

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Brachytherapie / Afterloading beim Korpus-Karzinom:  
Leitlinienkonforme Bestrahlung im Verlauf von 1998 bis 2007 an  
der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der LMU München, Standort Klinikum Grosshadern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Ruth Horstkemper

aus:

Salzkotten

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Belka

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Rainer Steldinger

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Fr. Dr. med. H. Scheithauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der  
Mündlichen Prüfung: 22.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1. RISIKOFAKTOREN .....	7
1.2. ERSTSYMPTOMATIK .....	8
1.3. STADIENEINTEILUNG .....	9
1.4. OPERATIVE THERAPIE .....	10
1.5. RADIOONKOLOGISCHE THERAPIE .....	11
1.6. VAGINALE BRACHYTHERAPIE / AFTERLOADING (NACHLADETECHNIK) .....	15
1.6.1. <i>Historischer Überblick</i> .....	15
1.6.2. <i>Durchführung der Brachytherapie</i> .....	15
1.6.3. <i>Brachytherapie: Dosierung / Schema</i> .....	16
1.7. NEBENWIRKUNGEN .....	17
<b>2. ZIELSETZUNG .....</b>	<b>19</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>20</b>
3.1. PATIENTEN .....	20
3.2. MATERIALSAMMLUNG .....	20
3.2.1. <i>Parameter der Datenerhebung</i> .....	21
3.3. METHODE .....	21
3.4. AFTERLOADING-AUSSTATTUNG .....	21
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>22</b>
4.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	22
4.1.1. <i>Altersverteilung</i> .....	22
4.1.2. <i>Erstsymptomatik</i> .....	22
4.1.3. <i>Risikofaktoren</i> .....	23
4.2. HISTO-PATHOLOGIE .....	24
4.3. STADIENEINTEILUNG .....	25
4.3.1. <i>TNM-Klassifikation</i> .....	25
4.3.2. <i>FIGO-Klassifikation</i> .....	26
4.3.2.1 <i>Stadium FIGO IV B</i> .....	27
4.3.3. <i>Infiltrationstiefe</i> .....	27
4.3.4. <i>Synchrone Tumore</i> .....	28
4.4. THERAPIE .....	28
4.4.1. <i>Operative Therapie</i> .....	28
4.4.2. <i>Radiotherapie</i> .....	29

4.4.2.1. EBRT ( <i>External-beam radiotherapy</i> )-Dosis-Konzept.....	29
4.4.2.2. Afterloading-Dosis-Konzept .....	30
4.3. Chemotherapie.....	30
4.4. AFTERLOADING-PARAMETER.....	31
4.4.1. Applikatordurchmesser.....	31
4.4.2. Source to path (STP).....	31
4.5. NEBENWIRKUNGEN .....	32
4.5.1. Art und Anzahl der akut gleichzeitig auftretenden Nebenwirkungen .....	32
4.5.2. Einfluss der Afterloading-einzeldosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen.....	34
4.5.3. Einfluss der Gesamtdosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen .....	35
4.5.4. Einfluss der mittleren Rektumdosis im AL auf das Auftreten von Diarrhoe.....	37
<i>Es lässt sich erneut kein Wert darstellen, von dem an ein relatives Auftreten von Diarrhoe als Nebenwirkung kontinuierlich zunimmt.</i> .....	40
4.5.5. Einfluss des Applikatordurchmessers auf das Auftreten von akuten Nebenwirkungen .....	40
4.5.6. Einfluss der bestrahlten vaginalen Länge auf die Anzahl der akuten Nebenwirkungen .....	42
4.5.7. Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf: 6 Wochen bis 1 Jahr post RT.....	42
4.6. FOLLOW-UP .....	44
4.6.1. Lokalrezidiv .....	44
4.6.2. Lymphknotenrezidiv.....	44
4.6.3. Metastasen.....	45
4.6.4. Gesamtüberleben.....	45
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
5.1. DISKUSSION DER METHODIK.....	47
5.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	48
5.2.1. Erkrankungsalter.....	48
5.2.2. Erstsymptomatik .....	49
5.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER RISIKOFAKTOREN.....	50
5.4. DISKUSSION DER NEBENWIRKUNGEN .....	51
5.4.1. Einfluss der Gesamtdosis (GD) und der Einzeldosis (ED) auf das Auftreten von Nebenwirkungen .....	52
5.4.2. Einfluss der Gesamtdosis und Einzeldosis auf das Auftreten von Diarrhoe .....	55
5.4.3. Einfluss der bestrahlten vaginalen Länge auf das Auftreten von Nebenwirkungen .....	57
5.4.4. Einfluss des Applikatordurchmessers auf das Auftreten von Nebenwirkungen.....	57
5.5. DISKUSSION DES FOLLOW-UP.....	58
5.5.1. Diskussion des Ergebnisses von Patientinnen im Stadium FIGO IC, G3.....	58

5.5.2. Diskussion des beobachteten Überlebens nach Progress .....	61
5.5.3. Diskussion der auf das Korpuskarzinom bezogenen Todesfälle.....	63
5.6. AUSBLICK / OFFENE FRAGEN.....	65
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>67</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>8. ANHANG .....</b>	<b>79</b>
8.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	79
8.2. TABELLENVERZEICHNIS .....	80
8.3. ABKÜRZUNGEN .....	82
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>84</b>

## **1.Einleitung**

Das Korpuskarzinom gilt mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr als vierhäufige Krebserkrankung und als häufigste Krebserkrankung im Bereich der Genitalorgane bei Frauen (Robert Koch Institut, 2010). 1 von 47 Frauen wird im Laufe ihres Lebens am Korpuskarzinom erkranken, 1 von 200 Frauen verstirbt an dieser Krebserkrankung. Das Korpuskarzinom steht somit an zwölfter Stelle der Mortalität durch Krebs bei Frauen (DKFZ, 2008).

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines Korpuskarzinoms zählen ein hohes Lebensalter, langjährige hormonelle Einflüsse, Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonus (Robert Koch Institut, 2010) (Hagen, 1995). Den Einfluss der Risikofaktoren bzw. ihr vermehrtes Vorkommen in Industrieländern zeigt sich in der altersstandardisierten Neuerkrankungsrate. In Europa lag diese bei 17,9 Frauen pro 100.000 Einwohnern, in Hinblick auf die Weltbevölkerung bei nur 12,6 / 100000 Frauen (DKFZ, 2008). Bei einer immer weiter steigenden Lebenserwartung (Statistisches Bundesamt, 2009) und bei einer Zunahme von Adipositas in der Bevölkerung (Marnitz, 2010) in den Industrieländern wäre eine Zunahme der Inzidenz des Korpuskarzinoms in Zukunft denkbar.

Die primäre Therapie des Korpuskarzinoms nach komplettem Staging sind die operativen Verfahren (Kolben, 2007). Stadienabhängig werden die Patientinnen postoperativ radiotherapeutisch (Röper, 2007) (Sommer, 2007) und chemotherapeutisch (Marnitz, 2010) weiter behandelt. Die Radiotherapie dient u.a. der Verbesserung der lokoregionären Kontrolle (Creutzberg, 2000).

Das intravaginale Afterloading ist ein fester Bestandteil in der radioonkologischen Therapie des Korpuskarzinoms, sowohl als primäre Therapie bei inoperablen Patientinnen, als auch als adjuvante Therapie. Einen Goldstandard für das zu wählende Afterloadingschema gibt es nicht (Nag, 2000). Die verschiedenen Schemata unterscheiden sich sowohl in der Anzahl der Fraktionen, der Einzeldosisierung als auch im Abstand zwischen zwei Fraktionen (Nag, 2000) (Rovirosa, 2011).

## **1.1. Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Korpuskarzinoms zählen unter anderen ein höheres Lebensalter und langjährige hormonelle Einflüsse (Robert Koch Institut, 2010) (Hagen, 1995). Östrogen nimmt dabei die Rolle des Proliferationsreizes ein (Ehrlich, 1981). Durch eine frühe Menarche, späte Menopause und Kinderlosigkeit, ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms, kommt es über eine länger Zeit zu einem Östrogeneinfluss und somit zu einem Wachstumsreiz auf das Endometrium (Robert Koch Institut, 2010). Im Umkehrschluss senken viele Geburten, höheres Alter bei der ersten Geburt, eine lange Geburtenphase und dadurch bedingt ein kurzes prämenopausales Zeitintervall das Risiko für die Entstehung eines postmenopausalen Endometriumkarzinoms (Hinkula, 2002). Unter alleiniger Östrogenersatztherapie konnte proportional zur Dauer und Dosierung der Therapie ein Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet werden (Hagen, 1995) (Rubin, 1990). Ebenso konnte ein erhöhtes Risiko proportional zur Therapiedauer bei Tamoxifentherapie im Rahmen einer Brustkrebstherapie beobachtet werden (Bernstein, 1999). Durch eine Zunahme des Fettgewebes unter Adipositas kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Östrogensynthese und somit zu einer relativen Risikoerhöhung um den Faktor 2 – 5 für eine Endometriumkarzinomerkrankung (Ehrlich, 1981) (Einenkel, 2009).

Risikofaktoren für junge prämenopausale Frauen sind ebenfalls das Vorliegen von Adipositas, Diabetes Mellitus, Hypertonie, unregelmäßige Menstruationszyklen und Kinderlosigkeit. Des Weiteren lag bei 19 % der Frauen gleichzeitig ein Ovarial-Karzinom vor (Soliman, 2005) (Schmeler, 2005). Bei jungen, normal gewichtigen Frauen konnten erneut hormonelle Faktoren als Risikofaktoren, wie z.B. Infertilität, irreguläre Menstruationszyklen und das gleichzeitige Auftreten eines Ovarial-Karzinoms dargestellt werden (Schmeler, 2005).

Als hereditäre Erkrankung ist das HNPCC mit dem vermehrten Auftreten von Endometriumkarzinomen vergesellschaftet (Sumoi, 1995) (Lu, 2005) und gilt somit als weiterer Risikofaktor.

Weitere Risikofaktoren sind eine positive Anamnese für Mammakarzinom (Harvey, 1985) und eine positive Familienanamnese für Endometriumkarzinom bei Angehörigen ersten Grades (Gruber, 1996).

## **1.2. Erstsymptomatik**

Eine Screeningmethode zur Detektion eines Korpuskarzinoms in früheren Stadien muss aussagekräftig, nicht invasiv und wirtschaftlich sein (Brandner, 1999). In bioptischen Untersuchungen von asymptomatischen peri- und postmenopausalen Frauen unter laufender Östrogen-Progesteron-Ersatztherapie wurde nur bei einer Frau (0,13 %) ein Korpuskarzinom und bei weiteren vier Frauen (0,63 %) Atypien diagnostiziert. Archer et al. sehen ein Screening bei asymptomatischen Frauen aufgrund der geringen Ergiebigkeit daher als nicht gerechtfertigt an (Archer, 1991). Die transvaginale Sonographie bietet zwar eine sehr hohe Sensitivität für die Entdeckung eines frühen Endometriumkarzinoms, jedoch eine geringe Spezifität (Brandner, 1999) (Vuento, 1999). Eine Arbeit aus dem Jahr 2003 sieht das beste „Screeningwerkzeug“ in der Aufklärung der Patientinnen und der Ärzte über die Bedeutung und die Notwendigkeit einer weiteren Abklärung bei jeglicher Art einer postmenopausalen Blutung (Robertson, 2003).

Die postmenopausale Blutung (PMB) ist das Hauptsymptom eines Korpuskarzinoms. Die Inzidenz für PMB liegt bei ca. 10 % und ist gleich zu Beginn der Postmenopause am höchsten. Die Ursachen einer PMB sind häufig gutartig, z.B. noch atropes Endometrium oder gutartige Polypen. Nur in ca. 10 % bis 15 % ist ein Karzinom die Ursache für die Blutung (Bronz, 2005) (Gredmark, 1995). Weitere Symptome für ein Korpuskarzinom sind: Zwischenblutungen, blutiger, fötider oder eitriger zervikaler Fluor oder im fortgeschrittenen Stadium Unterbauchscherzen und Gewichtsverlust (Goerke, 2000).

### 1.3. Stadieneinteilung

Das Korpuskarzinom wird aufgrund der chirurgischen bzw. der bildgebenden und der histopathologischen Befunde den aktuell geltenden TNM- und FIGO- Stadien zugeordnet (Tabelle 1).

	<b>c TNM</b>	<b>p TNM</b>	<b>p FIGO</b>
<b>Primärtumor</b>			
Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX	pTX	-
Kein Anhalt für Primärtumor	T0	pT0	-
Tumor begrenzt auf Korpus	T1	pT1	I
Tumor begrenzt aufs Endometrium	T1a	pT1a	Ia
Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums	T1b	pT1b	Ib
Tumor infiltriert die Hälfte des Myometriums oder mehr	T1c	pT1c	Ic
Tumor infiltriert Zervix, ist aber auf Uterus beschränkt	T2	pT2	II
Nur Befall der endozervikalen Drüsen	T2a	pT2a	IIa
Infiltration des Zervixstromas	T2b	pT2b	IIb
Tumor breitet sich im Becken jenseits des Uterus aus, infiltriert aber weder Harnblase noch Rektumschleimhaut	T3	pT3	III
Tumor befällt Serosa des Beckens und/ oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastase) und/ oder infiltriert Parametrien (aber nicht bis zur Beckenwand)	T3a	pT3a	IIIa
Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung	T3a	pT3a	IIIa
Tumor befällt Vagina (direkte Ausbreitung oder Metastase)	T3b	pT3b	IIIb
Tumor infiltriert Parametrien bis zur Beckenwand (sog. frozen pelvis)	T3b	pT3b	IIIb
Tumor infiltriert Harnblase- oder Rektumwand (nicht Schleimhaut)	T3b	pT3b	IIIb
Tumor infiltriert Schleimhaut von Harnblase und/ oder Rektum	T4	pT4	IV
<b>Regionäre Lymphknoten</b>			
Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	NX	pNX	-

Keine regionären Lymphknoten	N0	pN0	-
Regionäre Lymphknotenmetastasen	N1	pN1	IIIc
<b>Fernmetastasen</b>			
Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	MX	pMX	-
Keine Fernmetastasen	M0	pM0	-
Fernmetastasen	M1	pM1	IVb

**Tabelle 1: TNM-, pTNM- Klassifikation, chirurgisch-pathologische FIGO- Klassifikation, UICC 2002, 6. Auflage (Wittekind, 2002)**

Die FIGO-Substadien werden im Originaltext (Creasman et al. 2001) mit Kleinbuchstaben bezeichnet (Ia,Ib etc.), in der TNM-Klassifikation (UICC 2002) jedoch mit Grossbuchstaben (IIA, IIB etc.). Inhaltlich sind pathologisches TNM- und FIGO-Stadium identisch (Wittekind, 2002)

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation, die 2009 englischsprachig bzw. 2010 deutschsprachig erschien, wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

## 1.4. Operative Therapie

Zu den prätherapeutischen Untersuchungen gehören die gynäkologische Untersuchung, die transvaginale Sonographie und eine histologische Sicherung der Diagnose (Kürzl, 2007). Eine prätherapeutische Abklärung des pelvinen und paraaortalen Lymphknotenstatus mittels CT- oder MRT-Untersuchungen liefert nicht die benötigte Sicherheit, um bereits präoperativ eine Entscheidung über eine Lymphonodektomie zu fällen (Kürzl, 2007) (Kuhns, 1989). Auch eine präoperativ durchgeführte PET-CT-Untersuchung zeigt neben einer 91 %- Spezifität eine nur durchschnittliche Sensitivität von 50 % (Kitajima, 2009).

Zum Ausschluss einer Fernmetastasierung wird ein Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax und eine Lebersonographie empfohlen (Kürzl, 2007).

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, wird ein operatives Vorgehen als Primärtherapie favorisiert, gefolgt von einer ggf. adjuvanten Radiotherapie (Berman, 1980). Ziel der Operation ist eine radikale Hysterektomie und Adnexitomie. Die

Operation kann sowohl durch eine Laparotomie als auch durch ein laparoskopisches Vorgehen durchgeführt werden (Malur, 2001) (Margrina, 2004).

Für die Festlegung der weiteren postoperativen Therapie ist eine Beurteilung des Lymphknotenstatus notwendig. Daher sollte bei jeder Operation auch eine Lymphonodektomie erfolgen (Kolben, 2007). Ein Verzicht auf eine Lymphonodektomie sollte gut begründet werden, z.B. fehlende therapeutische Konsequenzen oder Prognosefaktoren, die gegen einen Lymphknotenbefall sprechen, z.B. geringe Myometriuminfiltration (Mariani, 2002) (Eltabbakh, 1997). Neben pelvinen Lymphknoten sollten ebenfalls paraaortale Lymphknoten bei der Lymphonodektomie erfasst werden. Paraaortaler Lymphkotenbefall wird mit zunehmendem FIGO-Stadium häufiger (Ia: 2,5 %; II: 15,7 %; III: 33,3 %). Er trat signifikant häufiger bei Patientinnen mit einer Myometriuminfiltration von über 50 %, bei zervikaler Infiltration, bei Lymphangiosis und bei positiven Befall von pelvinen Lymphknoten auf (Hirahatake, 1997).

