenrezidiven** konnte in unserem Gesamtkollektiv eine regionäre Rezidivfreiheit von 96% erreicht werden. In der Fachliteratur werden ähnliche Ergebnisse vorgestellt. Bei *Weiss et al.* kamen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten bei 1,6% der Patientinnen alleinige Vaginalrezidive und in 4% des Kollektivs extravaginale Beckenrezidive vor. Alleinige Fernmetastasen wurden in 1,6% des Patientenkollektivs festgestellt. (**52 S.73**).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten trat in der von *Solhjem et al.* untersuchten Patientengruppe (100 Pat., pT1a-c, G1-G3 Tumore, alle Pat. mit pelviner und 42% mit zusätzlicher paraaortaler LK-Entfernung) kein lokoregionäres Rezidiv auf. Bei drei Patientinnen des Kollektivs wurden Fernmetastasen diagnostiziert (**44 S.1381**).

Rezidive in Form von **alleinigen Fernmetastasen** kamen bei 2,6% unseres Patientenguts vor. Im zeitlichen Vergleich zu den vaginalen Rezidiven traten Fernmetastasen deutlich später, im Durchschnitt 44 Monate nach Erstdiagnose auf. Die längste Überlebenszeit von 37,4 Monaten nach Rezidivdiagnose (ausgenommen die mit einem extravaginalem Beckenrezidiv einzig noch lebende Pat.), wies eine Patientin mit alleiniger Fernmetastasierung auf.

Einfluss der Risikofaktoren auf die Rezidiventstehung

Ziel der Studie von Vavra *et al.* war es, mögliche **Risikofaktoren** für eine Rezidiventwicklung zu identifizieren, um so ein Risikokollektiv definieren zu können, das eventuell einer systemischen Therapie unterzogen werden sollte (51 S.268). Die Untersuchung zeigte, dass die Häufigkeit des Rezidivauftritts nach Uterusexstirpation mit dem pathohistologischen Stadium korreliert (51 S.267). So geben Vavra *et al.* an, dass nur etwa 10% aller Patienten mit einem Endometriumkarzinom im pT1-Stadium, aber 25% im pT2-Stadium und 75% im pT3-Stadium rezidivieren. (51 S.270).

Das **stadienabhängige Auftreten der Rezidive** erwies sich im vorliegenden Patientenkollektiv als statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$, $\chi^2 = 27,3$). Fünf Jahre nach der primären Therapie entwickelten von den im Gesamtkollektiv insgesamt vier vorkommenden pT3a-Malignomen drei Rezidive. Dagegen blieben alle 17 Patientinnen mit pT2-Tumoren rezidivfrei.

Die **Tumordifferenzierung** war in bezug auf die Rezidiventstehung in unserem Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Prognosefaktor, es fand sich jedoch ein Trend zu höherer Rezidivrate bei den G3-Malignomen.

Nicht nur für das Tumorstadium, sondern auch für die **Tumorgröße** wurde ein Zusammenhang zur Rezidiventstehung gefunden. Im von Touboul *et al.* untersuchten Patientenkollektiv ergab die univariate Analyse eine signifikant höhere krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate für Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm gegenüber Tumoren mit einem Durchmesser von über 3 cm (96% vs. 73%, $p < 0,0001$). Nach einer multivariaten Analyse konnte die histologische Tumorgröße in bezug auf die Rezidiventstehung als unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden ($p = 0,015$) (49 S.89).

Die **Infiltrationstiefe** des Tumors ist neben dem Grading der wichtigste Prognosefaktor und konnte in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden ($p = 0,017$, $\chi^2 = 5,74$).

Nach Inoue *et al.* steigt die Wahrscheinlichkeit des tiefen myometranen Befalls mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors (22 S.1449). Bezogen auf unser Patientenkollektiv ist ebenfalls festzustellen, dass in der Gruppe der G3-Malignome mehr als die Hälfte der Tumore (54,2%) eine Myometriuminfiltration von 50% und höher aufweisen, bei den G2-Malignomen dieser Anteil bei 39% liegt, und dass er bei den G1-Malignomen weiter auf 32% sinkt.

Im Patientenkollektiv von Hänsgen *et al.* konnte beobachtet werden, dass mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors im Myometrium die Häufigkeit des regionalen Rezidivs zunahm: bei einer Infiltrationstiefe von maximal 1/3 des Myometriums waren es 2,7%, bei sicherer Infiltration des äußeren Myometriumdrittels 23,5% (19 S.551).

Dieser Zusammenhang wird auch in der Rezidivgruppe unseres Kollektivs deutlich. Vier der fünf extravaginalem Beckenrezidive weisen einen Myometriumbefall von 59% und höher auf. Dagegen beträgt bei den beiden Patientinnen mit dem vaginalen Rezidiv die Tumordinfiltration des Myometriums 50% bzw. 44%.

Inoue *et al.* wiesen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der **vaskulären Tumorausbreitung** und den bekannten Risikofaktoren nach. War der Tumor auf

das Corpus uteri beschränkt, konnte in 25% der betroffenen Patientinnen (Gesamtkollektiv: 238 Pat.) ein Kapillarbefall nachgewiesen werden. Bei einer Zervixinfiltration stieg der prozentuale Anteil der Patientinnen mit vaskulärer Tumorinvasion auf 48,8%. Breitete sich der Tumor jenseits des Uterus aus waren 58% dieser Patientinnen von einem Kapillarbefall betroffen ($p < 0,01$). Die Häufigkeit des Kapillarbefalls nahm ebenfalls mit steigender Entdifferenzierung und zunehmender Invasionstiefe des Tumors zu ($p < 0,01$). Bei alleiniger Endometriuminfiltration dagegen konnte bei keiner der Patientinnen eine vaskuläre Ausbreitung des Tumors festgestellt werden (22 S.1447-1449).

Wurde ein Kapillarbefall nachgewiesen (82 von 238 Pat.), so war die Rezidivhäufigkeit mit 24,4% deutlich erhöht gegenüber 3,8% Rezidiven bei Patientinnen ohne Kapillarbefall ($p < 0,01$) (22 S.1449).

Mit einer Rezidivhäufigkeit von 23,1% bei Kapillarbefall versus 6,3% ohne Kapillarbefall fanden sich in unserem Patientenkollektiv ähnliche Verhältnisse. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,035$, $\chi^2 = 4,43$) und bestätigt somit die Literatur zur negativen prognostischen Bedeutung der lymphovaskulären Invasion beim Endometriumkarzinom (4 S.928; 8 S.801).

Neben dem Kapillarbefall stellen auch das hohe Alter der Patientin (4 S.928) sowie eine ungünstige Histologie des Tumors unabhängige Faktoren dar, die sich auf das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen nachteilig auswirken ($p < 0,05$, multivariate Analyse von 18 S.415). Auf die **Bedeutung des histologischen Zelltyps** für die Prognose wird von einigen Autoren besonders hingewiesen, wobei das seröse und das klarzellige Endometriumkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose als das klassische endometrioides Adenokarzinom (Typ 1) zeigen (42 S.37; 43 S.379).

Im Patientenkollektiv von Vavra *et al.*, in dem 45 Rezidivfälle mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten untersucht wurden, stellte der histologische Typ des Tumors einen signifikanten Prognosefaktor für das weitere Überleben nach Rezidivdiagnose dar ($p = 0,02$). Nur 22,2% der Patientinnen mit einem papillären Karzinom überlebten drei Jahre, gegenüber 50% der Patientinnen mit einem nichtpapillären Karzinom (51 S.269).

Auch Hänsgen *et al.* führen das Auftreten dreier Lokalrezidive in der Gruppe der Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko auf zusätzliche Einflussfaktoren zurück. Sie weisen auf die zunehmende Entdifferenzierung der Tumore, v.a. aber auf das histologische Bild eines papillären Adenokarzinoms hin, welcher bei allen drei Patientinnen vorlag und nach neueren Erkenntnissen bereits als G2-Tumor typisiert wird, somit einer aggressiveren strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen werden sollte (19 S.552).

Da nur eine Patientin unseres Gesamtkollektivs ein klarzelliges Karzinom aufwies und der serös-papilläre Typ des Endometriumkarzinoms gar nicht vorkam, sind diesbezüglich keine weiteren Schlussfolgerungen aus unserer Untersuchung möglich.

Eine **Lymphknotenbeteiligung** ist beim klassischen Endometriumkarzinom in den Stadien pT1aG1 und G2 extrem selten. Mit einem Befall der pelvinen und paraaortalen LK im Stadium pT1bG1 ist in weniger als 2% zu rechnen. Im Stadium pT1aG3 sowie pT1bG2 beträgt das Risiko von paraaortalen Lymphknotenmetastasen 0,8-2% und das für pelvine Lymphknotenmetastasen 3%, so dass meist auf die Entfernung paraaortaler LK verzichtet wird und nur die pelvine Lymphadenektomie erfolgt (42 S.40-41).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind vergleichbar. Unter den 77 lymphadenektomierten Patientinnen des Kollektivs befand sich eine Patientin mit positivem LK-Status pN1 (2/26)

(1,3% der Pat. mit LK-Entfernung bzw. 0,7% des Gesamtkollektivs). Es handelte sich um einen pT1bG2-Tumor. In einem zweiten Eingriff folgte die Exstirpation der paraaortalen Lymphknoten.

Nach *Kilgore et al.* überlebt eine signifikante Anzahl von Patientinnen mit Endometriumkarzinom trotz des pelvinen Lymphknotenbefalls (**26 S.33**). Die betroffene Patientin entwickelte jedoch im Verlauf ein vaginales Rezidiv sowie Fernmetastasen und verstarb 17 Monate nach Primärtherapie an den Folgen des Tumors.

Die **Reduktion der Lokalrezidivhäufigkeit durch eine adjuvante Strahlentherapie** konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Bei *Petru et al.* sank durch postoperative vaginale Brachytherapie die vaginale Rezidivrate im pT1a-Stadium von 3,4 auf 0% und im pT1b-Stadium von 8,3 auf 4,3% (**42 S.42**) und bei *Solhjem et al.* lag die Rate der vaginalen Rezidive nach der alleinigen HDR-Brachytherapie bei 0-1% (**44 S.1382**).

Zudem konnte in der Studie von *Elliott et al.*, beobachtet werden, dass, wenn nicht ausschließlich der Scheidenstumpf als Zielvolumen, sondern die gesamte Vaginalmukosa vom Introitus bis zum Scheidenstumpf strahlentherapeutisch behandelt wird, die Lokalrezidivrate signifikant abnimmt (**15 S.91**).

Auch die Datenanalyse von *Pearcey et al.* beweist, dass durch die HDR-Brachytherapie die Inzidenz der vaginalen Rezidive reduziert und Kontrollraten zwischen 98 und 100% erreicht werden können (**40 S.20**).

In der retrospektiven Analyse von *Hänsgen et al.* (541 Pat., 294 mit alleiniger intravaginaler Strahlentherapie (HDR-AL) und 247 Pat. mit kombinierter Strahlentherapie behandelt) stellte man fest, dass nach alleinigem HDR-AL die Häufigkeit eines regionalen Rezidivs mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors im Myometrium deutlich zunahm und dass durch additive perkutane Strahlentherapie die Rezidivhäufigkeit bei tiefer Infiltration gesenkt werden konnte (von 23,5% auf 10,2%, $p=0,0082$) (**19 S.551**).

Aus der Sicht der Autoren ist für Tumoren im pT1b-Stadium und niedrigem Grading die Kontakttherapie der Vagina ausreichend. Bei niedrigem Differenzierungsgrad und ab dem pT1c,cN0-Stadium empfehlen die Autoren generell zusätzlich zur Kontakttherapie eine Hochvoltbestrahlung (**19 S.552**).

Die hohe Inzidenz der Beckenrezidive in der Gruppe der Tumore mit hohem Rezidivrisiko unterstreicht die Notwendigkeit einer kombinierten Strahlentherapie auch im Patientenkollektiv von *Weiss et al.* (**52 S.75**).

Im vorliegenden Kollektiv wurden alle Stadien (pT1a-c, pT2a,b und pT3a) postoperativ mit einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie behandelt. Betrachtet man die Patientencharakteristika der Rezidivgruppe, so findet man einen auffällig hohen Anteil von Tumoren, die der Hochrisikogruppe (Stadium ICG3 bzw. Stadium III) angehören (7 von 11 Rezidiven) mit einem relativ hohen Anteil an extravaginalen Beckenrezidiven (4 dieser 7 Pat.). Um günstigere Behandlungsergebnisse zu erzielen, sollte in dieser Patientengruppe eine zusätzliche perkutane Beckenbestrahlung in Erwägung gezogen werden.

Spätfolgen

Seit Jahrzehnten hat die Strahlentherapie in der Behandlung weiblicher Genitalkarzinome einen festen Platz. Die multifaktoriell bedingten Früh- und Spätreaktionen werden durch die Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten sowie individuell angelegte Therapiekonzepte gering gehalten.

Nach den Empfehlungen der RTOG wird als Grenze zwischen akuter und chronischer Strahlenreaktion der 90. Tag nach Abschluss der Strahlentherapie betrachtet (**19** S.550; **53** S.39). Bei einer medianen Nachsorgezeit von 8,6 Jahren und mit 78% des befragten Kollektivs, dessen operative und strahlentherapeutische Behandlung über fünf Jahre zurückliegen, wurde die Untersuchung der Verträglichkeit auf die möglichen Langzeitnebenwirkungen der Strahlentherapie fokussiert.

Die in der Literatur oft angewendeten und anerkannten Empfehlungen der RTOG/EORTC (**13** S.1341-1346) sowie der FIG (**12** S.195-202) zur Klassifikation der chronischen Nebenwirkungen wurden zur Bewertung der Aussagen und Befunde herangezogen (**2** S.114; **4** S.928; **19** S.55; **41** S.106; **52** S.73). Die Recherche wurde hauptsächlich auf die Vagina sowie die Nachbarorgane, den unteren Gastrointestinal- und den Urogenitaltrakt, ausgerichtet. Auch das Allgemeinbefinden und die Sexualität waren Gegenstand der Untersuchung.

Komplikationen nach einer alleinigen vaginalen Strahlentherapie sind selten (**21** S.239; **24** S.890,892; **36** S.492; **52** S.75). Ähnlich stellten *Jolly et al.*, eine signifikante Abnahme der chronischen Nebenwirkungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt fest ($p < 0.001$), wenn statt perkutaner Strahlentherapie allein die vaginale HDR-Brachytherapie angewendet wurde (**24** S.891).

Auch aus der Studie von *Macleod et al.* geht hervor, dass, verglichen mit der Nebenwirkungsrate nach einer alleinigen vaginalen Brachytherapie, die kombinierte Strahlentherapie mit weitaus höheren Spättoxizität assoziiert ist (23% vs. 45%, $p = 0,003$) (**29** S.247).

Die Therapieverträglichkeit in unserem Patientenkollektiv bestätigt diese Aussagen und kann als sehr gut bewertet werden. Die Patientinnen fühlten sich durch die Brachytherapie nur unwesentlich eingeschränkt. Rund 70% der kontaktierten Patientinnen wiesen einen **Karnofsky-Index** zwischen 80 und 100% auf.

Bezogen auf den **Gastrointestinaltrakt** wurden gemäß den RTOG-Kriterien ausschließlich Grad 1- und Grad 2-Nebenwirkungen mit 9,8% bzw. 1,2% festgestellt. Verändertes Stuhlverhalten in Form von Stuhlschmierern und Stuhlinkontinenz kam selten vor und wurde von den Patientinnen nicht mit der vorausgegangenen strahlentherapeutischen Behandlung assoziiert. Sonstige schwerwiegende Komplikationen wie Darmobstruktionen, Blutungen, Perforationen etc. traten nicht auf.

Aus zahlreichen Veröffentlichungen geht hervor, dass die Harninkontinenz der Frau ein enormes medizinisches Problem darstellt. *Herwig et al.* geben verschiedene Formen der Harninkontinenz als häufige Spätfolgen bei wegen einem Endometriumkarzinom strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen an. Abhängig vom Typ der angewendeten adjuvanten Strahlentherapie ist mit einer Stressinkontinenzrate von 24,4% und einer Dranginkontinenzrate von 29,2% zu rechnen (**20** S.357).

So war im Kollektiv von *Herwig et al.* bei Patientinnen, die einer alleinigen HDR-Brachytherapie (21 Pat., 2x 7, 1x 6 Gy, mediane Beobachtungszeit 64,8 Monate) unterzogen wurden, die Stressinkontinenz häufiger vertreten, während Patientinnen, die mit einer kombinierten Strahlentherapie behandelt wurden, öfter von Dranginkontinenz berichteten (**20 S.354,356**).

Als mögliche *Spätfolgen an der Harnblase* wurden in unserem Patientenkollektiv in erster Linie die Dranginkontinenz und die Pollakisurie, sowie Hämaturie und Dysurie gewertet. Auch hier konnten gemäß RTOG und FIG lediglich Grad 1- (15%) und Grad 2-Nebenwirkungen (6%) beobachtet werden. Bei dem durchschnittlich hohem Alter der Patientinnen war erwartungsgemäß die Stressinkontinenz (Einteilung der NW nach FIG) mit ca. 32% die am häufigsten vertretene Blasenfunktionsstörung. Es gestaltete sich als sehr schwierig, die Harninkontinenz und die Pollakisurie, denen die operative bzw. strahlentherapeutische Behandlung zugrunde liegen könnten, von Miktionsstörungen anderen Ursprungs klar abzugrenzen.