## **1.5. Radioonkologische Therapie**

Prinzipiell können zwei Arten von radioonkologischen Therapieprinzipien unterschieden werden: die primäre (ausschliessliche) und die adjuvante Radiotherapie.

Bei der adjuvanten, postoperativen Radiotherapie unterscheidet man die Brachytherapie von der Teletherapie. Bei der Brachytherapie (griechisch „brachys“ = kurz) besteht zwischen der Strahlenquelle und dem klinischen Zielvolumen weniger als 10 cm Abstand (Sauer, 2010), gesundes Gewebe muss somit auf dem Weg der Strahlung zum Zielvolumen nicht durchstrahlt werden. Allerdings wird auch keine radioonkologische therapeutische Dosis an extrauterinen Strukturen erzielt (Sommer, 2007). Die Teletherapie (griechisch „tele“ = fern) bzw. perkutane Strahltherapie bezeichnet eine Radiotherapie mit einem Fokus–Haut Abstand von mindestens 10 cm (Sauer, 2010), die Strahlenquelle befindet sich ausserhalb des Körpers. Beide Prinzipien sind in Kombination oder alleinig Teil eines adjuvanten

Radiotherapiekonzeptes. Bei Anwendung der Teletherapie erfolgt mit Hilfe der Brachytherapie eine Aufsättigung der Dosis im Bereich des Primärtumores bzw. der proximalen Vagina (Sommer, 2007).

Die Indikation für eine postoperativ adjuvante Radiotherapie erfolgt immer im Hinblick auf das Risiko für Lokalrezidiv und Fernmetastasierung. Ebenso müssen Komorbiditäten und Ausdehnung der vorangegangenen Operation berücksichtigt werden. Risikofaktoren sind: schlechtes Grading (G2-3), tiefe Myometrium-infiltration, höheres Lebensalter (über 60 Jahre), lymphovaskuläre Infiltration, andere Histologien als Endometrium, Endozervikalbefall, Stadium IV, positiver Lymphknotenstatus und Resektionsstatus R1-2 (Röper, 2007) (Morrow, 1991) (Keys, 2004) (Alektiar, 2005) (Mariani, 2004). Eine Einteilung in eine low, intermediate und high risk-Gruppe, deren Einteilungskriterien von Land und Zentrum variieren können, trägt den unterschiedlichen Risiken Rechnung. Für die low risk-Gruppe besteht das Risiko in einem lokalen Rezidiv, für die medium risk-Gruppe im Auftreten von regionären pelvinen Lymphknotenmetastasen und für die high risk-Gruppe im Auftreten einer Fernmetastasierung (Sorbe, 2005).

Onsrud et al. sehen die Ursache für ein Lokalrezidiv als nicht vollständig geklärt an. Als mögliche Ursache sehen sie Mikrometastasen an, die sich zum Operationszeitpunkt bereits in kleinen paravaginalen Gefäßen angesiedelt haben. Diese Gefäße befinden sich direkt unter der Mukosa, und werden somit durch die brachytherapeutisch verabreichte Dosis erfasst (Onsrud, 2001).

In der low risk-Gruppe profitieren v.a. Patientinnen im Stadium FIGO Ia G3 und Ib von einer postoperativen vaginalen Brachytherapie (Eltabbakh, 1997) (Jolly, 2005) (Solhjem, 2005) (Alektiar, 2005) (Mariani, 2005) (Sorbe, 2005).

Das Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der LMU und TU empfiehlt folgende Behandlungsindikationen (Tabelle 2) (Röper, 2007):

<b>Stadium:</b>	<b>Therapieempfehlung</b>
<b>pN0 cM0</b>	
pT1a G1-2	Keine Indikation zur adjuvanten Behandlung.
pT1a G3	Indikation zur vaginalen Brachytherapie. Keine Indikation zur perkutanen Radiotherapie.
pT1b G1	Vaginale Brachytherapie kann erwogen werden.
pT1b G2-3	Indikation zur vaginalen Brachytherapie.
pT1c – 3a G1 -3	Indikation zur vaginalen Brachytherapie. Indikation zur perkutanen Radiotherapie bei hohem lokoregionärem Rezidivrisiko durch z.B. Blut- oder Lymphgefäßinvagination, unsicheren Resektionsstatus, schlechten Differenzierungsgrad.
pT3b G1-3	Indikation zur vaginalen Brachytherapie. Individuelle Entscheidung über perkutane RT.
pT4a G1-3	Individuelle Indikationsstellung erforderlich.
Jedes T und G <b>pN1</b>	Indikation zur vaginalen Brachytherapie. Individuelle Indikation zur perkutanen Becken- und Lymphknotenbestrahlung, abhängig von u.a. Ausmass des Lymphknotenbefalls, Durchbruch der Lymphknotenkapsel, Zweifel an Radikalität der Lymphadenektomie. Indikation zur perkutanen Radiotherapie im Bereich der paraaortalen Lymphknoten bei z.B. bei fehlender oder unvollständiger paraaortaler Lymphonodektomie bzw. bei histologisch gesichertem Befall.

Tabelle 2: Radiotherapieempfehlungen anaolog MANUAL Tumorzentrum München (Röper, 2007)

In der multizentrischen PORTEC-I-Studie von Creutzberg et al., in der 714 Patientinnen mit Stage I-Endometriumkarzinom nach radikaler abdomineller Hysterektomie und Adnexitomie ohne Lymphonodektomie in zwei Gruppen (adjuvante Radiotherapie mit pelviner RT von 46 Gy oder keine weitere Behandlung) randomisiert wurden, zeigte eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-lokoregionären (pelvin oder vaginal) -Kontrollrate bei Patientinnen mit adjuvanter

Radiotherapie (4 % vs. 14 % in Kontrollgruppe,  $P < 0,001$ ). Jedoch zeigte sich keine Verbesserung des metastasenfreien 5-Jahres- bzw. Gesamtüberlebens. Eine Ausnahme bildete die Gruppe der G3-Tumore mit > 50 % Myometriuminfiltration. Hier konnte neben einer verbesserten lokoregionären Kontrollrate auch ein besseres Gesamtüberleben bei zusätzlicher pelviner Radiotherapie gezeigt werden (Creutzberg, 2000). Eine weitere Auswertung der PORTEC-Studie fünf Jahre später (2005) zeigte weiterhin eine signifikant verbesserte lokoregionäre Kontrolle durch eine Radiotherapie bei Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren z.B. über 60 Jahre, G3, über 50 % Infiltrationstiefe des Myometriums (Scholten, 2005).

Ergebnis-Optimierung der lokoregionären Kontrollrate, jedoch ohne resultierender Verbesserung der Fernmetastasierungsrate und somit des Gesamtüberlebens, wurde auch in anderen Studien für das Endometriumkarzinom FIGO Ia G3, I b-c und II gezeigt (Aalders, 1980) (Keys, 2004). Dennoch empfehlen ebenfalls die American Brachytherapy Society (ABS) und die NCCN (National Comprehensive Cancer Network) eine adjuvante postoperative Radiotherapie (perkutane pelvine und/ oder vaginale Brachytherapie) lediglich bei Endometriumkarzinom FIGO Ic und II (Nag, 2000).

In retrospektiven Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei alleiniger postoperativer vaginaler Brachytherapie im Vergleich zur perkutaner Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und im Auftreten von Fernmetastasen, vaginalen und lokoregionären Rezidiven. Jedoch war das Nebenwirkungsprofil der alleinigen Brachytherapie geringer (MacLeod, 1999) (Anderson, 2000) (Pearcey, 2000) (Fanning, 2001) (Touboul, 2001) (Horowitz, 2002) (Alektiar, 2005) (Röper, 2007). Zu diesem Ergebnis kommen auch Nout et al. in der von Ihnen 2010 veröffentlichten PORTEC II Studie (Nout, 2010).

Auch ohne Überlebensvorteil sehen Nout et al. eine Radiotherapie bei Patientinnen mit high-intermediate Risiko aufgrund der guten lokoregionäre Kontrolle und des krankheitsfreien Überlebens als gerechtfertigt an. Desweiteren wird durch eine adjuvante Radiotherapie der psychologische Stress bzw. die Angst vor einem Rezidiv für die Patientin gesenkt. Die vaginale Brachytherapie stellt dabei eine Methode mit

gleich guten Ergebnissen wie die perkutane Radiotherapie, jedoch mit wenigen Nebenwirkungen und verbesserter Lebensqualität, dar (Nout, 2010).

## **1.6. Vaginale Brachytherapie / Afterloading (Nachladetechnik)**

### **1.6.1. Historischer Überblick**

1898 extrahierte Marie Curie erstmalig Radium (Röh-Ocker, 1998). 1935 begann Heyman mit der Behandlung von Uteruskarzinomen mit intrakavitärer Einlage von Radiumquellen (Heyman). Diese manuelle Technik stellte eine erhöhte Strahlenbelastung für den Arzt und das medizinische Personal dar. In den 60er Jahren entwickelte u.a. Ulrich Henschke die Technik eines „fernbetriebenen Afterloadings („Nachladetechnik“) für intrakavitäre Radiotherapie“. Dieses Prinzip besteht aus dem Legen eines Applikators in den Tumor bzw. das Cavum, das Anfügen dieses Applikators über Katheter an einen Tresor, der die radioaktive Quelle beinhaltet, und einem Transfer der Quelle in die Patientin und zurück durch einen fernbetriebenen und fernkontrollierten mechanischen Vorgang, bei dem sich das Personal ausserhalb des Behandlungsraumes befindet. Dieses führte zu einem deutlich verbesserten Strahlenschutz (Goldson, 1978).

### **1.6.2. Durchführung der Brachytherapie**

Vor Therapiebeginn erfolgt die Aufklärung der Patientin über Indikation, Durchführung und mögliche Nebenwirkungen der radioonkologischen Therapie. Durch eine gynäkologische Untersuchung wird überprüft, ob die Wundheilung nach der vorangegangenen Operation im Bereich der Vagina bereits abgeschlossen ist und die anatomischen Voraussetzungen für eine brachytherapeutische Behandlung gegeben sind. Der Applikatordurchmesser ist so zu wählen, dass ein guter Kontakt von Applikator und Vaginalschleimhaut vorliegt, um eine effektive Dosisverteilung zu gewährleisten. Die American Brachytherapy Society (ABS) empfiehlt, den grössten Durchmesser zu benutzen, der als noch komfortabel bzw. ohne Schmerzen zu verursachen von der Patientin toleriert wird (Nag, 2000). Beim Afterloading fährt die radioaktive Quelle schrittweise durch eine im Applikator befindliche Sonde. An

mehreren vorher festgelegten Punkten stoppt die Quelle für eine vorher definierte Verweildauer. Durch die Wahl der Position und der Verweildauer kann die Dosisverteilung individuell gewählt werden. Die Berechnung der Dosis erfolgt entweder in 0,5 cm Tiefe, wie bei den vorliegenden Daten, oder direkt auf der Applikatoroberfläche. Als Quelle wird v.a. Iridium 192 verwendet. Hierbei handelt es sich um einen Beta- und Gamma-Strahler mit einer Energie von 0,37 MeV. Iridium 192 zählt zu den HDR-Strahlern, die definitionsgemäß eine Dosisleistung von über 12 Gy/h erzeugen (Vorwerk, 2009). Zur Überwachung der Risiko-organbelastung werden eine Rektum- und ggf. eine Blasensonde eingeführt. Die richtige Lage des Applikators wird durch zwei konventionelle Röntgenbilder (lateral, anterior-posterior) überprüft und dokumentiert und ggf. korrigiert. Vor dem endgültigen Beginn der Bestrahlung erfolgt eine Kontrolle des Quellenfahrweges mit einem „Dummy-Run“. Bestrahlt wird die proximale Hälfte der Vagina mit Ausschluss der Introitus, um so Nebenwirkungen zu reduzieren.

### **1.6.3. Brachytherapie: Dosierung / Schema**

Die ABS empfiehlt die Durchführung der Brachytherapie in HDR-Technik, jedoch nennt sie keinen „Goldstandard“ für ein Fraktionierungsschema bzw. Höhe der Einzel- bzw. Gesamtdosis (Nag, 2000). Folgende Dosierungsschemata werden von der ABS bei alleiniger adjuvanter HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Mukosatiefen vorgeschlagen (Tabelle 3):

Anzahl Fraktionen	Dosis / Fraktion	Äquivalente Dosis für Tumoreffekte	Äquivalente Dosis für Späteffekte
3	7,0 Gy	29,8 Gy	23,2 Gy
4	5,5 Gy	28,4 Gy	21,1 Gy
5	4,5 Gy	28,8 Gy	20,7 Gy

**Tabelle 3: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante alleinige HDR Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe, (Nag, 2000)**

Bei zusätzlicher EBRT (external beam radiotherapy) (45 Gy, gesamtes Becken) werden für die adjuvante HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe folgende Dosierungsschemata vorgeschlagen (Tabelle 4) (Nag, 2000):

Anzahl Fraktionen	Dosis / Fraktion	Äquivalente Dosis für Tumoreffekte	Äquivalente Dosis für Späteffekte
2	5,5 Gy	58,5 Gy	53,7 Gy
3	4,0 Gy	58,3 Gy	52,9 Gy

**Tabelle 4: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe mit zusätzlicher EBRT (45 Gy) (Nag, 2000)**

Für die Gesamtbehandlungszeit (Anzahl der Fraktionen pro Woche) wird ebenfalls keinen Goldstandard genannt.

Eine Dosis von unter 30 Gy in 0,5 cm Tiefe scheint ausreichend für eine gute lokoregionäre Kontrolle zu sein (Pearcey, 2000) (Onsrud, 2001) (Weiss, 1998) (Röper, 2007) (Rovirosa, 2011).

## 1.7. Nebenwirkungen

Als akute Nebenwirkungen werden Nebenwirkungen definiert, die bis zu 90 Tagen nach Radiotherapie auftreten (Stöver, 2010). Zu diesen Nebenwirkungen der perkutanen und vaginalen Radiotherapie beim Endometriumkarzinom gehören (Tabelle 5) (Stöver, 2010):

Organ	akute Nebenwirkungen
Allgemein	Abgeschlagenheit, Müdigkeit, verminderte Belastbarkeit
Haut	Rötung, trockene Epitheliolysen (v.a. inguinal, Analfalte)
Gastrointestinal-Trakt	Enteritis mit Diarrhoe, Proktitis
Urogenital-Trakt	Zystitis, Blasenfunktionsstörungen, Vulvitis, Vaginitis, Dyspareunie

**Tabelle 5: Akute Nebenwirkungen (Stöver, 2010) (Vorwerk, 2009)**

Als späte Nebenwirkungen werden Nebenwirkungen definiert, die ab dem 90. Tag nach Ende der Radiotherapie auftreten (Tabelle 6) (Stöver, 2010).

<b>Organ</b>	<b>späte Nebenwirkungen</b>
Haut	Teleangiektasien, Pigmentverschiebungen, trophische Störungen, Wundheilungsstörungen; selten: Lymphödem
Gastrointestinal-Trakt	Schleimhautatrophie, anorektale Dysfunktionen, Ulzrationen, Stenosierung, Fibrosierung; selten: Fistelbildung, chron. Proktitis
Urogenital-Trakt	Ulzerationen, Stenosierung, Fibrosierung, „Schrumpfblase“, Verlust der Ovarialfunktion, Fertilitätsstörungen, Vaginalstenose oder –verklebung, chron. Zystitis; selten: Fistelbildung

Tabelle 6: späte Nebenwirkungen (Stöver, 2010) (Vorwerk, 2009)

Die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen wird nach erfolgter abdomineller Hysterektomie und beidseitiger Salpingoovarektomie mit 2 – 6 % angegeben, bei zusätzlicher perkutaner und brachytherapeutischer Radiotherapie steigt die Zahl auf 4 – 13 %. Bei alleiniger postoperativer perkutaner Radiotherapie werden Nebenwirkungen in 0 – 7 % der Fälle beobachtet (Rovirosa, 2011) (Creutzberg, 2001).

## **2. Zielsetzung**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsdaten und Ergebnisse von Patientinnen, die in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Grosshadern von 1998 bis 2007 mit der Diagnose eines Korpuskarzinoms primär oder postoperativ brachytherapeutisch behandelt wurden, retrospektiv zu analysieren.

Die Ergebnisse der Auswertung werden im Hinblick mit den Ergebnissen der bisher verfügbaren Literatur betrachtet und beurteilt.

Dieses geschah vor dem Hintergrund, dass die mit dem Auftreten des Korpuskarzinoms assoziierten Faktoren Alter und Adipositas in der Gesellschaft stetig zunehmen. Ein weiterer Hintergrund war, dass im Behandlungszeitraum von 1998 bis 2007 eine Änderung in der Fraktionierung und Reduzierung der Einzeldosis beim vaginalen Afterloading beim Korpuskarzinom umgesetzt wurde.