Spättoxizität in Form von Stenosen, Fisteln und chronischen Entzündungen, die in vergleichbaren Kollektiven beobachtet wurden, kam in unserem Patientenkollektiv nicht vor.

Bei *Hänsgen et al.* wurden unter alleiniger HDR-Brachytherapie (294 Pat., 4x 7,5 Gy in 5mm Gewebetiefe, ZD 20-25mm) bei 0,7% der Patientinnen gemäß RTOG schwere (Grad 3) und schwerste NW (Grad 4) beobachtet. Dabei traten die Rektovaginal- und Vesikovaginalfisteln (1,6% Grad 4-NW) in der Gruppe mit der kombinierten Afterloading-Hochvolttherapie auf (**19 S.551**).

Bei einem Krankengut von 122 Patientinnen (3x 7 Gy in 5mm Gewebetiefe, ZD 25-35mm) und einem medianen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten geben *Weiss et al.* mit insgesamt 10,6% die Dysurie und die Pollakisurie als die am häufigsten im Kollektiv aufgetretenen Nebenwirkungen an (alle Grad 1 nach FIG). Die zweite Stelle belegten mit 4,9% Infektionen des Urogenitaltraktes, die eine Behandlung erforderten (**52 S.73**).

Drei der 382 von *Alektiar et al.* untersuchten Patientinnen (0,8%) entwickelten Spätkomplikationen, die nach RTOG-Einteilung mit Schweregrad 3 und höher definiert wurden. Zwei Jahre nach Strahlentherapie wurde bei einer der Patientinnen eine Vaginaneekrose, gemäß den RTOG-Kriterien eine Grad 4-Nebenwirkung, festgestellt. Die Patientin litt an einer Autoimmunerkrankung, welche ein Jahr nach der HDR-Brachytherapie diagnostiziert wurde. Wie die übrigen Patientinnen des Kollektivs erhielt auch diese Patientin 3x7 Gy in 5mm Gewebetiefe (bestrahlte Länge 5cm, ZD 3cm). Die zweite Patientin (3x 6 Gy, bestrahlte Länge 5cm, ZD 2,3cm) entwickelte drei Jahre nach Strahlentherapie eine Harnröhrenstriktur, die gemäß den RTOG-Kriterien als eine Grad 3-Nebenwirkung zu werten ist. Nachdem zwei Jahre nach der Strahlentherapie eine Hämaturie auftrat, wurde bei der dritten Patientin zystoskopisch eine radiogene Zystitis, eine nach RTOG Grad 3-Nebenwirkung, diagnostiziert (**2 S.114; 3 S.709**).

Die Art der adjuvanten Strahlentherapie und die sich daraus ergebende Strahlenbelastung scheinen nicht die einzigen Einflussfaktoren bei der Entstehung von Spätreaktionen der behandelten bzw. umgebenden Organe zu sein.

Ein Zusammenhang zwischen den akuten und späten Komplikationen wurde im Patientenkollektiv von *Weiss et al.* beobachtet. Das Risiko der Langzeitmorbidity war für Patientinnen mit akuter Reaktion nach Strahlentherapie signifikant höher als für Patientinnen ohne akute Symptomatik (28,8% vs. 5,4%, $p < 0,01$). Gerade den Spätkomplikationen im

Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt gingen für gewöhnlich akute Reaktionen im besagten Organsystem voraus.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei 30% der Patientinnen mit Spätreaktionen an Harnblase und Rektum, kein symptomfreies Intervall nach der Strahlentherapie folgte. Musste die strahlentherapeutische Behandlung aufgrund akuter Reaktionen unterbrochen oder vorzeitig beendet werden, traten, im Vergleich zu Patientinnen ohne akute Symptomatik, viel häufiger Spätkomplikationen, insbesondere Nebenwirkungsgrade 3 und 4 auf.

Der beobachtete Zusammenhang erlaubt jedoch keine Vorhersagen bezüglich der Spättoxizität schon am Anfang bzw. während der Therapie und zudem wird er nicht von allen Autoren bestätigt (53 S.39,42,43).

Nach *Solhjem et al.* traten nach vaginaler Strahlentherapie v.a. Spätreaktionen im Bereich der Scheide auf. Meist waren es Veränderungen wie Teleangiektasien der Vaginalschleimhaut, Atrophie, Strikturen oder Adhäsionen der Vagina, die die meisten Patientinnen jedoch nicht wesentlich belasteten (44 S.1383).

Im Patientenkollektiv von *MacLeod et al.*, in dem nach RTOG-Kriterien ausschließlich geringe bis mäßige Nebenwirkungsgrade auftraten, entwickelten 23,1% der Patientinnen mindestens eine Spätreaktion der Strahlentherapie, wobei die Vagina mit 13,9% das am häufigsten betroffene Organ darstellte (28 S.1035).

So standen auch im von *Sorbe et al.* untersuchten Patientenkollektiv an erster Stelle die Vaginaverkürzung sowie Veränderungen der Vaginalmukosa in Form von Atrophie, Teleangiektasien und Adhäsionen als die nach einer alleinigen HDR-Brachytherapie am häufigsten vorkommenden Spätfolgen (46 S.1388).

Verschiedene Reaktionen im Bereich der **Vagina/Vulva** wurden auch in dem von uns befragten und untersuchten Patientenkollektiv festgestellt. Meistens wurde eine seit der Strahlentherapie bestehende Trockenheit der Scheide (46,3%) beklagt, welche bei 9,8% der betroffenen Patientinnen gepaart mit Juckreiz auftrat. In seltenen Fällen wurde von regelmäßigem, jedoch unauffälligen Ausfluss berichtet (7,3%), vaginale Blutungen dagegen kamen nicht vor.

Im Rahmen der gynäkologischen **Nachuntersuchung** der 25 einbestellten Patientinnen, wurden vor allem Atrophie sowie Teleangiektasien ersten und zweiten Grades im Bereich der Urethra (hier keine Atrophie), Vulva, Vagina und des Scheidenabschlusses festgestellt. Eine Hyperpigmentierung der Vulva sowie Rötungen der Haut und der Schleimhäute kamen vereinzelt vor. Eine Vaginaverkürzung wurde bei drei Patientinnen beobachtet: bei einer ursprünglichen Vaginallänge von 9, 8 und 7cm wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 4, 4 und 4,5cm gemessen. Zwei dieser Patientinnen litten gleichzeitig an einer gemäß FIG-Kriterien Vaginastenose dritten Grades.

Den Ergebnissen von *Onsrud et al.* zufolge, korrelieren die vaginale Nebenwirkungsrate und der Schweregrad der Spätreaktionen sehr stark mit der an der Applikatoroberfläche wirkenden Bestrahlungsdosis. So traten bei insgesamt 12% der Patientinnen Spätreaktionen auf, wenn die auf die Vaginalmukosa verabreichte Gesamtdosis weniger als 30 Gy betrug. Bei einer Gesamtdosis von über 40 Gy stieg die Nebenwirkungsrate auf 37% des Patientenguts (38 S.751).

Postoperativ erhielten die Patientinnen eine alleinige intravaginale Brachytherapie und wurden in vier Sitzungen mit 5,5 Gy zunächst in 5mm, in späteren Jahren in Abhängigkeit von der Dicke der Vaginalwand in 3, 4 oder 5mm Gewebetiefe strahlentherapeutisch

behandelt (38 S.749). Das Ergebnis war eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungsraten im Bereich der Vagina (NW-Grad 1 und 2 mit 26% und 8% vs. 17% und 1%, $p=0,005$) und der Harnblase (NW-Grad 1 und 2 mit 9% und 1% vs. 1% und 0%, $p=0,005$) (38 S.751).

In der Literatur wird häufig im Zusammenhang mit der lokalen Strahlentherapie über die Verengung und Verkürzung der Vagina sowie die daraus resultierende **Dyspareunie** diskutiert. Die von verschiedenen Autoren berichteten Dyspareunieraten variieren zwischen 25% und 65% (9 S.829).

Gegenstand der Analyse von Bruner et al. waren die Vaginastenose (Inzidenz und Schweregrad), die sexuelle Aktivität und Befriedigung sowie die Dyspareunierate im untersuchten Patientenkollektiv. Das Kollektiv setzte sich aus 42 Zervix- und 48 Endometriumkarzinom-Patientinnen (pT1-pT3-Stadien) zusammen (9 S.825). Die Mindestnachbeobachtungszeit lag bei 6 Monaten. Die durchschnittlich bei einer Endometriumkarzinom-Patientin verabreichte Oberflächendosis betrug 40 bis 60 Gy. Eine alleinige intrakavitäre Strahlentherapie erhielten 13% der Patientinnen (9 S.825-827). Im gesamten berichteten 48% der Zervixkarzinom-Patientinnen und 30% der Endometriumkarzinom-Patientinnen von einer Abnahme der sexuellen Befriedigung nach der vaginalen Strahlentherapie, während 35% vs. 43% diesbezüglich keine Veränderungen angaben (9 S.828). Gleichzeitig wurde, verglichen mit den Zervixkarzinom-Patientinnen, in der Endometriumkarzinom-Gruppe eine höhere Dyspareunierate festgestellt (44% vs. 31%). Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür sahen Bruner et al. im höheren Durchschnittsalter der Endometriumkarzinom-Patientin (61,5 vs. 57 Jahre) und in den damit verbundenen, natürlichen Veränderungen der Vagina (9 S.829).