Ziele dieser retrospektiven Datenauswertung war:

- die Erfassung des mit Afterloading behandelten Patientenkollektivs
- die Ermittlung individueller Risikofaktoren, die zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Korpuskarzinomen führen
- die Auswertung weiterer Patientenkollektivcharakteristika
- die Auswertung des Auftretens von Nebenwirkungen im Hinblick auf Unterschiede der Afterloadingparameter
- die Erfassung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Patienten**

Grundlage ist die retrospektive Auswertung der vaginalen Afterloadingtherapie beim Korpuskarzinom. Ausgewertet wurden die Daten von 176 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2007 im Rahmen einer Korpuskarzinomerkrankung mit vaginalem Afterloading therapiert wurden. Die Auswertung schließt sowohl Afterloadingtherapie als alleiniges radiotherapeutisches Therapiekonzept als auch Afterloading in Kombination mit perkutaner Radiotherapie ein.

Bei der Auswertung des Einflusses der Dosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen wurden nur vollständige (Angaben über Applikatordurchmesser, Nebenwirkungen, Rektumdosis) Datensätze hinzugezogen. Ebenso wurden Patientinnen, die unterschiedliche Einzeldosen erhielten, nicht mit einbezogen. Insgesamt konnten bei diesen Fragestellungen 150 von 176 Patientinnen ausgewertet werden.

#### **3.2. Materialsammlung**

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv anhand der Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie und des Dokumentationsbuches des Afterloadings. Von insgesamt 176 Patientinnen konnten 167 ambulante Strahlentherapiekrankenakten zur Auswertung herangezogen werden. Diese Akten beinhalteten das „blaue Blatt“ (Patientendaten, Dokumentation der TNM- bzw. FIGO-Stadien, der Vortherapien, der Histologie, der relevanten Nebendiagnosen und des Therapiekonzepts), die tägliche bzw. wöchentliche Dokumentation der Afterloading- und ggf. perkutanen Bestrahlungsdaten, die Bestrahlungspläne mit Isodosenverläufen, die gemessenen Rektumdosen und die Dokumentation der klinischen Kontrolluntersuchungen. Die Daten der übrigen neun Patientinnen wurden anhand von Krankenakten anderer Fachrichtungen, stationären Strahlentherapieakten und anhand der Dokumentation des Behandlungskonzeptes herausgearbeitet. Die Patienten wurden anonymisiert und die Daten in eine Excel- Datei eingegeben.

### **3.2.1. Parameter der Datenerhebung**

Die Datenerhebung beinhaltete die Auswertung der vorliegenden Unterlagen hinsichtlich des allgemeinen Patientenkollektives (Anzahl, Altersverteilung, Erstsymtome), der Risikofaktoren, der Histopathologie, des Staging (FIGO, Myometriuminfiltration), der Therapieform (Operation, primäre oder postoperative Radiotherapie, alleinige Afterloadingtherapie oder kombinierte Therapie mit perkutaner Radiotherapie), der Parameter der Afterloadingtherapie (Source travel path, Applikator Durchmesser, gemessene Rectumdosis), der Nebenwirkungen der Therapie sowie das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Das Tumorregister München gab Auskunft über Lokalrezidive, Lymphknoten-Metastasen, Fernmetastasen und Todesfälle.

### **3.3. Methode**

Die erhobenen Daten wurden anhand der „Microsoft Office Excel 2007“ ® -Datei ausgewertet.

Die Excel-Datei wurde zweifach auf die Richtigkeit der Dateneingabe kontrolliert. Hierfür wurde eine Kontrollexceldatei angelegt.

### **3.4. Afterloading-Ausstattung**

Folgende Geräte wurden für die durchgeführten Afterloadingsitzungen verwendet:

- Isotopen-Technik: Gammamed 12i HDR®, Varian®
- Isotopenquelle: 192 Iridium, norminal 370 GBq, HWZ: 74,02 d
- Vaginal-Applikatoren, Varian®
- Dosimeter: PTW Unidos Farmer-Kammer 310®
- Rechensystem: Abacus®

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Altersverteilung

Das Alter bei Erstdiagnose der Korpuskarzinomerkrankung betrug bei den 176 ausgewerteten Patientinnen im Median 64 Jahre. Die jüngste Patientin war 27 Jahre und die älteste Patientin 92 Jahre alt bei einem arithmetisch Mittelwert von 64,85 Jahren (Standardabweichung: 9,87 Jahre). 8 Patientinnen (4,5 %) waren bei Erstdiagnose unter 50 Jahre alt, 143 Patientinnen (80,8 %) waren zwischen 50 und 75 Jahre alt. (Abb.1)

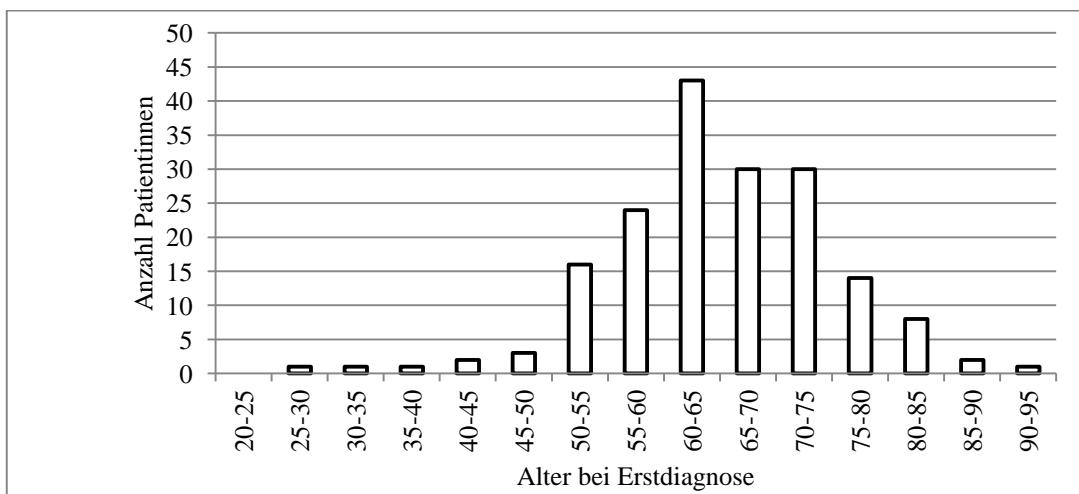
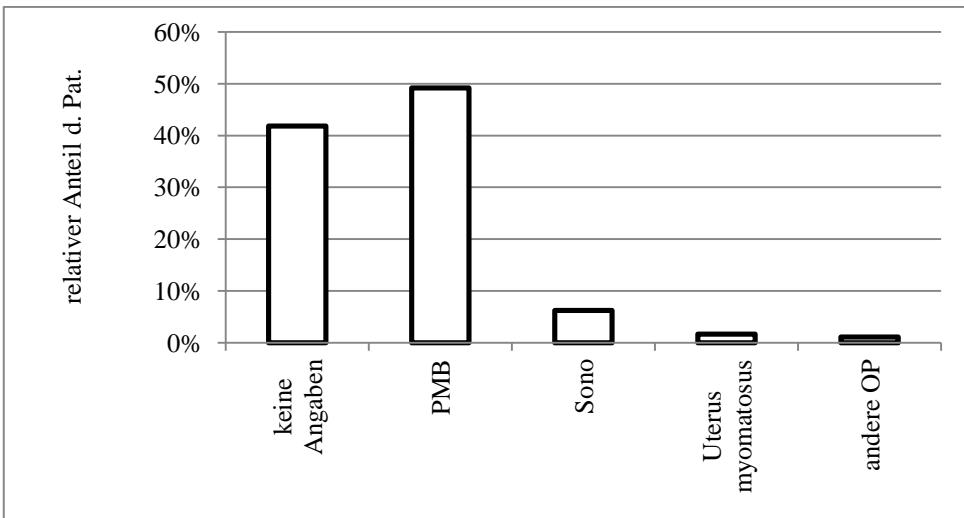


Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnosestellung

#### 4.1.2. Erstsymptomatik

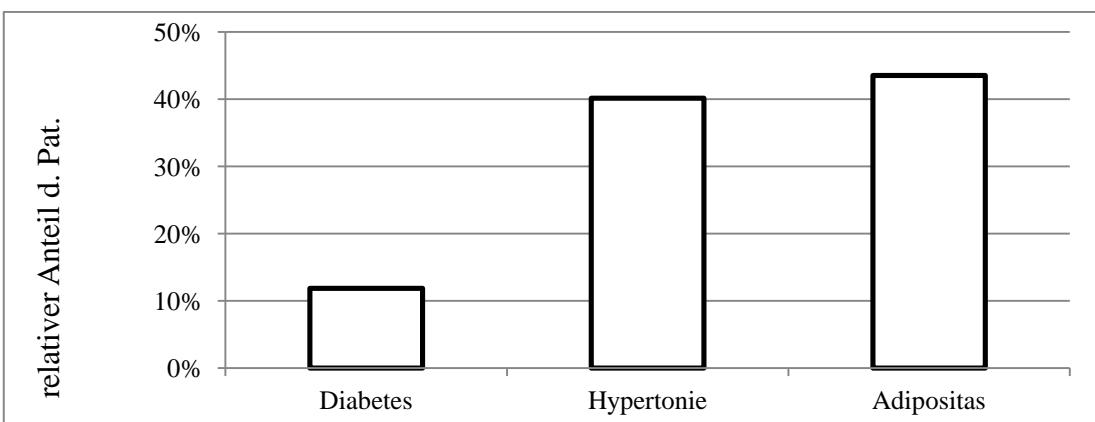
Häufigstes Erstsymptom war die Postmenopausalblutung (PMB). Bei 6,2 % der Patientinnen wurde die weitere Abklärung aufgrund eines suspekten Sonographiebefundes eingeleitet. Bei 41,8 % der Patientinnen war in den Unterlagen keine Angabe hinsichtlich der Erstsymptomatik dokumentiert (Abb.2).



**Abbildung 2: Erstsymptomatik**

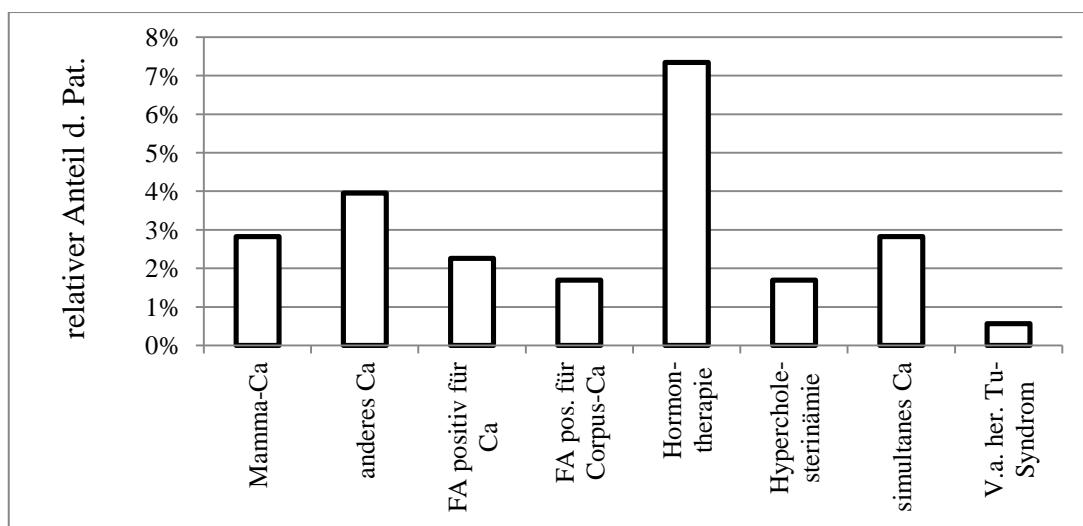
#### 4.1.3. Risikofaktoren

Als häufigster Risikofaktor wurde bei 77 Patientinnen (43,5 %) Adipositas dokumentiert. Dabei hatten 13 Patientinnen (17 %) einen dokumentierten BMI (definiert als: Körpergewicht<sup>2</sup> (kg) / Körpergrösse (m)) zwischen 25 -30 (Übergewicht) und 50 % einen BMI von über 30 (Adipositas). Bei 26 Patientinnen (34 %) war lediglich Adipositas dokumentiert worden. Bei 40,1 % der Patientinnen bestand ein arterieller Hypertonus. Des Weiteren bestand bei 11,9 % aller Patientinnen ein Diabetes Mellitus Typ II. Mehrfachnennungen waren möglich (Abb. 3).



**Abbildung 3: Risikofaktoren**

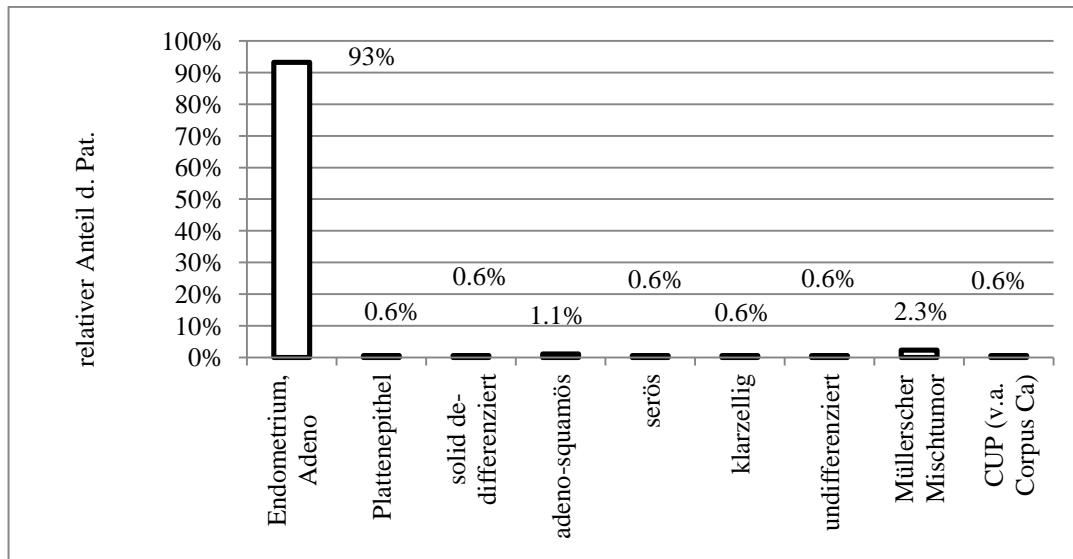
Bei 23 % der ausgewerteten Patientinnen wurden weitere Risikofaktoren dokumentiert. Als häufigster weiterer Risikofaktor bestand bei 7 % der Patientinnen in der Anamnese eine Hormonersatztherapie dokumentiert. In der Vorgeschichte war bei 3 % der Patientinnen ein Mamma-Karzinom bekannt. Auch bei in der Familienanamnese auftretenden Karzinomen war, neben dem Korpus-Karzinom, das Mamma-Karzinom als häufigste maligne Erkrankung genannt worden. Unter der Kategorie „anderes Ca.“ wurden Karzinome im Bereich des Analkanales, des Colons, der Blase und der Schilddrüse, ebenso wie Lymphome und Maligne Melanom-Erkrankungen, zusammengefasst. Synchron aufgetretene Karzinome sind nicht unter den Risikofaktoren erfasst worden (Abb. 4).



**Abbildung 4: weitere Risikofaktoren**

## 4.2. Histo-Pathologie

Bei der Mehrzahl der Patientinnen (93 %) lag ein Endometriumkarzinom des Korpus uteri vor. Bei 4 Patientinnen (2 %) lag histologisch ein Müllerscher Mischtumor vor (Abb. 5).



**Abbildung 5: Histologie**

## 4.3. Stadieneinteilung

### 4.3.1. TNM-Klassifikation

Bei 175 von 176 Patientinnen war eine Klassifikation nach TNM-Stadium möglich. Die Klassifikation erfolgte im Auswertungszeitraum von 1998 bis 2007 anhand von zwei verschiedenen Auflagen der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“: 5. Auflage 1997, 6. Auflage 2002 (Wittekind, 1997) (Wittekind, 2002). Die 6. Auflage (UICC 2002) unterscheidet sich von der vorangegangenen 5. Auflage (UICC 1997) lediglich in drei Aspekten (Baltzer, 2005):“

- 1) Definition von pT1b bzw. T1b: 5. Auflage (UICC 1997) Tumor infiltriert maximal in die innere Hälfte des Myometriums / 6. Auflage (UICC 2002) Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
- 2) Definition von pT1c bzw. T1c: 5. Auflage (UICC 1997) Tumor infiltriert weiter als die innere Hälfte des Myometriums / 6. Auflage (UICC 2002) Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
- 3) Seit der 6. Auflage ist die TNM-Klassifikation auch für maligne Müller-Mischtumore anwendbar.“

Die 2009 erschienene englischsprachige bzw. 2010 deutschsprachige 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

43 Patientinnen (24 %) wurden pT1b pN0 und 36 Patientinnen (20 %) pT1c pN0 erstdiagnostiziert. 108 Patientinnen (61 %) waren nodal-negativ (Abb. 6).