Die für die Patientin und deren Partner meist sehr belastende Dyspareunie könnte mit der rechtzeitigen und regelmäßigen Anwendung von Vaginadilatatoren verzögert bzw. gemildert werden (44 S.1383). Um der Verkürzung der Vagina sowie der Ausbildung von Adhäsionen entgegenzuwirken, wird auch für etwa drei Monate nach Therapiebeginn die Anwendung von mit Dexpanthenol versehenen Tampons empfohlen (53 S.38). Bislang ist jedoch die Effektivität vaginal applizierter, östrogenhaltiger Salben sowie der Vaginadilatatoren und der Östrogensersatztherapie zur Verbesserung der sexuellen Funktion nach einer Strahlentherapie nicht genau belegt und bedarf weiterer abklärender Untersuchungen (9 S.830).

Im Rahmen unserer Patienteninterviews äußerten sich 89% der befragten Patientinnen zu konkreten Fragen bezüglich der **sexuellen Aktivität und Funktion**. In 27% der noch sexuell aktiven Patientinnen (43% der befragten Pat.) lag eine Vaginastenose vor, die den Intimverkehr beeinträchtigte. Bei drei Patientinnen war die Vaginaverengung so fortgeschritten, dass sie den Geschlechtsakt unmöglich machte. 34% der sexuell aktiven Patientinnen gaben geringe bis starke (3 Pat.) Beeinträchtigung durch schmerzhaften Intimverkehr an. Bei den übrigen 46% der befragten Patientinnen, die nicht mehr sexuell aktiv sind, war die vaginale Toxizität mit 3,7% nur im Ausnahmefall der Grund für die fehlende sexuelle Aktivität und somit subjektiv unbedeutend.

Unsere Ergebnisse belegen in Übereinstimmung mit der einschlägigen Literatur, dass im Vergleich zur perkutanen Radiatio bzw. zur kombinierten Strahlentherapie, die alleinige endovaginale Brachytherapie eine nebenwirkungsarme Therapieform darstellt und bei Tumoren mit geringem bis mäßigem Rezidivrisiko mit einer ausgezeichneten lokoregionären Kontrolle einhergeht (5 S.424; 11 S.105,106; 20 S.355; 21 S.240; 24 S.890,892).

6. Zusammenfassung

Es wird eine retrospektive Analyse von 139 Patientinnen vorgelegt, die zwischen 1990 und 2002 aufgrund eines Endometriumkarzinoms operiert wurden und sich postoperativ in kurativer Intention einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie in Afterloadingtechnik unterzogen. Die in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar mit einer Iridium-192 Quelle durchgeführte Strahlentherapie beinhaltete zwei Behandlungskonzepte: bis 1998 wurde mit einer Bestrahlungsdosis von 3x 10 Gy auf der Vaginaloberfläche behandelt, in der Folgezeit mit 3x 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe in den oberen beiden Dritteln der Vagina bestrahlt.

Das Altersmedian zum Diagnosezeitpunkt betrug 65 Jahre. Nach der TNM/FIGO-Klassifikation ergab sich folgende Stadienverteilung im Kollektiv: 85% im pT1-, 12% im pT2- und 3% im pT3a-Stadium. Am häufigsten wurde mit 63% der mäßig differenzierte Tumor (G2) beschrieben. Bei 98% der Patientinnen wurde ein endometrioides Adenokarzinom diagnostiziert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt für das Gesamtkollektiv 7,7 und für die 97 noch lebenden Patientinnen 8,6 Jahre. Die Gesamtüberlebensrate beträgt nach 5 Jahren 87% und liegt nach 10 Jahren bei 68%. Das Herz-Kreislaufversagen ist mit 29% die häufigste Todesursache. Zweitmalignome stehen mit 24% an zweiter, tumorbedingter Tod mit 21% an dritter Stelle. Das krankheitsspezifische Überleben liegt nach 5 Jahren bei 95% und nach 10 Jahren bei 92%.

Die Gesamtrezidivrate beträgt 8%. Bei zwei Vaginalrezidiven (pT1bG2pN1, pT1cG3cN0) im Gesamtkollektiv (eines in Kombination mit Fernmetastasen) beträgt die vaginale Kontrollrate nach 5 und 10 Jahren 99%. Ein extravaginales Beckenrezidiv entwickelten fünf Patientinnen, davon drei mit zusätzlicher Fernmetastasierung. Alleinige Fernmetastasen kamen bei vier Patientinnen vor. 9 der 11 Rezidivpatientinnen verstarben an den Folgen des Tumors.

Das krankheitsfreie Überleben liegt nach 5 und 10 Jahren bei 92% bzw. 91%. Statistisch signifikante Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben stellen das T-Stadium mit $p < 0,001$, die Myometriuminfiltration mit $p = 0,017$ und der Kapillarbefall mit $p = 0,035$ dar.

Die Ermittlung der Spätfolgen war in 85% der noch lebenden Patientinnen möglich. Das Altersmedian betrug 74 Jahre. Der Karnofsky-Index lag in 72% bei 90-100%. Im unteren Gastrointestinaltrakt kamen gemäß RTOG Grad 1- und Grad 2-NW (v.a. milde Diarrhö und geringe Schleimbeimengung) mit 10% bzw. 1% vor. Der untere Harntrakt wies (v.a. in Form von Dranginkontinenz und Dysurie) gemäß RTOG Grad 1- und Grad 2-NW mit 15% und 6% bzw. gemäß FIG (v.a. in Form von Stressinkontinenz) Grad 1- und Grad 2-NW mit 39% und 9% auf. Für die Vagina ließen sich gemäß FIG Grad 1-, 2- und Grad 3-NW mit 12%, 13% und 3,7% (3 Pat. mit schwerer Dyspareunie) eruieren. Trockenheit der Vagina gaben 46%, vaginale Verengung 27% und Juckreiz 10% an. 89% der Patientinnen beantworteten die Frage nach sexueller Aktivität, 43% positiv und 46% negativ aus den verschiedensten Gründen.

Eine Nachuntersuchung wurde bei 31% (25 Pat.) durchgeführt. Es wurden v.a. Atrophie sowie Teleangiektasien Grad 1 und 2 im Bereich der Urethra (hier keine Atrophie), Vulva, Vagina und des Scheidenabschlusses festgestellt.

Zusammenfassend stellt die alleinige endovaginale Brachytherapie ein nebenwirkungsarmes Behandlungskonzept mit ausgezeichneten Therapieergebnissen dar.

7. Literaturverzeichnis

1. Aalders, J.G., Thomas, G.
Endometrial cancer – revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes.
Gynecol Oncol 104 (2007) 222 - 231
2. Alektiar, K.M., Venkatraman, E., Chi, D.S., Barakat, R.R.
Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (2005) 111 - 117
3. Alektiar, K.M., McKee, A., Venkatraman, E., McKee, B., Zelefsky, M.J., Mychalczak, B.R., Hoskins, W.J., Barakat, R.R.
Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage IB (FIGO Grade 1, 2) endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 (2002) 707 - 713
4. Algan, Ö., Tabesh, T., Hanlon, A., Hogan, W.M., Boente, M., Lanciano, R.M.
Improved outcome in patients treated with postoperative radiation therapy for pathologic stage I/II endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 35 (1996) 925 - 933
5. Anderson, J.M., Stea, B., Hallum, A.V., Rogoff, E., Childers, J.
High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 46 (2000) 417 - 425
6. Barakat, R.R., Bundy, B.N., Spirtos, N.M., Bell, J., Mannel, R.S.
Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study.
J Clin Oncol 24 (2006) 587 - 592
7. Black, R.J., Bray, F., Ferlay, J., Parkin, D.M.
Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990.
Eur J Cancer 33 (1997) 1075 - 1107
8. Briët, J.M., Hollema, H., Reesink, N., Aalders, J.G., Mourits, M.J.E., ten Hoor, K.A., Pras, E., Boezen, H.M., van der Zee, A.G.J., Nijman, H.W.
Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer.
Gynecol Oncol 96 (2005) 799 - 804
9. Bruner, D.W., Lanciano, R., Keegan, M., Corn, B., Martin, E., Hanks, G.E.
Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 (1993) 825 - 830

10. Bruzzone, M., Miglietta, L., Franzone, P., Gadducci, A., Boccardo, F.
Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III-IV endometrial cancer patients.
Gynecol Oncol 93 (2004) 345 - 352
11. Chadha, M., Nanavati, P.J., Liu, P., Fanning, J., Jacobs, A.
Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy.
Gynecol Oncol 75 (1999) 103 - 107
12. Chassagne, D., Sismondi, P., Horiot, J.C., Sinistrero, G., Bey, P., Zola, P., Pernot, M., Gerbaulet, A., Kunkler, I., Michel, G.
A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers.
Radiother Oncol 26 (1993) 195 - 202
13. Cox, J.D., Stetz, J., Pajak, T.F.
Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31 (1995) 1341 - 1346
14. Creutzberg, C.L., van Putten, W.L.J., Koper, P.C., Lybeert, M.L.M., Jobsen, J.J., Wárlám-Rodenhuis, C.C., De Winter, K.A.J., Lutgens, L.C.H.W., van den Bergh, A.C.M., van der Steen-Banasik, E., Beerman, H., van Lent, M.; PORTEC Study Group.
Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial.
Gynecol Oncol 89 (2003) 201 - 209
15. Elliott, P., Green, D., Coates, A., Krieger, M., Russell, P., Coppleson, M., Solomon, J., Tattersall, M.
The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer.
Int J Gynecol Cancer 4 (1994) 84 - 93
16. Eltabbakh, G.H., Piver, M.S., Hempling, R.E., Shin, K.H.
Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (1997) 373 - 380
17. Fanning, J.
Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy.
Gynecol Oncol 82 (2001) 371 - 374
18. Greven, K.M., Corn, B.W., Case, D., Purser, P., Lanciano, R.M.
Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 39 (1997) 413 - 418

19. Hänsgen, G., Nagel, M., Dunst, J., Enke, H.
Die postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom. Eine retrospektive Analyse von 541 Patienten.
Strahlenther Onkol 175 (1999) 548 - 553
20. Herwig, R., Bruns, F., Strasser, H., Pinggera, G.M., Micke, O., Rehder, P., Gozzi, C., Willich, N., Hertle, L.
Late urologic effects after adjuvant irradiation in stage I endometrial carcinoma.
Urology 63 (2004) 354 - 358
21. Horowitz, N.S., Peters, W.A. 3rd, Smith, M.R., Drescher, C.W., Atwood, M., Mate, T.P.
Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma.
Obstet Gynecol 99 (2002) 235 - 240
22. Inoue, Y., Obata, K., Abe, K., Ohmura, G., Doh, K., Yoshioka, T., Hoshiai, H., Noda, K.
The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma.
Cancer 78 (1996) 1447 - 1451
23. Jerezek-Fossa, B.A.
Postoperative irradiation in endometrial cancer: still a matter of controversy.
Cancer Treat Rev 27 (2001) 19 - 33
24. Jolly, S., Vargas, C., Kumar, T., Weiner, S., Brabbins, D., Chen, P., Floyd, W., Martinez, A.A.
Vaginal brachytherapy alone: An alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer.
Gynecol Oncol 97 (2005) 887 - 892
25. Kiechle, M.
Gynäkologische Tumoren, Endometriumkarzinom (Korpuskarzinom).
In: „Onkologie integrativ, konventionelle und komplementäre Therapie“, Pfeifer, B., Preiß, J., Unger, C. (Hrsg.), Urban & Fischer bei Elsevier, München, 2006, 1. Auflage, 455 - 461
26. Kilgore, L.C., Partridge, E.E., Alvarez, R.D., Austin, J.M., Shingleton, H.M., Noojin, F. 3rd, Conner, W.
Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling.
Gynecol Oncol 56 (1995) 29 - 33
27. Kloetzer, K.-H., Günther, R., Wendt, T.
Die Vaginalstumpf-Rezidivrate beim Endometriumkarzinom in Abhängigkeit des Zielvolumens der postoperativen HDR-Afterloading-Brachytherapie.
Strahlenther Onkol 173 (1997) 13 - 17

28. Macleod, C., Fowler, A., Duval, P., D`Costa, I., Dalrymple, C., Firth, I., Elliott, P., Atkinson, K., Carter, J.
High-dose-rate brachytherapy alone post-hysterectomy for endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 42 (1998) 1033 - 1039
29. Macleod, C., Fowler, A., Duval, P., D`Costa, I., Dalrymple, C., Elliott, P., Atkinson, K., Firth, I., Carter, J.
Adjuvant high-dose rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy post-hysterectomy for endometrial cancer.
Int J Gynecol Cancer 9 (1999) 247 - 255
30. Malur, S., Beckmann, M.
Endometriumkarzinom.
In: „Gynäkologische Onkologie – ein Taschenbuch zu Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Gerber, B., Janni, W., Friese, K. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2006, 1. Auflage, 202 - 226
31. Mor, V., Laliberte, L., Morris, J.N., Wiemann, M.
The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting.
Cancer 53 (1984) 2002 - 2007
32. Morrow, C.P., Bundy, B.N., Kurman, R.J., Creasman, W.T., Heller, P., Homesley, H.D., Graham, J.E.
Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study.
Gynecol Oncol 40 (1991) 55 - 65
33. Münstedt, K., Grant, P., Woenckhaus, J., Roth, G., Tinneberg, H-R.
Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment.
World J Surg Oncol 2 (2004) 1 - 17
34. Mundt, A.J., McBride, R., Rotmensch, J., Waggoner, S.E., Yamada, S.D., Connell, P.P.
Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 (2001) 1145 - 1153
35. Nag, S., Erickson, B., Parikh, S., Gupta, N., Varia, M., Glasgow, G.
The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000) 779 - 790
36. Ng, T.Y., Perrin, L.C., Nicklin, J.L., Cheuk, R., Crandon, A.J.
Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy.
Gynecol Oncol 79 (2000) 490 - 494

37. Noyes, W.R., Bastin, K., Edwards, S.A., Buchler, D.A., Stitt, J.A., Thomadsen, B.R., Fowler, J.F., Kinsella, T.J.
Postoperative vaginal cuff irradiation using high dose rate remote afterloading: a phase II clinical protocol.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 (1995) 1439 – 1443
38. Onsrud, M., Strickert, T., Langeland Marthinsen, A.B.
Late reactions after postoperative high-dose-rate intravaginal brachytherapy for endometrial cancer: a comparison of standardized and individualized target volumes.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 (2001) 749 - 755
39. Parazzini, F., La Vecchia, C., Bocciolone, L., Franceschi, S.
The epidemiology of endometrial cancer.
Gynecol Oncol 41 (1991) 1 - 16
40. Pearcey, R.G., Petereit, D.G.
Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer.
Radiother Oncol 56 (2000) 17 - 22
41. Pellizzon, A.C.A., Fogarolli, R.C., Mizziara, M., Baraldi, H., Soares, C.R.
Morbidity of adjuvant high-dose-rate brachytherapy for low to intermediate risk endometrial adenocarcinoma completely resected.
Int J Cancer 96 (2001) 105 - 108
42. Petru, E.
Maligne epitheliale Tumoren des Corpus uteri.
In: „Praxisbuch Gynäkologische Onkologie“, Petru, E., Jonat, W., Fink, D., Köchli, O.R. (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg, 2005, 33 - 47
43. Shumsky, A.G., Brasher, P.M.A., Stuart, G.C.E., Nation, J.G.
Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients.
Gynecol Oncol 65 (1997) 379 - 382
44. Solhjem, M.C., Petersen, I.A., Haddock, M.G.
Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (2005) 1379 – 1384
45. Sommer, H., Nöschel, H., Kloetzer, K.-H., Kob, D., Stech, D.
Therapieergebnisse beim Endometriumkarzinom und Risikofaktorenanalyse im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.
Arch Geschwulstforsch 59 (1989) 191 - 197
46. Sorbe, B., Straumits, A., Karlsson, L.
Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (2005) 1385 - 1389

47. Stauber, M., Weyerstahl, T.
Tumoren des Corpus uteri.
In: „Duale Reihe- Gynäkologie und Geburtshilfe“, Stauber, M., Weyerstahl, T.
(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 2. aktualisierte Auflage, 265 - 275
48. Straughn, J.M. Jr., Huh, W.K., Orr, J.W. Jr., Kelly, F.J., Roland, P.Y., Gold, M.A.,
Powell, M., Mutch, D.G., Partridge, E.E., Kilgore, L.C., Barnes, M.N., Austin, J.M.
Jr., Alvarez, R.D.
Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically
staged patients with and without adjuvant radiation therapy.
Gynecol Oncol 89 (2003) 295 - 300
49. Touboul, E., Belkacémi, Y., Buffat, L., Deniaud-Alexandre, E., Lefranc, J.-P.,
Lhuillier, P., Uzan, S., Jannet, D., Uzan, M., Antoine, M., Huart, J., Ganansia, V.,
Milliez, J., Blondon, J., Housset, M., Schlienger, M.
Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery:
study of 437 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 (2001) 81 - 97
50. UICC: Union Internationale contre le cancer
Gynäkologische Tumoren, Corpus uteri.
In: „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“, Wittekind, C., Meyer, H.-J., Bootz, F.
(Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, 2002, 6. Auflage, 147 – 151
51. Vavra, N., Kucera, H., Weghaupt, K.
Rezidive des Endometriumkarzinoms im Stadium I: Einfluss von Prognosefaktoren
auf das Therapieergebnis.
Geburtshilfe Frauenheilkd 51 (1991) 267 - 271
52. Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., Hess, C.F., Bamberg, M.
Adjuvant vaginal high-dose-rate afterloading alone in endometrial carcinoma: patterns
of relapse and side effects following low-dose therapy.
Gynecol Oncol 71 (1998) 72 - 76
53. Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., Hess, C.F., Bamberg, M.
Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant
radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II.
Radiother Oncol 53 (1999) 37 - 44
54. Zhu, L., Le, T., Popkin, D., Olatunbosun, O.
Quality-of-life analysis in the management of endometrial cancer.
Am J Obstet Gynecol 192 (2005) 1388 - 1390