		T-Klassifikation											Total
N-Klassifikation	k. A.	p 1a	p 1b	p 1c	p 2a	p 2b	p 2c	p 3a	p 3b	p 3c	c 2a	c 1	
	k. A.			1							1		2
	c0		8	3		2							13
	px	2	13	7	2	4		2					30
	p0	1	4	43	36	6	12		4	1		1	108
	p1 1 LK			3		1		2					6
	p1 2 LK			1		3		1					5
	p1 3 LK					4		2					6
	p1 >= LK		1			2			1				4
k.g.A.													2
Total		1	6	65	51	8	29	0	12	2	0	1	176

Abbildung 6: TNM Einteilung

#### 4.3.2. FIGO-Klassifikation

Nach Auswertung der Daten waren primär 67 Patientinnen (38 %) keinem FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) -Stadium zugeordnet worden (Abb. 7).

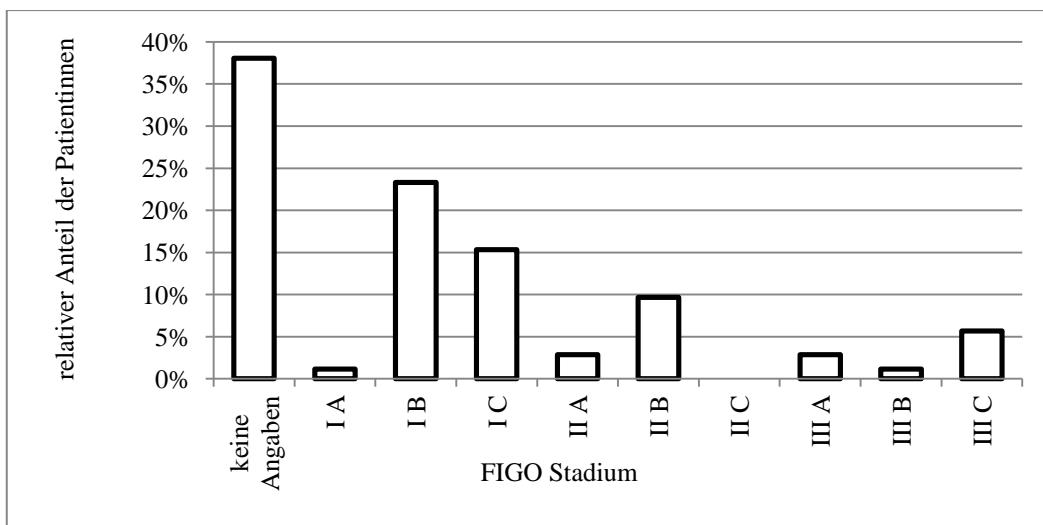
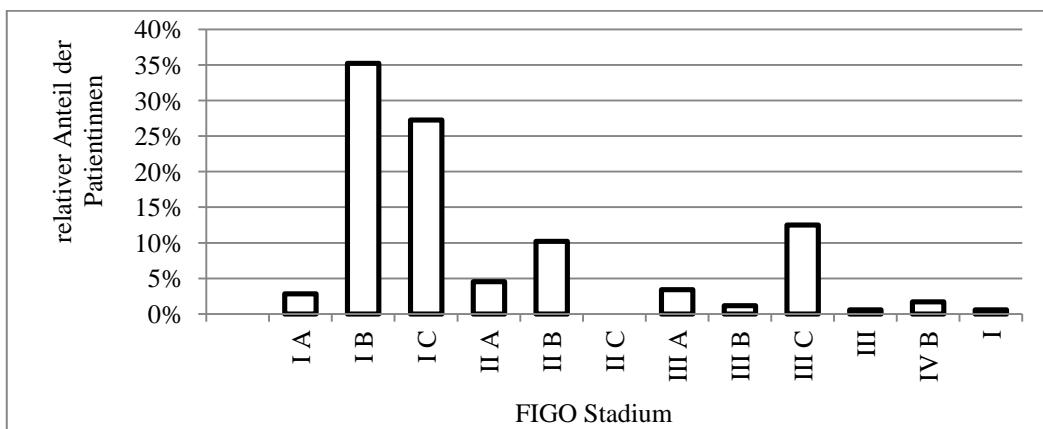


Abbildung 7: FIGO-Stadium

Alle Patientinnen wurden anschliessend nach der 2002 UICC-Klassifikation, 6. Auflage, nachklassifiziert (Abb. 8). Im FIGO-Stadium I wurden 116 Patientinnen (66 %), im Stadium II 27 Patientinnen (16 %), im Stadium III 31 Patientinnen (18 %) und im Stadium IVB drei Patientinnen (2 %) erstdiagnostiziert.



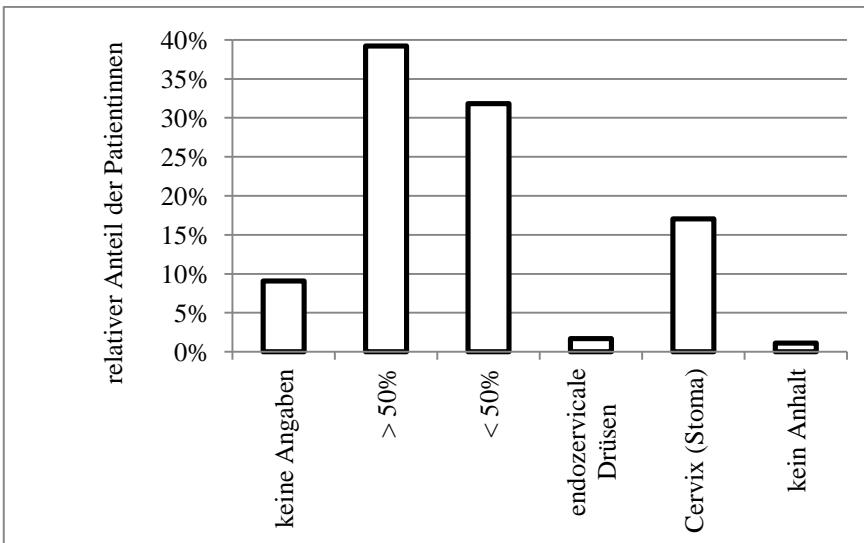
**Abbildung 8: FIGO-Stadium, UICC 2002**

#### 4.3.2.1 Stadium FIGO IV B

Bei zwei der drei Patientinnen (2 %) im Stadium VI b lagen Peritonealmetastasen vor. Bei der dritten Patientin handelte es sich um Abtropfmetastasen im Bereich des Sigmas bzw. der rechten Beckenwand.

#### 4.3.3. Infiltrationstiefe

Bei 16 Pat. (9%) fanden sich keine Angaben über die Myometriuminfiltrationstiefe bzw. sonstige Infiltrationen. Bei 69 Pat. (39 %) lag eine Infiltration weniger als die Hälfte des Myometriums vor, bei 56 Pat. (32 %) war bei Diagnosestellung über die Hälfte des Myometriums infiltriert. Bei 31 Pat. (18 %) zeigten sich in der pathologischen Untersuchung eine Infiltration der Cervix und in 3 Pat. (2 %) eine Infiltration der endozervicalen Drüsen (Abb. 9).



**Abbildung 9: Infiltrationstiefe**

#### 4.3.4. Synchrone Tumore

Bei 8 Patientinnen (5 %) wurden bei Erstdiagnose synchrone Tumore mitdiagnostiziert. Bei 4 Pat. (50 %) handelte es sich um ein Ovarial-Karzinom bzw. (Borderline)-Tumore im Bereich der Parametrien und Adnexe.

### 4.4. Therapie

#### 4.4.1. Operative Therapie

Nach histologischer Sicherung wurden 98 % der Patientinnen primär operiert. Bei 1 % wurde die Operation von der Patientin abgelehnt. Bei 88 % der Patientinnen wurde eine Hysterektomie mit Adnexektomie durchgeführt. Bei weiteren 11 % wurde noch zusätzliches Gewebe entfernt (Sigmaresektion, Appendektomie, Omentektomie).

Zusätzlich wurden bei 71 % der Patientinnen Lymphknoten entfernt. Bei 35 % sowohl pelvine als auch paraaortale Lymphknoten, bei 36 % nur pelvine Lymphknoten. Bei 25 % der Patientinnen war aus diversen Gründen eine operative Lymphknotenentfernung nicht möglich. Gründe für einen Verzicht waren: Alter der

Patientin, Nebenerkrankungen wie COPD, reduzierter AZ, Adipositas per magna, kein Anhalt für suspekte Lymphknoten und Ablehnung durch die Patientin.

#### **4.4.2. Radiotherapie**

##### **4.4.2.1. EBRT (External-beam radiotherapy)-Dosis-Konzept**

51 Patientinnen (29 %) erhielten zusätzlich zur Afterloadingtherapie eine perkutane Bestrahlung. In der Regel wurde in der letzten EBRT-Woche mit dem Afterloading begonnen und dieses einmal wöchentlich, wie auch bei der alleinigen Brachytherapie, durchgeführt.

In Tabelle 7 sind die unterschiedlichen EBRT-Dosis-Konzepte dargestellt. 39,6 Gy bzw. 45,0 Gy bezeichnet die Dosis, die das gesamte Zielvolumen erhalten hat. Die Dosis-Werte zwischen 5,4 Gy und 14,4 Gy bezeichnen verschiedene Aufsättigungen (Boost). Eine Patientin wurde bei 43,2 Gy von geplanten 45,0 Gy abgebrochen.

**Tabelle 7: EBRT Dosis-konzepte**

<b>EBRT Dosis</b>	<b>Anzahl d. Pat.</b>	<b>Relativer Anteil</b>
Keine	125	71 %
39,6 Gy	5	3 %
39,6 + 5,4 Gy	4	2 %
39,6 + 9,0 Gy	1	1 %
43,2 Gy	1	1 %
45,0 Gy	27	15 %
45,0 + 5,4 Gy	8	5 %
45,0 + 9,0 Gy	3	2 %
45,0 + 14,4 Gy	2	1 %

#### **4.4.2.2. Afterloading-Dosis-Konzept**

Aufgrund einer Umstellung sowohl der Einzeldosierung (zunächst: 7,5 Gy, später 5,0 Gy) als auch der Fraktionenanzahl im Zeitraum zwischen Januar 1998 bis Dezember 2007 ergaben sich folgende Afterloading Dosis-Konzepte (Tabelle 8):

<b>AL – Einzeldosis</b>	<b>AL</b>	<b>AL + EBRT</b>
5 Gy	41 Pat./ 23 %	12 Pat./ 7 %
7,5 Gy	82 Pat./ 47 %	38 Pat./ 22 %
Unterschiedliche	2 Pat./ 1 %	1 Pat./ 0,6 %

**Tabelle 8: Afterloading-Dosis-Konzept**

Bei 13 Patientinnen (7 %) kam es zu einer Änderung des vorgesehenen Afterloading-Dosis-Konzeptes. Bei 9 Patientinnen (5 %) konnte nicht die geplante Anzahl an Afterloadingsitzungen durchgeführt werden u.a. aufgrund der Ablehnung weiterer Applikationen. Bei vier Patientinnen wurde die Anzahl der geplanten Afterloadingsitzungen wegen längeren Therapiepausen erhöht.

#### **4.3. Chemotherapie**

Insgesamt erhielten 11 Patientinnen (6 %) eine Chemotherapie, davon 5 Patientinnen (3 %) zusätzlich zur Afterloading- und EBRT-Therapie. 6 Patientinnen (3 %) wurden neben der Chemotherapie alleinig mit Afterloading therapiert. Als Chemotherapeutika wurden u.a. Carboplatin und Taxol, Cisplatin Monotherapie und 5-FU radiotherapietätig dokumentiert.

## 4.4. Afterloading-Parameter

### 4.4.1. Applikatordurchmesser

Folgende Applikatordurchmesser standen für die Durchführung des vaginalen Afterloadings zur Verfügung: 2,0, 2,3, 2,6, 3,0 und 3,5 cm. Der Durchmesser wurde beim ersten Afterloading festgelegt (Abb. 10).

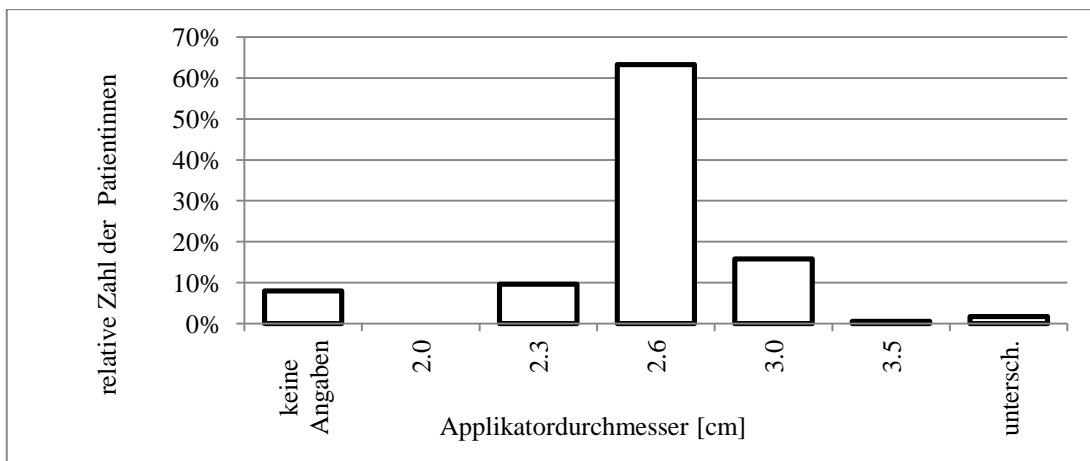
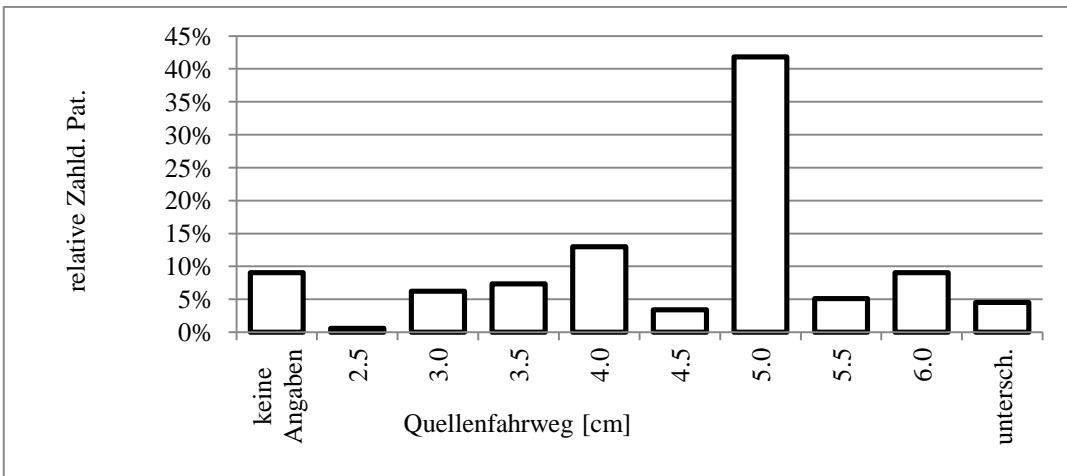


Abbildung 10: Applikatordurchmesser

Bei 14 Patientinnen (8 %) konnte der Applikatordurchmesser aus den vorliegenden Unterlagen nicht ermittelt werden. Bei 112 Patientinnen (63%) wurde ein Applikator mit dem Durchmesser 2,6 cm verwandt. Bei 28 Patientinnen (16 %) wurde der Applikatordurchmesser 3,0 cm gewählt, bei 17 Patientinnen (10 %) der Durchmesser 2,3 cm. Bei 3 Patientinnen (2 %) wurde der Applikatordurchmesser von 2,3 cm auf 2,6 cm nach dem ersten Afterloading geändert.

### 4.4.2. Source to path (STP)

Der Source to path (STP) beschreibt den Weg, den die Quelle im Applikator unter der Bestrahlung zurücklegt. An vordefinierten Stopp-Punkten hält die Quelle an und appliziert anhand der vorher berechneten Zeit die festgelegte Dosis (Abb. 11).