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Endometriumkarzinome (<i>42 S.37</i>).....	14
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach der histopathologischen TNM- und der FIGO-Klassifikation, 6.Aufl., 2002 (<i>50 S.148,149</i>).....	15
Tabelle 3: Applikatorvariationen und deren Verteilung auf das Patientenkollektiv.....	23
Tabelle 4: Stadienverteilung im Patientenkollektiv.....	23
Tabelle 5: Histologische Differenzierungsgrade und deren Stadienverteilung.....	25
Tabelle 6: Gesamtübersicht der Rezidive.....	31
Tabelle 7: Zweit- und Drittmalignome und deren Abstand zum Endometriumkarzinom	39
Tabelle 8: Stadienverteilung und Differenzierungsgrad in der Gruppe der nachuntersuchten und/oder befragten Patientinnen.....	41
Tabelle 9: Einschränkung der Sexualität durch Verengung der Vagina bzw. Schmerzen.....	46
Tabelle 10: Darstellung der in der Nachuntersuchung festgestellten Veränderungen.....	48
Tabelle 11: Karnofsky-Index zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes(<i>31 S.2003</i>).....	72
Tabelle 12: Beurteilung chronischer Nebenwirkungen nach Strahlentherapie (nach RTOG/EORTC) (<i>13 S.1341-1346</i>).....	73
Tabelle 13: Beurteilung der Komplikationen nach gynäkologischen Operationen (nach Französisch-Italienischem Glossar, <i>12 S.195-202</i>).....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Diagnosezeitpunkt	21
Abbildung 2:	Tiefe der Myometriuminfiltration und deren Verteilung im Gesamtkollektiv	24
Abbildung 3:	Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv	25
Abbildung 4:	Gesamtüberleben für alle 139 Patientinnen	26
Abbildung 5:	Todesursachen der 42 verstorbenen Patientinnen	27
Abbildung 6:	Krankheitsspezifisches Überleben im Patientenkollektiv (n=134 Pat.)	28
Abbildung 7:	Krankheitsfreies Überleben im Patientenkollektiv (n=137 Pat.)	29
Abbildung 8:	Vaginale Kontrolle im Patientenkollektiv (n=137 Pat.)	32
Abbildung 9:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=137 Pat.) ..	34
Abbildung 10:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (n=137 Pat.)	35
Abbildung 11:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Myometriumbefall (n=137 Pat.)	36
Abbildung 12:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Kapillarbefall (n=137 Pat.)	37
Abbildung 13:	Häufigkeiten der Zweit- und Drittmalignome im Patientenkollektiv	38
Abbildung 14:	Quantifizierung des Allgemeinzustandes des Patientenkollektivs nach dem Karnofsky- Index	40
Abbildung 15:	Symptomatik des unteren Gastrointestinaltrakts	42
Abbildung 16:	Unterer Gastrointestinaltrakt: Schweregrade der Nebenwirkungen nach RTOG	43
Abbildung 17:	Symptomatik des unteren Harntrakts	44
Abbildung 18:	Harnleiter, Harnblase und Urethra: Schweregrade der Nebenwirkungen nach RTOG/FIG	45
Abbildung 19:	Vagina/Vulva: Schweregrade der Nebenwirkungen nach FIG	47

Tabelle 11: Karnofsky-Index zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes (31 S.2003)

Karnofsky-Index	Beschreibung
100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifesten Krankheitszeichen
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Symptome oder Zeichen der Krankheit
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitszeichen oder Symptome
70%	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit, versorgt sich selbständig
60%	Gelegentlich Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
50%	Ständige Unterstützung und Pflege nötig, häufig ärztliche Hilfe erforderlich
40%	Überwiegend bettlägerig, besondere Pflege und Hilfe erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig und stark behindert, geschulte Pflege erforderlich (Krankenhausaufnahme ist indiziert)
20%	Schwerkranker Status, Krankenhausaufnahme ist notwendig, aktive unterstützende Therapie notwendig
10%	Moribund

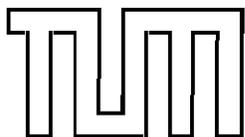
Table 12: Beurteilung chronischer Nebenwirkungen nach Strahlentherapie (nach RTOG/EORTC) (13 S.1341-1346)

Toxizität/Grad	0	1 = gering/leicht	2 = mäßig/deutlich	3 = stark/ausgeprägt	4 = lebensbedrohlich
AJCC-/ECOG-Skala; Karnofsky Index (KI in %)	Normal; KI 90-100%	Gering geminderte Leistungskraft; voll ambulant; noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70-80%	Deutlich geminderte Leistungskraft; tags >50% ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig; KI 50-60%	Stark geminderte Leistungskraft; tags >50% bettlägerig; kaum Selbstversorgung, pflegebedürftig; KI 30-40%	Lebensbedrohlicher Zustand; ständig bettlägerig und voll pflegebedürftig; KI <30%
Haut	Normal	Geringe Atrophie, Pigmentveränderungen; geringer Haarausfall	Flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasie (≤50%); vollständiger Haarverlust	Ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasie (>50%)	Ulzeration / Nekrose; (operative Therapie nötig)
Unterhautgewebe	Normal	Geringe asymptotische Fibrose, ohne Kontraktur; gering reduziertes subkutanes Fettgewebe	Mäßige, asymptotische Fibrose mit ≤10% linearer Kontraktur; (mäßige reduziertes subkutanes Fettgewebe)	Ausgeprägte (symptomatische) Fibrose mit > 10% linearer Kontraktur; stark reduziertes subkutanes Fettgewebe	Ulzeration / Nekrose, (operative Therapie nötig)
Schleimhäute	Normal	Geringe Atrophie oder Trockenheit der Schleimhäute	Mäßige Atrophie und Teleangiektasie; reduzierte Schleimproduktion	Ausgeprägte Atrophie und Teleangiektasie, Verlust der Schleimproduktion	Ulzeration / Nekrose, (operative Therapie nötig)
Unterer GI-Trakt (Dünn- und Dickdarm)	Normal	Gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe; Stuhl <5 mal/Tag; geringer Schleim- oder Blutabgang	Deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe; Stuhl >5 mal/Tag; viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang	(Massiv vermehrte (wässrige) Stühle) operationsbedürftige Darmobstruktion, (Ileus) oder Blutung	Nekrose, Perforation, Fistel; (sonstige lebensbedrohliche Darmkomplikationen)
Harnleiter/Blase	Normal	Geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; (Harndrang gering verstärkt); Mikrohämaturie	Mäßig verstärkter Harndrang; generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie; (Pollakisurie: >6mal/Tag oder <1 mal/h)	Massiver Harndrang (> 1 mal/h) und Dysurie; ausgeprägte generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, (stark) reduzierte Blasenkapazität (< 150-100cm ³)	Nekrose; (Perforation, Fistel) schwere Blasenkontraktur; stark reduzierte Blasenkapazität (< 100cm ³); schwere hämorrhagische Zystitis; (Zystektomie nötig)

Tabelle 13: Beurteilung der Komplikationen nach gynäkologischen Operationen (nach Französisch-Italienischem Glossar, 12 S.195-202)