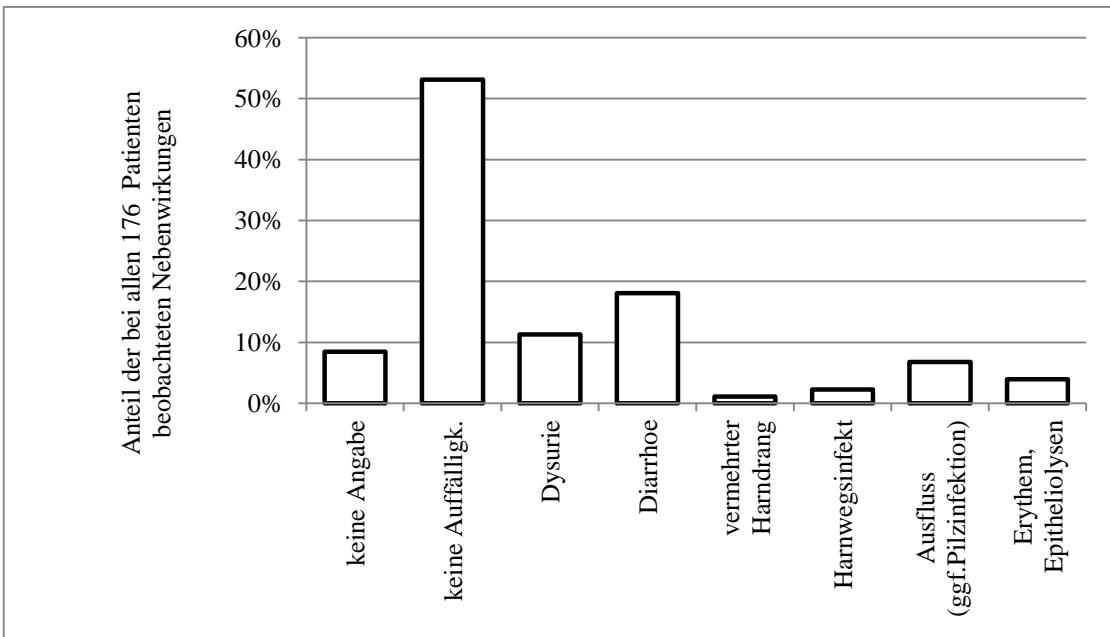
**Abbildung 11: Quellenfahrweg (cm)/ STP**

Bei 74 Patientinnen (42 %) betrug der Quellenfahrweg 5,0 cm. Bei 15 Patientinnen (9 %) war anhand der vorliegenden Unterlagen keine STP bestimmbar. Unterschiedliche Quellenfahrwege wurden bei 7 Patientinnen (4 %) dokumentiert. Der Unterschied zwischen den geänderten Quellenfahrwegen betrug zwischen 0,5 und 1,0 cm.

## 4.5. Nebenwirkungen

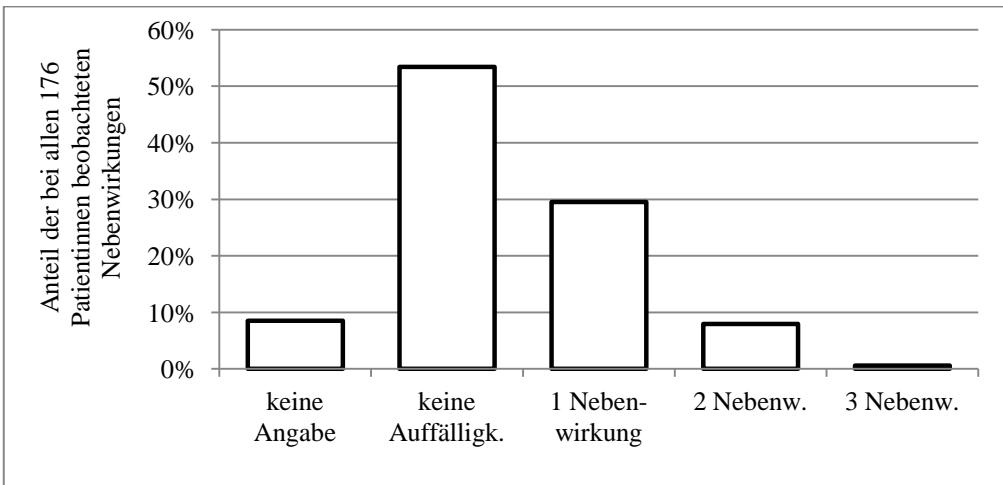
### 4.5.1. Art und Anzahl der akut gleichzeitig auftretenden Nebenwirkungen

Anhand der Dokumentation im Verlaufsblatt unter Therapie und der ersten Nachkontrolle sechs Wochen nach der Behandlung wurden die akuten Nebenwirkungen zusammengestellt. Bei 9 % fanden sich keine Angaben über das Auftreten von Nebenwirkungen. Bei 53 % aller Patientinnen traten keine Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten unter Radiotherapie auf. Bei 18 % wurde Diarrhoe als Nebenwirkung dokumentiert. Bei 15 % traten urologische Nebenwirkungen (Dysurie, vermehrter Harndrang, Harnwegsinfekte) auf (Abb.12).



**Abbildung 12: akute Nebenwirkungen**

Bei fast 30 % war nur eine Nebenwirkung aufgetreten, bei ca. 8 % wurden zwei Nebenwirkungen dokumentiert (Abb. 13).



**Abbildung 13: Anzahl der gleichzeitig aufgetretenen Nebenwirkungen**

Als häufigste Kombination zweier Nebenwirkungen trat bei 5 % gleichzeitig Diarrhoe und Dysurie auf.

#### 4.5.2. Einfluss der Afterloading-einzeldosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen

In die folgenden Auswertungen fliessen, wie bereits unter 3.1. erläutert, nur Patientinnen mit vollständigen Datensätzen ein (150 Patientinnen)(Tabelle 9).

<b>ED</b>	<b>AL</b>	<b>AL + EBRT</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
5.0 Gy	38 Pat.	10 Pat.	48 Pat.
7,5 Gy	69 Pat.	33 Pat.	102 Pat.
Summe	107 Pat.	43 Pat.	150 Pat.

Tabelle 9: Verteilung der Patientinnen in Bezug auf ED, Therapie

Zunächst wurden alle 150 Datensätze hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen insgesamt und speziell im Bereich der Blase und des Rektums (Diarrhoe) ausgewertet. Mehrfachnennungen waren möglich. (Tabelle 10).

<b>ED</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Relativer Anteil d. Pat. mit NW</b>	<b>Urologische NW</b>	<b>NW Diarrhoe</b>
5 Gy	48	31,25 %	4,12 %	4,58 %
7,5 Gy	102	46,08 %	19,61 %	21,57 %

Tabelle 10: akute NW, abhängig von ED, AL und AL/EBRT

Anschliessend wurden nur die Daten von Patientinnen betrachtet, die mit alleiniger Afterloadingtherapie behandelt worden waren (Tabelle 11).

<b>ED</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Relativer Anteil d. Pat. mit NW</b>	<b>Urologische NW</b>	<b>NW Diarrhoe</b>
5,0 Gy	38	36,32 %	5,26 %	7,89 %
7,5 Gy	69	42,03 %	21,74 %	13,04 %

Tabelle 11: akute NW, abhängig von ED, nur alleiniges AL

Nebenwirkungen traten bei einer höheren Einzeldosis von 7,5 Gy prozentual häufiger auf, insbesondere bei zusätzlicher EBRT (15 % häufiger), als bei alleiniger Afterloadingtherapie (ca. 6 % häufiger).

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich bei detaillierter Betrachtung der Nebenwirkungen. Urologische Nebenwirkungen (Dysurie, Harnwegsinfekte, vermehrter Harndrang) traten fast vier Mal so häufig bei einer ED von 7.5 Gy als bei einer ED von 5.0 Gy auf, unabhängig ob alleinige AL Therapie oder in Kombination mit EBRT erfolgt war.

Diarrhoe als Nebenwirkung trat bei zusätzlicher EBRT fast fünf Mal so häufig als bei einer höheren Einzeldosis auf. Bei alleiniger Afterloadingtherapie wurde dagegen lediglich eine eineinhalb fache Zunahme beobachtet.

#### **4.5.3. Einfluss der Gesamtdosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen**

<b>Einzeldosis</b>	<b>Mittlere Gesamtdosis</b>	<b>Standardabweichung</b>
5,0 Gy	29,4 Gy	16,1 Gy
7,5 Gy	39,9 Gy	15,7 Gy

**Tabelle 12: Auswirkung der Einzeldosis auf Gesamtdosis**

Patientinnen mit einer Afterloadingeinzelldosis von 7.5 Gy erhielten durchschnittlich 10.5 Gy mehr Gesamtdosis durch die Afterloadingtherapie allein als Patientinnen mit einer Einzeldosis von 5.0 Gy bei fast identischen Standardabweichungen (Tabelle 12).

Im folgendem wird daher der Einfluss der Gesamtdosis auf die Anzahl und die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen dargestellt.

Zunächst wird die mittlere Anzahl von Nebenwirkungen pro Patient in Bezug auf die Gesamtdosis dargestellt, sowohl bei kombinierter als auch bei alleiniger Afterloadingtherapie. Nur bei Patientengruppen von mehr als fünf Patienten wurde die Standardabweichung berechnet (schwarzer Balken) (Abb. 14 und 15).

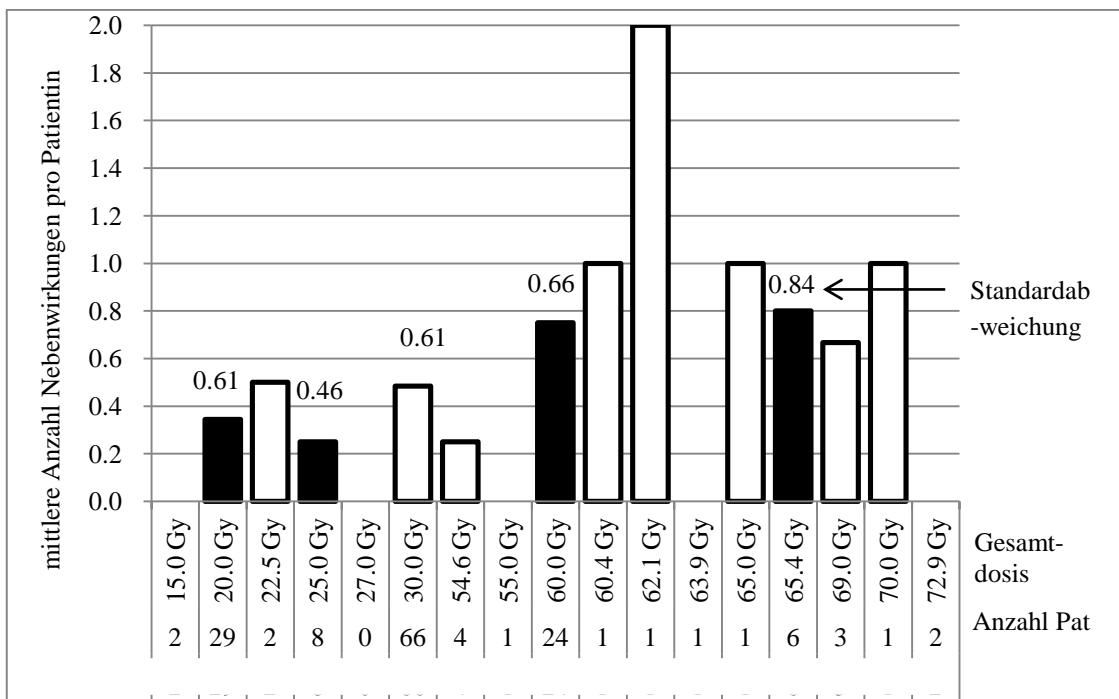


Abbildung 14: mittlere Anzahl von NW pro Pat, AL und AL+EBRT

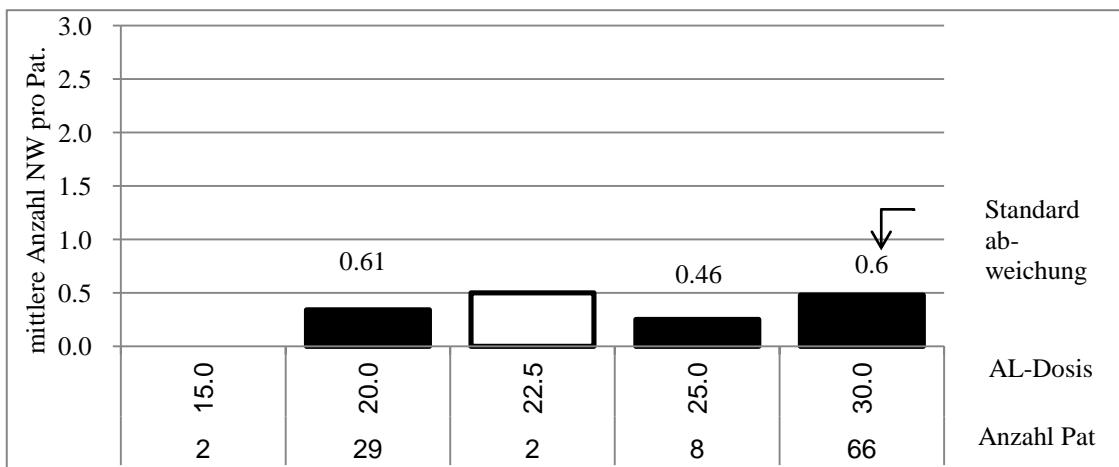


Abbildung 15: mittlere Anzahl von NW pro Patient, nur Afterloading

Es zeigt sich in beiden Auswertungen keine kontinuierliche Zunahme der mittleren Anzahl von Nebenwirkungen pro Patient. Jedoch ist die Standardabweichung im Bereich der mittleren Anzahl von Nebenwirkungen, so dass eine individuelle Aussage nicht zulässig ist.

Zur weiteren Beurteilung wurde der Einfluss der Gesamtdosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen, unabhängig von der Anzahl, durch Einteilung in Dosisgruppen

dargestellt sowohl für alle Patientinnen (AL, AL/EBRT) (Tabelle 13) also auch für Patientinnen mit alleiniger Afterloadingtherapie (Tabelle 14).

Gesamtdosis(Gy)	Pat.anzahl	Pat. mit NW	Rel. Anteil der Pat. mit NW
< = 22,5	33	9	27,27 %
25 – 30	74	30	40,54 %
> = 54,6	43	23	53,49 %

Tabelle 13: Einfluss Gesamtdosis (AL allein und AL + EBRT) auf NW

Gesamtdosis(Gy)	Pat.anzahl	Pat. mit NW	Rel. Anteil der Pat. mit NW
< = 15	2	0	0,00 %
20 – 25	39	11	28,21 %
30	66	28	42,42 %

Tabelle 14: Einfluss Gesamtdosis (nur AL Therapie) auf NW

Der relative Anteil der Patientinnen mit Nebenwirkungen nimmt mit steigender Gesamtdosis zu, sowohl bei alleiniger als auch bei kombinierter Afterloadingtherapie.

#### 4.5.4. Einfluss der mittleren Rektumdosis im AL auf das Auftreten von Diarrhoe

Zunächst wurde die mittlere Rektumdosis zwischen den unterschiedlichen Afterloadingeinzeltdosen von 5,0 Gy bzw. 7,5 Gy verglichen (Tabelle 15).

Einzeldosis	Mittlere Rektumdosis Gesamtdosis	Standard- Abweichung Gesamtdosis	Mittlere Rektumdosis Einzeldosis	Standard- Abweichung Einzeldosis
5,0 Gy	13,5 Gy	3,9 Gy	3,4 Gy	0,6 Gy
7,5 Gy	16,8 Gy	5,7 Gy	5,0 Gy	0,8 Gy

Tabelle 15: mittlere Rektumdosis bei unterschiedlichen AL-Einzeldosen

Die mittlere Rektumdosis steigt proportional zur Einzeldosis. Sie beträgt 2/3 der Einzeldosis.

Desweiteren wurde der Einfluss des Applikatordurchmesser auf das Verhältnis zwischen der mittleren Rektumdosis und der Einzeldosis betrachtet (Tabelle 16).

<b>Applikator-Durchmesser</b>	<b>Pat. Anzahl</b>	<b>Mittelwert (Mittlere Rektumdosis / Einzeldosis)</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
2,3 cm	15	0,67	0,10	0,48	0,84
2,6 cm	106	0,67	0,11	0,31	0,90
3,0 cm	26	0,68	0,10	0,47	0,88

Tabelle 16: Verhältnis Mittlere Rektumdosis / Einzeldosis bei unterschiedlichen Applikatordurchmessern

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind gleich gross. Der Applikatordurchmesser scheint somit keinen Einfluss auf die mittlere Rektumdosis zu haben.

In der folgenden Tabelle wurde die gesamte Rektumdosis mit dem Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe verglichen bei allen mit Afterloadingtherapie behandelten Patientinnen (Tabelle 17).

<b>Gesamte Rektumdosis</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Mittlere Rektumdosis</b>	<b>Standard-abweichung</b>	<b>Auftreten Diarrhoe</b>	<b>Relatives Auftreten</b>
< 10 Gy	24	8,06 Gy	1,27	7 Pat.	29,17 %
10 – 15 Gy	44	11,94 Gy	1,52	12 Pat.	27,27 %
15 - 20 Gy	40	17,48 Gy	1,44	6 Pat.	15,00 %
> 20 Gy	42	22,43 Gy	1,51	4 Pat.	9,52 %

Tabelle 17: Gesamte Rektumdosis vs. NW Diarrhoe, AL und AL/EBRT

Das relative Auftreten von Diarrhoe nimmt mit zunehmender Gesamt-Rektumdosis scheinbar ab. Zur genaueren Differenzierung wurde anschliessend die Werte der mittleren Rektumdosis pro Fraktion mit dem Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe verglichen (Tabelle 18).

Mittlere Rektumdosis / Fraktion	Anzahl Pat.	Mittlere Rektumdosis	Standard-Abweichung	Auftreten Diarrhoe	Relatives Auftreten
< 3,0 Gy	14	2,65 Gy	0,36	2	14,29 %
3,0 – 4,0 Gy	39	3,52 Gy	0,28	5	12,82 %
4,1 – 5,0 Gy	37	4,51 Gy	0,29	10	27,03 %
5,1 – 5,5 Gy	30	5,24 Gy	0,17	6	20,00 %
5,6 – 6,0 Gy	22	5,74 Gy	0,15	5	22,73 %
> 6,0 Gy	8	6,31 Gy	0,24	1	12,50 %

Tabelle 18: mittlere Rektumdosis pro Fraktion vs. NW Diarrhoe, AL und AL/EBRT

Der Trend, dass mit zunehmender Afterloadingrektumdosis das Auftreten von Diarrhoe weniger häufig wird, lässt sich im Vergleich des relativen Auftretens von Diarrhoe bei höherer mittlerer Rektumdosis pro Fraktion nicht bestätigen. Es lässt sich weiterhin kein Trend feststellen.

Nachfolgend wurde dieselbe Auswertung anhand der nur mit alleiniger Afterloadingtherapie behandelten Patientinnen durchgeführt (Tabelle 19).

Gesamte Rektumdosis	Anzahl Pat.	Mittlere Rektumdosis	Standard-abweichung	Auftreten Diarrhoe	Relatives Auftreten
< 10 Gy	2	6,49 Gy	0,49	0 Pat.	0,00 %
10 – 15 Gy	25	12,55 Gy	1,47	3 Pat.	12,00 %
15 – 20 Gy	39	17,67 Gy	1,57	5 Pat.	12,82 %
> 20 Gy	41	22,44 Gy	1,53	4 Pat.	9,76 %

Tabelle 19: Gesamte Rektumdosis vs. NW Diarrhoe, nur AL

Hier zeigt sich, im Gegensatz zur vorangegangenen Auswertung, eine Zunahme des relativen Auftretens von Diarrhoe bei steigender gesamter Rektumdosis über 10 Gy.

Jedoch waren in der Gruppe „gesamte Rektumdosis unter 10 Gy“ nur zwei Patientinnen eingeschlossen.

Erneut wurde das relative Auftreten von Diarrhoe im Vergleich zur mittleren Rektumdosis pro Fraktion dargestellt für Patientinnen mit alleiniger Afterloadingtherapie (Tabelle 20).

<b>Mittlere Rektum-Dosis / Fraktion</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Mittlere Rektumdosis</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Auftreten Diarrhoe</b>	<b>Relatives Auftreten</b>
< 3,0 Gy	9	2,62 Gy	0,43	0 Pat.	0,00 %
> 3,0 – 4,0 Gy	28	3,52 Gy	0,27	2 Pat.	7,12 %
> 4,0 - 5,0 Gy	28	4,52 Gy	0,30	6 Pat.	21,43 %
> 5,0 – 5,5 Gy	21	5,30 Gy	0,17	1 Pat.	4,76 %
> 5,5 – 6,0 Gy	15	5,75 Gy	0,15	3 Pat.	20,00 %
> 6,0 Gy	6	6,26 Gy	0,26	0 Pat.	0,00 %

Tabelle 20: Mittlere Rektumdosis pro Fraktion vs NW Diarrhoe, nur AL

Es lässt sich erneut kein Wert darstellen, von dem an ein relatives Auftreten von Diarrhoe als Nebenwirkung kontinuierlich zunimmt.

#### **4.5.5. Einfluss des Applikatordurchmessers auf das Auftreten von akuten Nebenwirkungen**

Das Auftreten von Nebenwirkungen allgemein und insbesondere im Hinblick auf Dysurie bzw. Harnwegsinfekte als urologische Nebenwirkungen und Diarrhoe wurde in Zusammenhang mit dem verwendeten Applikatordurchmesser betrachtet.

Die Datensätze von drei Patientinnen wurden ausgeschlossen, da unterschiedliche Applikatordurchmesser unter Therapie verwendet wurden. Zunächst wurden erneut alle Patientinnen betrachtet, die eine Afterloadingtherapie erhalten hatten (AL, AL/EBRT) (Tabelle 21).

<b>Applikator-Durchmesser</b>	<b>Pat. Anzahl</b>	<b>Relativer Anteil an NW</b>	<b>Urologische NW (Dysurie, HWI)</b>	<b>Diarrhoe</b>
2.3 cm	15	46,67 %	13,33 %	13,33 %
2.6 cm	106	43,40 %	17,93 %	22,64 %
3.0 cm	26	34,62 %	3,85 %	11,54 %

**Tabelle 21: Einfluss Applikatordurchmesser auf das Auftreten von NW, AL und AL/EBRT**

Insgesamt nimmt das Auftreten von akuten Nebenwirkungen bei grösseren Applikatordurchmessern ab. Dieses lässt sich jedoch nicht in der Aufschlüsselung der Nebenwirkungen in urologische und Diarrhoe zeigen. Um einen zusätzlichen Einfluss der EBRT auszuschliessen, wurden in Tabelle 22 nur Patientinnen mit alleiniger Afterloadingtherapie betrachtet.

<b>Applikator-Durchmesser</b>	<b>Pat. Anzahl</b>	<b>Relativer Anteil an NW</b>	<b>Urologische (Dysurie, HWI)</b>	<b>Diarrhoe</b>
2.3 cm	7	57,14 %	14,29 %	14,29 %
2.6 cm	81	35,80 %	18,52 %	12,35 %
3.0 cm	17	35,29 %	5,88 %	5,88 %

**Tabelle 22: Einfluss Applikatordurchmesser auf das Auftreten von NW, nur AL**

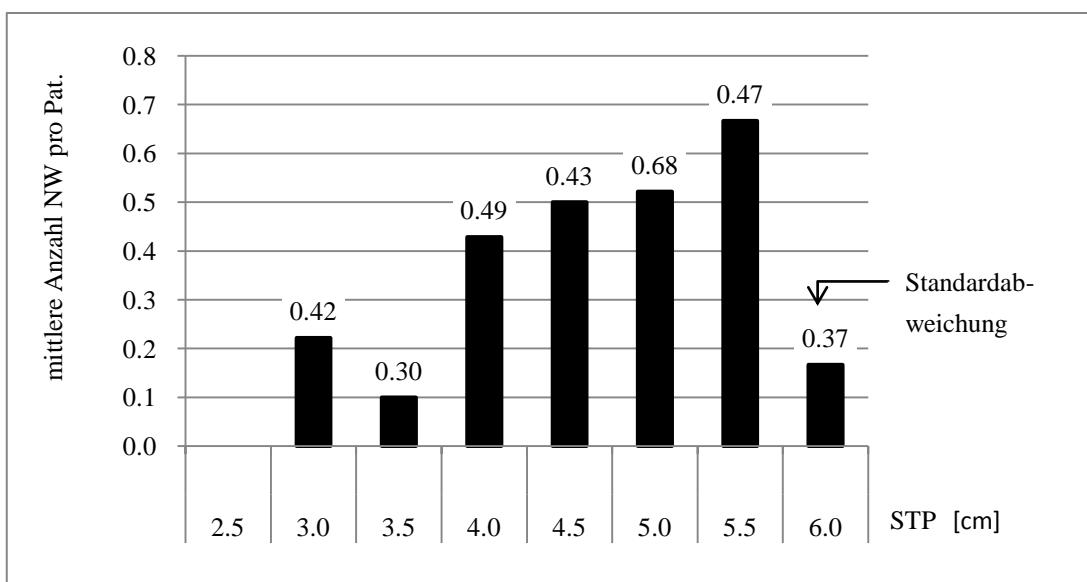
Es zeigt sich erneut eine Abnahme des relativen Auftretens von Nebenwirkungen allgemein. Auch Diarrhoe als Nebenwirkung tritt bei Verwendung grösserer Applikatordurchmesser seltener auf.

Einen Einfluss des Applikatordurchmessers auf die Rektumdosis wurde bereits in Tabelle 16 ausgeschlossen.

Bei beiden Betrachtungen zeigt sich vor allem zwischen den Applikatordurchmessern 2.6 und 3.0 cm eine deutliche Abnahme der urologischen Nebenwirkungen um das drei bis vier fache und der Diarrhoe um die Hälfte.

#### **4.5.6. Einfluss der bestrahlten vaginalen Länge auf die Anzahl der akuten Nebenwirkungen**

Die Daten der Patientinnen, die mit Afterloadingtherapie ohne EBRT therapiert wurden, wurden hinsichtlich des Auftretens von akuten Nebenwirkungen in Relation zur bestrahlten Länge der Vagina (STP = Quellenfahrweg) ausgewertet (Abb. 16).



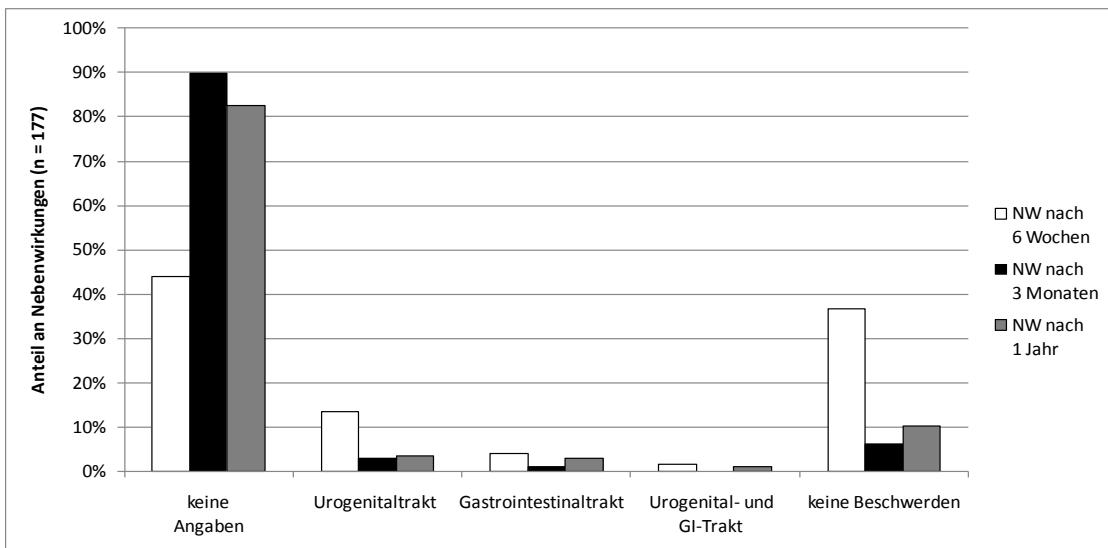
**Abbildung 16: Einfluss STP auf Anzahl NW**

Abgesehen von der STP 6 cm lässt sich eine Zunahme der mittleren Anzahl der akuten Nebenwirkungen mit zunehmender STP beobachten. Jedoch ist die Standardabweichung erneut in der Größenordnung der mittleren Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen.

#### **4.5.7. Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf: 6 Wochen bis 1 Jahr post RT**

Das zeitliche Auftreten von Nebenwirkungen in Bezug zur Radiotherapie wurde unterteilt in akute (bis 6 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie) und in späte Nebenwirkungen (3 Monate bzw. 1 Jahr nach Radiotherapie) (Abb. 17).

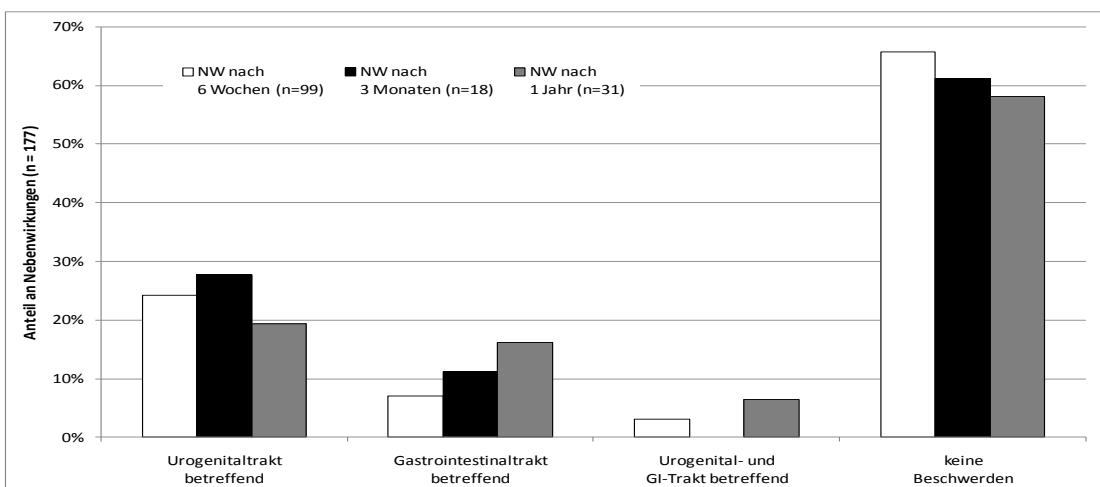
Aufgrund der zugrunde liegenden geringen Datensätze nach 3 Monaten bzw. 1 Jahr nach Radiotherapieende ist eine Interpretation des Auftretens von späten Nebenwirkungen nicht aussagekräftig möglich.



**Abbildung 17: Auftreten von NW nach 6 Wochen, 3 Monate, 1 Jahr**

Anhand der vorliegenden Dokumentationen konnte bei 55 % der Patientinnen nach 6 Wochen eine Aussage über das Auftreten von Nebenwirkungen evaluiert werden, nach 3 Monaten nach Radiotherapieende nur noch bei 10 % bzw. nach 1 Jahr bei 18 % aller Patientinnen.

Zur besseren Darstellung erfolgte die gleiche Auswertung, aber bezogen auf die Anzahl der Patientinnen mit Angaben zum Vorliegen von Nebenwirkungen (Abb. 18).



**Abbildung 18: Auftreten von NW nach 6 Wochen, 3 Monate, 1 Jahr bezogen auf Pat. mit NW Angaben**

## **4.6. Follow-up**

Da die Patientenanzahl, die im Follow-up-Zeitraum bis Oktober 2008 sowohl an Lokalrezidiven, Lymphknotenrezidiven oder Metastasen erkrankten bzw. sogar in diesem Zeitraum verstarben, zu gering für eine aussagekräftige Kaplan Meier Kurvendarstellung ist, wird im folgendem darauf verzichtet.

### **4.6.1. Lokalrezidiv**

Bei 5 von 176 Patientinnen (3 %) wurde im Follow-up bis Oktober 2008 ein Lokalrezidiv dokumentiert. Diese traten im Zeitraum von 5 bis 41 Monaten nach Erstdiagnose auf (Tabelle 23).

<b>FIGO Stadium</b>	<b>Auftreten Lokalrezidiv nach Diagnose</b>
I b	11 Monate
II a	5 Monate
II a	41 Monate
II b	15 Monate
III c	13 Monate

Tabelle 23: Auftreten Lokalrezidiv: FIGO-Stadium, Monate nach Diagnose

### **4.6.2. Lymphknotenrezidiv**

Bei 7 Patientinnen (4 %) wurde im Follow-up ein Lymphknotenrezidiv dokumentiert. Diese traten im Zeitraum von 4 bis 66 Monaten auf (Tabelle 24).

<b>FIGO Stadium</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Auftreten Lymphknoten-Rezidiv (nach Diagnose)</b>
I b	2	27/ 66 Monate
I c	3	4/ 6/ 12 Monate
II a	1	21 Monate
III a	1	7 Monate

Tabelle 24: Auftreten Lymphknotenrezidiv: FIGO-Stadium, Anzahl Pat., Monate nach Diagnose

#### 4.6.3. Metastasen

Bei 13 Patientinnen (7 %) kam es im Follow-up zu einer Metastasierung. Ein eindeutiger Trend zu einer früheren Metastasierung in höheren FIGO-Stadien konnte anhand der vorliegenden Daten nur zwischen dem Stadium I und II-III gezeigt werden (Tabelle 25).

<b>FIGO</b>	<b>Anzahl Pat.</b> <b>Gesamt / %</b>	<b>Anzahl Pat.</b> <b>Pro Stadium</b>	<b>Mittel</b> <b>(Monate)</b>	<b>Range</b> <b>(Monate)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b>	<b>SD</b> <b>(Monate)</b>
I	5 Pat. / 2,8 %	Ib: 1 Ic: 4	27	5 – 60	24	23,6
II	3 Pat. / 1,7 %	IIa: 1 IIb: 2	15	12 – 18	15	3
III	5 Pat. / 2,8 %	IIIa: 1 IIIc: 3 III: 1	14	7 – 19	16	5,8

Tabelle 25: Auftreten von Metastasen: FIGO, Mittel, Range, Median, SD

Aufgrund der geringen Patientenzahl, die für die Auswertung vom Auftreten von Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen vorliegen, lassen sich keine weiteren statistischen Auswertungen durchführen.