Grad	0 = keine	1 = mild	2 = moderat	3 = schwerwiegend	4 = tödlich
Beckenweichteile	normal	Fibrose der inneren Hälfte der Parametrien	Fibrose, die mindestens einseitig die Parametrien bis zur Beckenwand befällt oder asymptomatisches „frozen pelvis“; Beckenabszess oder Hämatom, das einen chirurgischen Eingriff erfordert	symptomatisches „frozen pelvis“; Peritonitis oder Hämatom, das eine Laparotomie erfordert	mit Todesfolge
Rektum/Sigmoid	normal	akute Symptome einer Proktitis, die zur Unterbrechung der Therapie (>10% der geplanten Behandlungszeit) führen oder länger als 2 Wochen nach Therapieende anhalten; milde oder gelegentliche rektale Blutung mit oder ohne Schleimhauthyperämie und/oder Sickerblutung und/oder Teleangiektasien; Lumenverengung mit milder Obstipation; nicht behandlungsbedürftige Rektozele; sofort versorgbare intraoperative Verletzung; durch die Therapie verstärkt symptomatische Hämorrhoiden	Rektale Blutung die eine Bluttransfusion und/oder einen stationären Aufenthalt erfordert; Schmerzen und/oder Tenesmen, die mit einer nekrotischen Ulzeration zusammenhängen; operationsbedürftige Rektozele; Rektale Stenose (radiologisch oder endoskopisch gesichert) mit bandförmigem Stuhlabgang; Intermittierende Episoden von Diarrhoe und Obstipation; Persistierende rektale Symptome, die wiederholt medizinische und/oder diätetische Behandlung erfordern	Fistel (rekto-vaginale Fistel oder Sigmoid); Rektale Blutung oder Stenose, die eine Operation erforderlich macht	mit Todesfolge
Ureter	normal	Symptome des Harntrakts, die mit radiologischem Nachweis einer Ureterdilatation ohne Hydronephrose einhergehen und länger als 6 Monate anhalten; sofort versorgbare intraoperative Verletzung;	Uretero-vaginale Fistel mit guter Nierenfunktion nach Therapie und ohne Erfordernis einer Operation; Ureterstenose, die eine Operation erfordert, ohne Einschränkung der Nierenfunktion	Uretero-vaginale Fistel und/oder Ureterstenose mit nachfolgender inadäquater Nierenfunktion bis zur Niereninsuffizienz oder Nephrektomie oder Nephrostomie	mit Todesfolge

<p style="text-align: center;">Blase/Urethra</p>	<p>normal</p>	<p>Symptome einer akuten Zystitis, die eine Unterbrechung der Therapie um > 10% der geplanten Gesamtbehandlungszeit erfordern oder länger als 2 Wochen nach Abschluß der Therapie anhalten Milde oder gelegentliche Hämaturie mit oder ohne Schleimhauthyperämie und/oder Teleangiektasie; Stressinkontinenz, geringe oder gelegentliche Inkontinenz; Jede abnorme Blasenfunktion, die länger als 2 Wochen bis zu max. 6 Monate anhält mit einem Restharnvolumen von < 100cc, ohne Bakteriurie (< 10⁵) und/oder ≤ 4 Episoden einer akuten Zystitis pro Jahr; nicht behandlungsbedürftige Zystozelen; sofort versorgbare intraoperative Verletzung</p>	<p>Hämaturie mit erforderlicher Bluttransfusion und/oder stationärer Aufnahme und/oder intravesikaler Therapie; Inkontinenz nach Positionswechsel; Jede abnorme Blasenfunktion, die länger als 2 Wochen bis zu max. 6 Monate anhält mit einem Restharnvolumen von ≥ 100cc und/oder Bakteriurie (> 10⁵) und/oder ≥ 4 Episoden einer akuten Zystitis pro Jahr; Vesiko-vaginale Fistel mit kompletter Abheilung; Hamröhrenstriktur (wiederholt Dilatation nötig); operationsbedürftige Zystozele; Hamretention mit Indikation zur zeitweiligen Katheterisierung bzw. kleinem chirurgischen Eingriff</p>	<p>Hämaturie, die eine größere Operation oder Embolisation erfordert; Totalinkontinenz; permanente Hamretention mit Indikation zur Dauerkatheterisierung oder großem chirurgischen Eingriff; Vesiko-vaginale Fistel mit permanentem anatomischen und/oder funktionellen Schaden; Ureterstenose, die operativ behandelt werden muss</p>	<p>mit Todesfolge</p>
<p style="text-align: center;">Vagina/Vulva</p>	<p>normal</p>	<p>Vaginalverengung und/oder -verkürzung bis zur Hälfte der Ausgangsgröße, geringe Dyspareunie, asymptomatisches vaginal- oder vulvaödem mit oder ohne Teleangiektasie; Uterusperforation oder Pyometra/Hämatometra (kein chirurgischer Eingriff nötig)</p>	<p>Vaginalverengung und/oder -verkürzung um mehr als die Hälfte der Ausgangsgröße, mäßige Dyspareunie, symptomatisches Vulvaödem und/oder Teleangiektasie und/oder Fibrose; Uterusperforation oder Pyometra/Hämatometra mit Indikation zur Explorativlaparotomie oder Drainageoperation; wiederholt infektiöse Vaginitis</p>	<p>Komplette Vaginalstenose, schwere Dyspareunie, Vulva- oder Vagina- oder Uterusnekrose mit Indikation zum chirurgischen Eingriff</p>	<p>mit Todesfolge</p>



Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München



Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-45 00-02
Telefax: (089) 41 40-48 82
E-mail: Klinik-fuer-Strahlentherapie@
lrz.tu-muenchen.de
Internet: www.radonc.med.tu-muenchen.de

An

Auskunft erteilt:

Telefon: (089) 41 40-

München, den 07.05.04

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

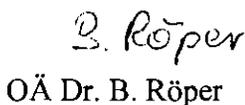
mit diesem Schreiben möchten wir uns bei Ihnen für die gute Zusammenarbeit in den letzten Jahren bedanken.

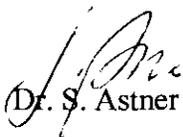
Wie Sie wissen, werden Patientinnen mit Endometriumkarzinom eines frühen Stadiums postoperativ mit einer adjuvanten Strahlentherapie in vaginaler Afterloading-Technik behandelt. Da wir immer um die Optimierung der Therapien für unsere Patienten bemüht sind, soll eine retrospektive Analyse dieser Patientengruppe, die an unserer Klinik im Zeitraum von 1990-2002 behandelt wurde, durchgeführt werden. Dabei möchten wir uns gerne auch an Sie wenden:

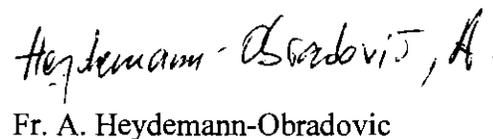
Unsere Doktorandin, Fr. Heydemann-Obradovic, würde Sie in den nächsten Wochen telefonisch kontaktieren, um den aktuellen Status der von Ihnen betreuten Patientinnen (es handelt sich um 1-2 Patientinnen) zu erfragen. Wir schätzen, dass das Telefonat etwa 10 min Ihrer Zeit in Anspruch nehmen wird. Dafür bedanken wir uns ganz herzlich im voraus und freuen uns über Ihre Kooperation.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. M. Molls


OÄ Dr. B. Röper


Dr. S. Astner


Fr. A. Heydemann-Obradovic

Arzt: _____

Name: _____

Tel: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

1. Kommt die Patientin noch ?

ja

nein

Letzte Information:

Anderer betreuender Kollege:

2. Lebt die Patientin ?

unbekannt

ja

nein

Todestag: _____

Ursache: _____

3. Ist ein Tumorrezidiv aufgetreten ?

ja

nein

unbekannt

Rezidivart:

Lokalrezidiv

oder

Metastasen

Datum/ Lokalisation: _____

Welche Therapie ist erfolgt?

Operation **Chemotherapie** **Strahlentherapie**

andere _____

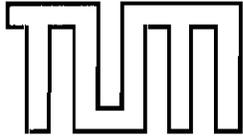
Wo wurde die Behandlung durchgeführt ? _____

Aktueller Status: _____

4. Hat die Patientin andere schwerwiegende Erkrankungen ?

5. Wo lebt die Patientin, ist sie kontaktierbar ?

6. Bemerkungen



Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München



Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-45 00-02
Telefax: (089) 41 40-48 82
E-mail: Klinik-fuer-Strahlentherapie@lrz.tu-muenchen.de
Internet: www.radonc.med.tu-muenchen.de

Auskunft erteilt:	Dr. Astner
Telefon: (089) 41 40-	-4307

München, den 16.11.2004

Sehr geehrte Patientin,

Sie wurden vor einigen Jahren wegen eines Gebärmuttertumors operiert und anschließend bei uns in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar behandelt.

Wir sind daran interessiert, systematisch die Ergebnisse unserer bisherigen Behandlungen von Gebärmuttertumoren mit Kontaktbestrahlung 1990-2002 auszuwerten, um so die Therapie weiter verbessern zu können. Zudem sind wir nach der neuen Strahlenschutzverordnung zur Nachsorge verpflichtet, d.h., der Gesetzgeber verlangt von uns die Kenntnis, was aus den strahlentherapeutisch behandelten Patienten geworden ist. Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Verträglichkeit der Therapie auch Jahre nach der Behandlung.

Daher wenden wir uns jetzt an Sie, um Sie darauf vorzubereiten, dass unsere Mitarbeiterin Frau Heydemann-Obradovic Sie in den nächsten Tagen/Wochen telefonisch kontaktieren wird, um sich mit Ihnen über bestimmte Themenbereiche bzgl. Ihres Krankheitsverlaufs und Ihrer Befindlichkeit zu unterhalten. Ihre Erfahrungen sind sehr wichtig für uns.