#### 4.6.4. Gesamtüberleben

26 Patientinnen (15 %) verstarben im Beobachtungszeitraum bis 01.10.2008. Die mittlere Überlebenszeit betrug 27,3 Monate (+/- 20,8 Monate). 131 Patientinnen wurden zu einem späteren Datum als das Diagnosedatum als lebend dokumentiert. Bei nicht als verstorben gemeldeten Patientinnen betrug das mittlere Meldedatum 17,6 Monate (+/- 25,4 Monate) nach Diagnosedatum. Von 19 Patientinnen (11 %) wurde nur das Erstdiagnosedatum dokumentiert.

Mit zunehmendem FIGO-Stadium zeigt sich bei verhältnismässig grossen Standardabweichungen ein deutlicher Trend zum zunehmend schlechteren Gesamtüberleben abhängig von Höhe des FIGO-Stadiums: FIGO I 44 Monate, FIGO II 20,5 Monate und im FIGO III 17 Monate im Median (Tabelle 26).

<b>FIGO</b>	<b>Anzahl Pat. Gesamt / %</b>	<b>Anzahl Pat. Pro Stadium</b>	<b>Mittel (Monate)</b>	<b>Range (Monate)</b>	<b>Median (Monate)</b>	<b>SD (Monate)</b>
I	12 Pat. 46 %	Ia: 1 Ib: 3 Ic: 8	38,6	6 – 66	44	21,8
II	6 Pat. 23 %	IIa: 4 IIb: 2	30,7	6 – 78	20,5	25,8
III	8 Pat. 31 %	IIIa: 2 IIIc: 5 III: 1	16,8	6 – 24	17	6,0

**Tabelle 26:** Gesamtüberlebenszeit: FIGO, Mittlere, Range, Median, Standardabweichung

## **5. Diskussion**

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2007 wurden 176 Patientinnen mit der Diagnose Korpus-Karzinom in der Klinik für Strahlentherapie der LMU München, Campus Grosshadern, primär oder postoperativ brachytherapeutisch behandelt. Die Brachytherapie erfolgte sowohl als alleinige radioonkologische Therapie als auch als Bestandteil eines brachy- und teletherapeutischen Bestrahlungskonzeptes.

Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der verfügbaren Patientenunterlagen. Auskunft über das Follow-up erteilte das Tumorzentrum München.

Neben der deskriptiven Auswertung der Patientendaten lag ein Schwerpunkt dieser Arbeit in der Auswertung des Einflusses verschiedener Afterloadingparameter auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Dieses geschah vor dem Hintergrund, dass im Zeitraum der durchgeführten Therapie von 1998 bis 2007 eine Reduzierung der Gesamtdosis und der Einzeldosis beim vaginalen Afterloading umgesetzt wurde.

### **5.1. Diskussion der Methodik**

Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der verfügbaren Patientenunterlagen. Diese bestanden aus der ambulanten Patientenakte, dem Dokumentationsbuch des Afterloadings und den Follow-up-Daten, die durch das Tumorzentrum München zur Verfügung gestellt wurden. Von 176 Patientinnen waren 167 Patientenakten zugänglich.

Die Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte durch die behandelnden Ärzte. Die unter Therapie bzw. posttherapeutisch aufgetretenen Nebenwirkungen wurden frei formuliert und nicht anhand von Nebenwirkungsscores wie z.B. dem Common Toxicity Criteria (CTC) (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 1999) dokumentiert. Somit liessen sich keine quantifizierten Aussagen über den Schweregrad der Nebenwirkungen treffen.

In die detaillierte Auswertung der Nebenwirkungen und deren mögliche Zusammenhänge mit verschiedenen Afterloadingparametern flossen nur die Datensätze von 150 Patientinnen mit ein, bei welchen die Datensätze vollständig vorlagen (u.a. Dokumentation des Auftretens von Nebenwirkungen, Rektumdosierung). Bei 17 Patientinnen (9 %) fehlten Angaben, am häufigsten über das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Nebenwirkungen.

Ein weiterer Nachteil der retrospektiven Auswertung war die kurze Nachbetreuungszeit der Patientinnen. Sechs Wochen nach Beendigung der Radiotherapie waren nur bei 55 % der Patientinnen Nebenwirkungen bzw. keinen Auffälligkeiten dokumentiert worden. Drei Monate nach Radiotherapieende fand nur noch bei 10 % bzw. nach einem Jahr bei 18 % der Patientinnen eine dokumentierte Nachkontrolle statt. Somit war eine Auswertung u.a. in Bezug auf ein mögliches Auftreten von Spätnebenwirkungen wegen der kleinen Anzahl von Patientinnen nicht möglich.

Vaginal aufgetretene Spätnebenwirkungen (z.B. Vaginalverengung, Vaginalverkürzung, Vaginaltrockenheit) wurden bei keiner Patientin dokumentiert. Rovirosa et al. sahen ebenfalls Schwierigkeiten, in der aktuellen Literatur Daten über vaginale Nebenwirkungen bei vaginaler Afterloadingtherapie zu finden. Sie nennen dieselben Gründe: Ermangelung von Langzeitbeobachtungen, Alter der Patientinnen, unterschiedliche Nebenwirkungsscores und Fehlen von Dokumentation geringgradiger Nebenwirkungen im Allgemeinen (Rovirosa, 2011).

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse des Patientenkollektivs**

### **5.2.1. Erkrankungsalter**

Bei Erstdiagnose der Korpus-Karzinomerkrankung waren die Patientinnen im ausgewerteten Patientenkollektiv im Median 64 Jahre (Standardabweichung: 9,87 Jahre) alt. Die jüngste Patientin war 27 Jahre und die älteste Patientin 92 Jahre alt. Der Median für die Altersverteilung nach Diagnosejahr im Einzugsbereich des Tumorregister München lag in den Jahren von 1998 bis 2007 zwischen 66,8 Jahre (Jahr: 2000) und 68,8 Jahre (Jahre: 2001, 2006) (Tumorregister, 2011). Somit waren

die am Campus Grosshadern der LMU München mit Afterloading behandelte Patientinnen im medianen Durchschnitt vier Jahre jünger. Zwischen 50 und 75 Jahren bei Erstdiagnosestellung waren 67 % der Patientinnen im Einzugsbereich des Tumorregisters vs. 80,8 % der Patientinnen, deren Daten in dieser Arbeit ausgewertet wurden (Tumorregister, 2011).

### **5.2.2. Erstsymptomatik**

Die postmenopausale Blutung (PMB) war bei fast der Hälfte der Patientinnen das Symptom, welches zur Diagnose Korpuskarzinoms geführt hat. Die Inzidenz für PMB liegt bei ca. 10 % und ist gleich zu Beginn der Postmenopause am höchsten. Die Ursachen einer PMB sind häufig gutartig. Nur in ca. 10 % bis 15 % ist ein Karzinom die Ursache für die Blutung (Bronz, 2005) (Gredmark, 1995).

Bei 6 % der Patientinnen wurde eine weitere Abklärung aufgrund eines suspekten Sonographiebefundes eingeleitet. Brandner und Vuento et al. empfehlen aufgrund sonographischer Untersuchungen von 1074 asymptomatischen postmenopausalen Frauen ab einer Endometriumdicke von mehr als 4,0 mm sowie bei Vorliegen weiterer zusätzlicher Risikofaktoren wie Adipositas, später Menopause oder Hormonersatztherapie eine weitergehende Abklärung. Die transvaginale Sonographie bietet zwar eine sehr hohe Sensitivität für die Entdeckung eines frühen Endometriumkarzinoms, jedoch eine geringe Spezifität (Brandner, 1999) (Vuento, 1999).

Weitere Symptome für das Vorliegen eines Korpuskarzinoms wie blutiger, fötider oder eitriger zervikaler Fluor bzw. im fortgeschrittenen Stadium Unterbauchschmerzen und Gewichtsverlust (Goerke, 2000), wurden bei den ausgewerteten Patientinnen nicht dokumentiert.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse der Risikofaktoren**

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Korpuskarzinoms zählen ein höheres Lebensalter und langjähriger Östrogeneinfluss (Robert Koch Institut, 2010) (Hagen, 1995). Untersuchungen des Endometriums zeigen bei Korpuskarzinomen in 60 - 80 % ein Vorliegen von Östrogenrezeptoren, so dass von einem Wachstum des Endometriums unter Östrogeneinfluss ausgegangen werden kann. Östrogen nimmt dabei die Rolle des Proliferationsreizes ein (Ehrlich, 1981).

Das Fettgewebe ist ein zusätzlicher Ort für die Östrogensynthese. Daher kommt es bei Adipositas ebenfalls zu einem Östrogenanstieg und somit zu einer relativen Risikoerhöhung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms (Ehrlich, 1981) (Einenkel, 2009). In der mit über 900 000 Teilnehmern gross angelegten Studie „Overweight, Obesity and Mortality from Cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults“ (Calle, 2003) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Sterblichkeit an Korpus Karzinom bei steigendem BMI (Definition: Körpergewicht kg / (Körpergrösse m)<sup>2</sup>). War das Risiko bei Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9) als 1.00 definiert, stieg das Relative Risiko bei einer Adipositas Grad I (BMI:30 – 34,9) (Herold, 2009) auf 2.53 an, bei Adipositas Grad III (BMI > 40) auf 6.25. Zum Vergleich: das Relative Risiko der Mortalität an Brustkrebs stieg bei einer Adipositas Grad I auf 1,63 und bei Adipositas Grad III auf „nur“ 2.12 an (Calle, 2003).

Bei den hier ausgewerteten Daten war bei 44 % eine Adipositas dokumentiert. Bei 66 % dieser Patientinnen wurde der BMI berechnet. Übergewicht (BMI: 25-30) lag bei 17 % und Adipositas (BMI > 30) bei 50 % der Patientinnen vor.

Unter alleiniger Östrogenersatztherapie als Risikofaktor konnte proportional zu Dauer und Dosierung der Therapie ein Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet werden (Hagen, 1995) (Rubin, 1990). Bei 7 % der Patientinnen war in der Anamnese eine Hormonersatztherapie dokumentiert.

Ein auf dem Boden einer Glukosetoleranzstörung entstandener Diabetes Mellitus Typ II und ein arterieller Hypertonus gelten als weitere Risikofaktoren, wobei eher von einer Ko-Abhängigkeit dieser Faktoren zu Adipositas und höherem Lebensalter

ausgegangen wird, als von einer alleinigen Risikoerhöhung (Röh-Ocker, 1998) (Robert Koch Institut, 2010). Bei 40 % der hier ausgewerteten Patientinnen bestand ein arterieller Hypertonus und bei 12 % ein Diabetes Mellitus Typ II.

Weitere Risikofaktoren sind eine positive Anamnese für Mammakarzinom (Harvey, 1985) und eine positive Familienanamnese für Endometriumkarzinom bei Angehörigen ersten Grades (Gruber, 1996). Ein Mammakarzinom in der Anamnese wurde bei 3 % der Patientinnen dokumentiert, eine positive Familienanamnese für Korpuskarzinome wiesen 2 % der Patientinnen auf.

## **5.4. Diskussion der Nebenwirkungen**

Nout et al. zeigten in der PORTEC 2 Studie, dass bei intermediate-risk Endometriumkarzinomkrankung eine postoperative vaginale Brachytherapie gleich gute Behandlungsergebnisse wie bei alleiniger postoperativer EBRT erzielt werden können, jedoch mit signifikant geringerer gastrointestinaler Toxizität. Dieser Unterschied war jedoch in der Langzeitbeobachtung deutlich rückläufig und zeigte nach 24 Monaten keinen signifikanten Unterschied mehr (Nout, 2010).

Eine Vergleichsgruppe, bestehend aus mit alleiniger postoperativer perkutanen Radiotherapie behandelten Patientinnen, wurde bei der vorliegenden Auswertung nicht erstellt.

Das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Brachytherapie hängt anscheinend von mehreren Afterloadingparametern ab. Himmelmann et al. sahen eine Korrelation zwischen der Gesamtdosis, der Einzeldosis und der Gesamtbehandlungsdauer, zusammengefasst als „Cumulative Radiation Effect“, mit dem Auftreten von Nebenwirkungen (Himmelmann, 1985). Sorbe et al. sahen hingegen einen Zusammenhang zwischen der Einzeldosis (Dosis pro Fraktion), dem Applikatordurchmesser und dem Auftreten von Nebenwirkungen (Sorbe, 1990) (Sorbe, 2005). Rovirosa et al., die in ihrer Arbeit 2010 die Nebenwirkungsrate zwischen zwei Schemata von drei oder vier Fraktionen HDR-Brachytherapie pro Woche verglichen, sahen jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten

von vaginalen Früh- und Spätnebenwirkungen und dem Applikatordurchmesser, der Gesamtdosis, der vaginalen Oberflächendosis pro Fraktion und der Gesamtbehandlungsdauer. Jedoch beinhaltete diese Studie lediglich 89 Patientinnen, von denen wiederum nur 22 Patientinnen eine alleinige Brachytherapie erhielten (Rovirosa, 2011).

#### **5.4.1. Einfluss der Gesamtdosis (GD) und der Einzeldosis (ED) auf das Auftreten von Nebenwirkungen**

Sorbe et al. zeigten in einer 1990 veröffentlichten Studie für Stadium I-Endometriumkarzinome, dass die Häufigkeit und der Schweregrad der akuten und späten Nebenwirkungen signifikant von der Dosis/ Fraktion (Einzeldosis, ED) und nicht von der Gesamtdosis (GD) abhängig sind. In der von ihm durchgeführten Studie wurden das Auftreten von Nebenwirkungen im Bereich der Blase und des Darms bei Einzeldosen von 4,5 Gy (GD: 27 Gy), 5,0 Gy (GD: 30 Gy), 6,0 Gy (GD: 30 Gy) und 9,0 Gy (GD: 36 Gy) bezogen auf 10 mm von Applikatoroberfläche entfernt verglichen. Als HDR-Afterloading-Quelle wurde Cobalt 60 benutzt. Insgesamt wurden bei 16,3 % der Patientinnen akute Nebenwirkungen im Bereich der Blase und bei 19,6 % intestinale Nebenwirkungen festgestellt (Sorbe, 1990).

Bei den vorliegenden Patientenunterlagen wurden bei 53 % der Patientinnen keine akuten Nebenwirkungen bzw. Auffälligkeiten unter Radiotherapie beobachtet. Bei 9 % der Patientinnen fanden sich keine Angaben über das Auftreten von Nebenwirkungen. Das prozentuelle Auftreten von akuten urologischen Nebenwirkungen wie Dysurie, vermehrter Harndrang und Harnweginfekten (15 %), ebenso wie für Diarrhoe (18 %) lag gering unterhalb des Wertes, der von Sorbe et. al. beobachtet wurde.

In die durchgeführte Auswertung flossen auch die Daten der mit zusätzlicher perkutaner Radiotherapie behandelten Patientinnen mit ein. Bei Addition der verabreichten Afterloadingdosis zur perkutanen Dosis ohne Berücksichtigung der biologischen höheren Äquivalenzdosis (BED) der Afterloadingdosis und Einteilung der Gesamtdosis in Dosisgruppen (< 22,5, 25 – 30, > 54,6 Gy bzw. für alleinige AL: <= 15, 20-25, 30 Gy) zeigte sich eine relative Zunahme der Nebenwirkungen mit

steigender Gesamtdosis (27.27 – 53.49 % bzw. 0 – 42.42 %) (Tabelle 13 + 14). Jedoch zeigte sich dieses Ergebnis nur bei der beschriebenen Gruppenbetrachtung. Dagegen zeigte sich bei Betrachtung des Einflusses der Gesamtdosis auf die mittlere Anzahl der Nebenwirkungen für jede möglich erreichte Gesamtdosis keine kontinuierliche Zunahme bzw. eine verhältnismässig zu grosse Standardabweichungen und deshalb fraglicher Aussagekraft (Abb. 14).

Bei der Auswertung des Einflusses der Afterloadingeinzelldosis von 5,0 Gy bzw. 7,5 Gy in 5 mm Tiefe zeigte sich bei Betrachtung aller mit Afterloadingtherapie behandelten Patientinnen ein insgesamt häufigeres Auftreten von akuten Nebenwirkungen bei 7,5 Gy Einzeldosis (5 Gy ED: 31.25 %; 7,5 Gy ED: 46.08 %). Dieses zeigt sich ebenfalls bei alleiniger Betrachtung der nur mit Afterloadingtherapie (ohne EBRT) behandelten Patientinnen (5 Gy ED: 36.32 %; 7,5 Gy ED: 42.03 %) (Tabelle 10 + 11).

Besonders deutlich werden die Unterschiede bei Betrachtung des relativen Auftretens von Nebenwirkungen im Bereich der Blase und des Rektums (Tabelle 10 + 11). Urologische Nebenwirkungen wie Dysurie und Harnwegsinfekte traten viermal so häufig bei einer ED von 7.5 Gy auf, unabhängig ob alleinige AL-Therapie oder eine zusätzliche EBRT durchgeführt worden war.