Wir bitten Sie daher herzlich um Auskunft und Unterstützung unserer Bemühungen. Nur so können wir auch zukünftigen Patientinnen eine optimale Strahlenbehandlung anbieten. Die Auswertung der Information erfolgt selbstverständlich unter Berücksichtigung des Datenschutzes.

Mit Dank für Ihr Verständnis und mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. M. Molls
Direktor der Klinik

OÄ Fr. Dr. Röper
Oberärztin

Fr. Dr. Astner
Assistenzärztin

Fr. Heydemann-
Obradovic

Nachname: _____

Datum: _____

Vorname: _____

Termin: _____

Geburtsdatum: _____

Operation: _____

Telefon: _____

Afterloading: _____

• Sind Sie regelmäßig zu Nachuntersuchungen gegangen?

ja

wann zuletzt? _____

nein

bei wem? _____

• Bei welchem Hausarzt sind Sie in Betreuung?

Wann zuletzt? _____

• Mussten Sie wegen des Tumors noch einmal behandelt werden ?

nein

ja

Operation wann: _____ wo, wer: _____

was: _____

Strahlentherapie wann: _____ wo, wer: _____

was: _____

Chemotherapie wann: _____ wo, wer: _____

was: _____

Tabletten wann: _____ wie lange: _____

was: _____

• Sind Ihnen selbst bleibende NW unserer RT aufgefallen? nein

ja, welche? _____

STUHLGANG

• Frequenz

- < 1 / d
- 1-3 / d
- 4-5 / d
- > 5 / d

• Konsistenz

- hart
- geformt
- weich
- flüssig
- wässrig

• Beimengungen

- keine
- Schleim
 - gering
 - mäßig
- Blut
 - mit jedem Stuhlgang
 - 1x / Woche
 - 1x / Monat

• Hämorrhoiden

- bekannt

- nein
- keine Behandlung
- Salbe
- Verödung/operative Therapie

• Defäkationsschmerz

- ja

- nein
- neu seit Strahlentherapie
- schon vorbestehend

Therapie: _____

• Stuhlinkontinenz

- ja

- nein
- Vorlage
- Windel

• Darmoperationen:

- ja wann: _____ was: _____

wo/bei wem: _____

• Abführmittel:

- ja

- nein
- oral _____
- Einlauf / Klistier

URIN

• **Frequenz** _____x/d _____x/nachts

• **Kann die Blase gut entleert werden?**

ja **nein** (z.B. Bauchpresse)

• **Blut** **nein**
 ja, wie oft? _____

• **Brennen / Schmerz** **nein**
 ja

• **Urininkontinenz** **nein**
 ja Vorlage
 Windel
 Dauerkatheter

VAGINA

• **Bestehen irgendwelche Beschwerden seitens der Scheide?** _____

Juckreiz **Ausfluss** Farbe: _____
Menge: _____

Vorlage

Therapie: _____

Blutung durchgehend
 1x/ Woche
 1x/ Monat

• **Waren Sie damit schon einmal beim Arzt?** _____

Schmerzen wiederholte Infektionen _____

Trockenheit Verengung Intimverkehr
 ja
 nein

AZ

• **Leben Sie allein?** ja
 nein Partner
 Kind (er)
 betreutes Wohnen
 Pflegeheim

• **Führen Sie Ihren Haushalt selbst?** ja nein

Wer kauft ein? _____

Wer kocht? _____

Wer pflegt den Garten? _____

• **Kommt ein Pflegedienst zu Ihnen?** ja 1x / Woche
 2x / Woche
 3x / Woche
 nein

• **Was macht der Pflegedienst?**
 Verabreichung von Medikamenten
 Hilfe bei Körperpflege / Anziehen

• **Sind Sie mehr als die Hälfte des Tages auf den Beinen?**
oder im Bett?

Untersuchungsprotokoll

Datum: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

1. Haut suprapubisch

- Schambehaarung
- reizlos
- gerötet
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem

2. Vulva

- reizlos
- gerötet
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem

3. perianal / Damm

- reizlos
- gerötet
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem

4. Ostium urethrae

- reizlos
- gerötet
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem

5. Vaginalschleimhaut

- rosig
- hyperämisch
- blass
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem
- Rezidiv

6. Scheidenabschluss

- rosig
- hyperämisch
- blass
- Teleangiektasien
- Hyperpigmentierung
- Atrophie
- Ödem
- Rezidiv

7. Befeuchtung

- feucht
- trocken
- Hypersekretion

8. Vaginalweite

- weit
- normal (normales Spekulum=1)
- verengt (Spekulumgröße 2), Messzylinder durchgängig
- stark verengt (Spekulumgröße 3), 1 Finger durchgängig

Farbe: _____

Konsistenz: _____

9. Introitus passierbar für _____ Finger

10. Gemessene Vaginallänge: _____ cm

11. Schmerzhafte Vaginalpalpation: ja nein

12. Rektale Untersuchung:

Sphinktertonus: straff schlaff

Rektale Schleimhaut: glatt polypöse Strukturen Tumor

Ampulle: leer stuhlgefüllt Blut Schleim

◆ Teleangiektasien:

Grad 1: gering / minimal ausgeprägt

Grad 2: mäßig ausgeprägt

Grad 3: stark / schwer ausgeprägt

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich beim Herrn Prof. Dr. Molls für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Barbara Röper für die geduldige und ausführliche Einführung, für die prompte und detaillierte Bearbeitung sämtlicher Fassungen, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, für ihren Lob, ihre Kritik und den großen Enthusiasmus!

Des weiteren danke ich Fr. Dr. Sabrina Astner, insbesondere für ihre Hilfe bei der Ermittlung der Patientinnen, aber auch für die ständige Unterstützung und ihre kompetenten Ratschläge während der gesamten Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Tumorregister München für die Aktualisierung und Ergänzung der Patientendaten.

Hervorheben möchte ich meine liebe Familie, die mich stets unterstützt und in meiner Arbeit bestärkt hat und damit wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat. Großen Dank schulde ich meinem Bruder Antoneli Heydemann-Obradovic, der jedes Mal einsprang, wenn es mir gelungen war, mich in meinem neuen PC zu verheddern. Und das ist viele Male passiert.

Meinen Freunden danke ich für das geduldige Zuhören und die moralische Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Arbeit und für praktische Tipps, wenn ich mal wieder nicht weiter wusste.

Zum Abschluss gilt mein Dank all den unbenannten Mitarbeitern des Klinikums rechts der Isar, dem Sekretariatspersonal, den Archivangestellten und den Mitarbeitern des TTZ, deren bereitwillige Unterstützung diese Arbeit maßgeblich förderte.

Lebenslauf

Persönliche Daten: Heydemann-Obradovic, Antonela
geboren am 12. März 1977 in Zenica, Bosnien

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Snjezana Heydemann-Obradovic, Hausfrau
Hans Eberhard Heydemann, Ingenieur

Schulbildung:

1983–1990 Grund- und Gesamtschule in Zenica, Bosnien
1990–1991 Lerchenrainschule, Grund- und Hauptschule,
Stuttgart

1991–1998 Schickhardt Gymnasium, Stuttgart
06/1998 Abitur

Praktikum:

03-05/2000 Krankenpflagedienst in der Abteilung für
Plastische Chirurgie, Marienhospital Stuttgart

Hochschulbildung:

05/2000 Beginn des Medizinstudiums an der Karl
Eberhard Universität Tübingen
03/2002 Ärztliche Vorprüfung
03/2003 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2003 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an
der Technischen Universität München
03/2005 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2006 Beendigung des Studiums mit dem 3.Abschnitt
der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

08/2005–12/2005	Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Sanitätsbetrieb Brixen
12/2005-03/2006	Chirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder München
04/2006-08/2006	Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder München

Dissertation:

04/2004	Thema: „Tumorkontrolle und Spätfolgen nach alleiniger vaginaler HDR-Brachytherapie in der adjuvanten Behandlung des operierten Endometriumkarzinoms“
09/2006	Postervorstellung zum Thema: „Excellent local control by HDR-brachytherapy of the vaginal vault with three fractions of 5-6.7 Gy in 5mm depths in postoperative early stage endometrial carcinoma“, ESTRO-Kongress, Leipzig
06/2007	Teilnahme und Postervorstellung zum Thema: „Geringe Spättoxizität einer alleinigen vaginalen HDR-Brachytherapie in der adjuvanten Behandlung des operierten Endometriumkarzinoms“, DEGRO- Kongress, Hannover
09/2007	Postervorstellung zum Thema: „10-year-survival data for 138 patients with endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy – excellent therapeutic ratio for intermediate risk group“, ECCO-Kongress, Barcelona
31.07.2008	Mündliche Doktorprüfung, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar, München

Weiterbildung:

11/2007	Assistenzärztin in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Klinikum am Gesundbrunnen, SLK Kliniken Heilbronn
---------	---