Diarrhoe trat bei zusätzlicher EBRT fast fünf Mal so häufig bei einer höheren Einzeldosis auf. Bei alleiniger Afterloadingtherapie zeigte sich lediglich eine eineinhalb fache Zunahme. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diarrhoe und verschiedenen Afterloadingparametern wird noch im Kapitel 5.4.2 diskutiert werden.

Patientinnen mit einer ED von 7,5 Gy erhielten im Durchschnitt eine um 10.5 Gy höhere Gesamtdosis (39,9 Gy) als Patientinnen mit einer ED von 5,0 Gy (29,4 Gy) mit nahezu identischer Standardabweichung (15.7 bzw. 16,1 Gy) (Tabelle 12). Bei denen von Sorbe et al. verglichenen Dosierungsschemata erhielten die Patientinnen

mit der höchsten ED von 9 Gy ebenfalls eine um 9 bzw. 6 Gy höhere GD. Die Gesamtdosis zeigte jedoch in seiner Auswertung keinen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Bei der vorliegenden Auswertung traten bei zusätzlicher EBRT in 15 % häufiger Nebenwirkungen auf, bei einer alleiniger Afterloadingtherapie zeigte sich nur einer Zunahme um 6 %. Basierend auf die Auswertung des Einflusses der Gesamtdosis auf das Auftreten von Nebenwirkungen (Tabelle 13 + 14) scheint diese Verdopplung auf die erhöhte Gesamtdosis bei zusätzlicher EBRT zurückzuführen zu sein. Die mittlere Anzahl der beobachteten Nebenwirkungen steigt zwar nicht mit zunehmender applizierter Gesamtdosis, jedoch verbunden mit grossen Standardabweichungen.

Bei den ausgewerteten Daten konnte somit eine Abhängigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu Dosis/ Fraktion (ED) und ebenfalls, anders als bei Sorbe et. al, eine Abhängigkeit von der durch Afterloading applizierten Gesamtdosis (GD) gezeigt werden.

Sorbe et al. (Sorbe, 2005) verglichen 2005 zwei unterschiedliche Einzeldosen ( $6 \times 2,5 \text{ Gy} = 15 \text{ Gy}$  und  $6 \times 5 \text{ Gy} = 30 \text{ Gy}$ ) bezogen auf 5 mm Tiefe in Hinsicht auf vaginale Nebenwirkungen bei Patientinnen mit einem low-risk/ Stadium I Endometrium-Karzinom nach primärer operativer Behandlung. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres-Gesamtüberleben und hinsichtlich der lokalen Kontrolle festgestellt. In der Gruppe mit 5 Gy ED kam es aber zu einer signifikanten Verkürzung der Vagina um 2,1 cm bzw. 25 % in 5 Jahren. Bei einer ED von 2,5 Gy konnten wenige bis keine Effekte auf die Länge der Vagina beobachtet werden (Sorbe, 2005).

Es zeigte sich jedoch bei der 2005 durchgeführten Studie kein signifikanter Unterschied der akuten Nebenwirkungen sowohl im Bereich der Vagina als auch im Urogenital- und Intestinal-Trakt in Abhängigkeit von der Einzeldosis .

Sorbe wählte jedoch bei dieser Untersuchung eine ED von 2,5 Gy bzw. 5,0 Gy mit einer Gesamtdosis von 15 Gy (2,5 Gy ED) bzw. 30 Gy (5,0 Gy ED). Der fehlende Einfluss der ED auf das Auftreten von frühen Nebenwirkungen im Urogenital- und Intestinal-Trakt in der 2005 durchgeführten Studie lässt sich vermutlich auf die geringe BED bei einer Einzeldosierung von 2,5 bzw. 5,0 Gy zurückführen.

$$\text{BED} = nd \left[ 1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right]$$

**Formel 1** BED = Biological equivalent dose, analog (Nag S., 2000)

Eine Auswertung des Einflusses der Einzeldosis auf späte Nebenwirkungen konnte bei den vorliegenden Daten aufgrund der geringen Dokumentation (nach 3 Monaten: 10 %, nach 1 Jahr: 18 %) nicht aussagekräftig durchgeführt werden.

#### **5.4.2. Einfluss der Gesamtdosis und Einzeldosis auf das Auftreten von Diarrhoe**

Um den Einfluss der Rektumdosierung auf das Auftreten von Diarrhoe als akute Nebenwirkung beurteilen zu können, wurde zunächst die mittlere Rektumdosierung bei 5,0 Gy bzw. 7,5 Gy ED bestimmt. Die mittlere Rektumdosierung steigt proportional zur Einzeldosis und beträgt im Mittel 2/3 der Einzeldosis (Tabelle 15). Der Applikatordurchmesser hat keinen Einfluss auf die Höhe der Rektumdosierung (Tabelle 16).

Zunächst wurde bei allen Patientinnen die gesamte Rektumdosierung, die während der Afterloadingtherapie gemessen wurde, ermittelt und erneut nach Dosisgruppen hinsichtlich des relativen Auftretens von Diarrhoe betrachtet (Tabelle 17). Die über EBRT verabreichte Rektumdosierung wurde nicht mit in die Auswertung einbezogen. Das relative Auftreten von Diarrhoe nimmt mit zunehmender gesamter Rektumdosierung scheinbar ab. Bei unter 10 Gy gesamter Rektumdosierung lag das relative Auftreten bei 29,17 %, bei über 20 Gy Gesamtdosis reduzierte sich das Auftreten auf 9,52 %.

Zur genaueren Differenzierung wurde die mittlere Rektumdosis pro Fraktion mit dem Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe bei allen Patientinnen verglichen (Tabelle 18). Es liess sich erneut keine kontinuierliche Zunahme des Auftretens von Diarrhoe darstellen. Das relative Auftreten von Diarrhoe liegt zwar bei einer mittleren Rektumdosis/ Fraktion von bis zu 4 Gy bei ca. 15 %. Ab einer mittleren Rektumdosis/ Fraktion von über 4 Gy steigen diese Werte auf ca. 20 % bis über 25 % an. Das relative Auftreten von Diarrhoe nimmt jedoch nicht mit zunehmender mittlerer Rektumdosis/ Fraktion kontinuierlich zu. Bei einer mittleren Rektumdosis/ Fraktion von > 6,0 Gy zeigt sich jedoch ein Rückgang des relativen Auftretens von Diarrhoe auf 12,50 %.

Um eine Beeinflussung der Auswertung durch die zusätzliche Rektumdosis aufgrund der perkutanen Radiotherapie zu vermeiden, wurden daraufhin nur die Daten der Patientinnen mit alleiniger Afterloadingtherapie ausgewertet.

Erneut wurde sowohl die Gesamtdosis im Bereich des Rektums als auch die mittlere Rektumdosis pro Fraktion in Dosisgruppen im Verhältnis zum relativen Auftreten von Diarrhoe betrachtet (Tabelle 19+ 20). Es lässt sich jeweils kein Wert ausmachen, von dem an ein relatives Auftreten von Diarrhoe als Nebenwirkung kontinuierlich zunimmt.

Ein vermehrtes Auftreten von Diarrhoe bei höheren Rektumgesamt- und Einzeldosen konnte weder bei alleiniger Afterloadingtherapie noch bei zusätzlicher EBRT gezeigt werden, es liess sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosis / Fraktion bzw. Gesamtdosis darstellen.

Das Auftreten von Diarrhoe scheint in erster Linie von der Höhe der Afterloadingeinzeldosis, Gesamtdosis und zusätzlicher EBRT abhängig zu sein.

#### **5.4.3. Einfluss der bestrahlten vaginalen Länge auf das Auftreten von Nebenwirkungen**

Die Daten der Patientinnen, die mit alleiniger Afterloadingtherapie behandelt worden waren, wurden hinsichtlich des Auftretens von akuten Nebenwirkungen in Relation zur bestrahlten Länge der Vagina (STP) ausgewertet (Abb. 16). Es zeigt sich mit Ausnahme von 6 cm STP eine Zunahme der mittleren Anzahl der akuten Nebenwirkungen. Jedoch ist die Standardabweichung in der Größenordnung der mittleren Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen. Eine allgemeine Aussage basierend auf den Daten ist daher schwierig. Vaginale Nebenwirkungen waren nicht dokumentiert, so dass keine Aussage zwischen bestrahlter vaginaler Länge und vaginalen Nebenwirkungen getroffen werden konnte.

Onsrud et al. verglichen ebenfalls das Auftreten von akuten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Länge der Vagina, die er in Bezug zur Applikatorlänge setzte. Sie sahen keinen signifikanten Einfluss der Länge der bestrahlten Vagina auf vaginale akute Nebenwirkungen. Des Weiteren liess sich kein Zusammenhang zwischen Applikatorlänge und Nebenwirkungen im Bereich der Blase und des Rektums feststellen (Onsrud, 2001).

#### **5.4.4. Einfluss des Applikatordurchmessers auf das Auftreten von Nebenwirkungen**

Onsrud et al. verglichen weiterhin verschiedene Applikatordurchmesser mit dem Auftreten von akuten Nebenwirkungen im Bereich der Vagina, der Blase und des Rektums. Das Risiko für akute vaginale Reaktionen zeigte eine inverse Korrelation zum Applikatordurchmesser. Des Weiteren zeigten die Daten auch eine tendenzielle Abnahme der akuten Nebenwirkungen im Bereich des Rektums bei grösseren Applikatordurchmessern (Onsrud, 2001).

Sorbe et al. (Sorbe, 1990) beobachteten, dass die Nebenwirkungsrate bei Patientinnen, die mit einem Applikator von 2 cm Durchmesser behandelt wurden signifikant höher war als bei einem Applikator von 3 cm Durchmesser. Aufgrund

dieser Auswertung empfehlen sie einen Applikatordurchmesser von 2,5 bis 3,0 cm für eine postoperativ durchgeführte vaginale Afterloadingtherapie.

Bei einem notwendigen Durchmesserwechsel sollte aufgrund der Dosiszunahme eine Reduzierung des Durchmessers von über 0,5 cm vermieden werden (Sorbe, 1990).

Bei der vorliegenden Auswertung der mit Afterloadingtherapie behandelten Patientinnen zeigte sich ebenfalls ein inverses Verhalten zwischen Applikatordurchmesser und Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen (Tabelle 21 + 22). Bei einem Applikator von 2,3 cm Durchmesser traten 12 % (AL und AL/EBRT) bzw. in 22 % (nur AL) häufiger Nebenwirkungen im Vergleich zu einem Applikator von 3 cm Durchmesser auf.

Bei der alleinigen Betrachtung urologischer Nebenwirkungen (Dysurie, Harnwegsinfektionen) zeigt sich eine Abnahme um das drei bis vierfache bei einem Applikatordurchmesser von 3,0 cm im Vergleich zu 2,6 cm Durchmesser.

Der Einfluss eines grösseren Applikatordurchmessers auf das Auftreten von Diarrhoe zeigt sich v.a. bei Patientinnen mit alleiniger Afterloadingtherapie (14,29 % vs. 5,88 %). Dieses konnte bei zusätzlicher EBRT nicht nachgewiesen werden, so dass auch hier erneut ein Einfluss der erhöhten Gesamtdosis zu sehen ist.

## **5.5. Diskussion des Follow-up**

Wie bereits im Ergebnisteil dargestellt, ist die Zahl der ausgewerteten Patientinnen Fälle zu gering, um statistisch relevante Aussagen über das Follow-up in Bezug auf Daher beschränkt sich die Diskussion auf Einzelaspekte.

### **5.5.1. Diskussion des Ergebnisses von Patientinnen im Stadium FIGO IC, G3**

Creutzberg et al. zeigten in ihrer 2004 veröffentlichten weiteren Auswertung der PORTEC I-Studie, dass perkutan bestrahlte Patientinnen mit Endometriumkarzinomen Stadium FIGO IC, G 3, verglichen mit den übrigen radiotherapeutisch behandelten Patientinnen der PORTEC I-Studie (FIGO IC, G1–2 und FIGO IB G 2-

3) ein höheres Risiko für lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen und ein insgesamt schlechtes Gesamtüberleben hatten (Creutzberg, 2004).

Im Unterschied zu den innerhalb der PORTEC-Studie perkutan bestrahlten Patientinnen wurden die in dieser Auswertung einbezogenen Patientinnen mit z.T. alleiniger vaginaler Brachytherapie radioonkologisch behandelt. Ein weiterer Unterschied der beiden Datenerhebungen liegt im Erhebungszeitpunkt. In der PORTEC-Auswertung wurden die Daten nach fünf Jahren erhoben, die Daten dieser Arbeit wurden in einer Beobachtungsrange von 2 bis 99 Monaten erhoben. Die statistische Aussagekraft der für diese Arbeit erhobenen Daten (Tabelle 27) ist in Frage zu stellen, da es sich jeweils um eine geringe Patientenzahl (keine bis drei) handelt, welches z.B. bei den Daten zu Stadium IB G3 zum Tragen kommt. Daher wird dieses Stadium nicht in den Vergleich mit eingeschlossen.

<b>FIGO</b>	<b>IB G2</b>	<b>IB G3</b>	<b>IC G1</b>	<b>IC G2</b>	<b>IC G3</b>
Anzahl d. Pat.	24 Pat.	20 Pat.	13 Pat.	26 Pat.	5 Pat.
%	13,6 %	11,4 %	7,4 %	14,8 %	2,8 %
<b>Metastasierung</b>	0 Pat.	1 Pat.	0 Pat.	2 Pat.	2 Pat.
%	-	5 %	-	7,7 %	40 %
Median bis Metast.	-	60 Mo.	-	32,5 Mo.	5,5 Mo.
SD bis Metast.	-	-	-	12,0 Mo.	0,7 Mo.
Range	-	-	-	24 – 41 Mo.	5 – 6 Mo.
<b>Verstorben</b>	2 Pat.	1 Pat.	1 Pat.	3 Pat.	3 Pat.
%	8,3 %	5 %	7,7 %	11,5 %	60 %
Mittelwert bis Tod	54,5 Mo.	60 Mo.	53 Mo.	40,3 Mo.	22,3 Mo.

Median bis Tod	54,5 Mo.	60 Mo.	53 Mo.	45 Mo.	6 Mo.
SD	16,3 Mo.	-	-	16,5 Mo.	28,3 Mo.
Range	43–66 Mo.	-	-	22 – 54 Mo.	6– 55 Mo.

Tabelle 27 :Vergleich FIGO IC G3 vs. IB G2-3, IC G1-2

Bei den in der PORTEC-Studie eingeschlossenen Patientinnen zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren im Stadium IC G1-2 in 3 – 8 % vs. 31 % im Stadium IC G3 eine Metastasierung. Die Metastasierungsrate im Stadium IB G3 lag bei 20 %. Bei den hier ausgewerteten Patientinnen zeigte sich ebenfalls im Stadium IC G3 mit 40 % ein deutlich erhöhtes Metastasierungsrisiko als im Stadium IC G1-2 mit 7,7 %. Auch wenn diese Angaben nur auf die Auswertung von jeweils zwei betroffenen Patientinnen beruhen, zeigt sich ein Trend zu einem erhöhten Metastasierungsrisiko.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei in der PORTEC-Studie behandelten Patientinnen im Stadium IC G1-2 83–85 %, im Stadium IC G3 sank das Gesamtüberleben auf 58 %. Der Unterschied ist bei einem P-Wert von < 0,001 signifikant. Auch in den vorliegenden Daten zeigt sich ein deutlich schlechteres Überleben im Stadium IC G3 mit 40 % im Vergleich zu den Stadien IC G1-2 92,3 - 88,5 %.

Seit 2009 ist die PORTEC-3-Studie geöffnet. Diese Studie vergleicht alleinige Radiotherapie versus Radiotherapie mit konkomitierender (Cisplatin) und adjuvanter (Carboplatin, Paclitaxel) Chemotherapie. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach FIGO-Stadium IB G3 bei zusätzlicher lymphovaskulären Infiltration, IC G3, IIA G3, IIB, IIIA und IIIC, ebenso wie Patientinnen mit serösen und klarzelligen Korpuskarzinomen FIGO-Stadium IB, IC, II und III. ([www.clinicalresearch.nl/portec3/](http://www.clinicalresearch.nl/portec3/))

### 5.5.2. Diskussion des beobachteten Überlebens nach Progress

Als vergleichende Daten wurden die Daten des Tumorregisters Münchens (Tumorregister, 2011) herangezogen, in die auch die Daten der in dieser Arbeit ausgewerteten Patientinnen aufgenommen wurden. Vom Tumorregister München wurden die Daten von 840 Patientinnen mit der Diagnose „bösertige Neubildung des Corpus uteri“ der Diagnosejahrgänge 1978 bis 2007 ausgewertet. Bei diesen 840 Patientinnen (13,8 %) von insgesamt 6071 ausgewerteten Patientinnen in diesem Zeitraum lag ein klinischer Verdacht auf ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf vor (Tumorregister, 2011). In der Auswertung sind auch Patientinnen mit bereits initial metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Patientinnen, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, wurden hingegen nicht berücksichtigt (232 Pat., 3,8 %) (Abb. 19).

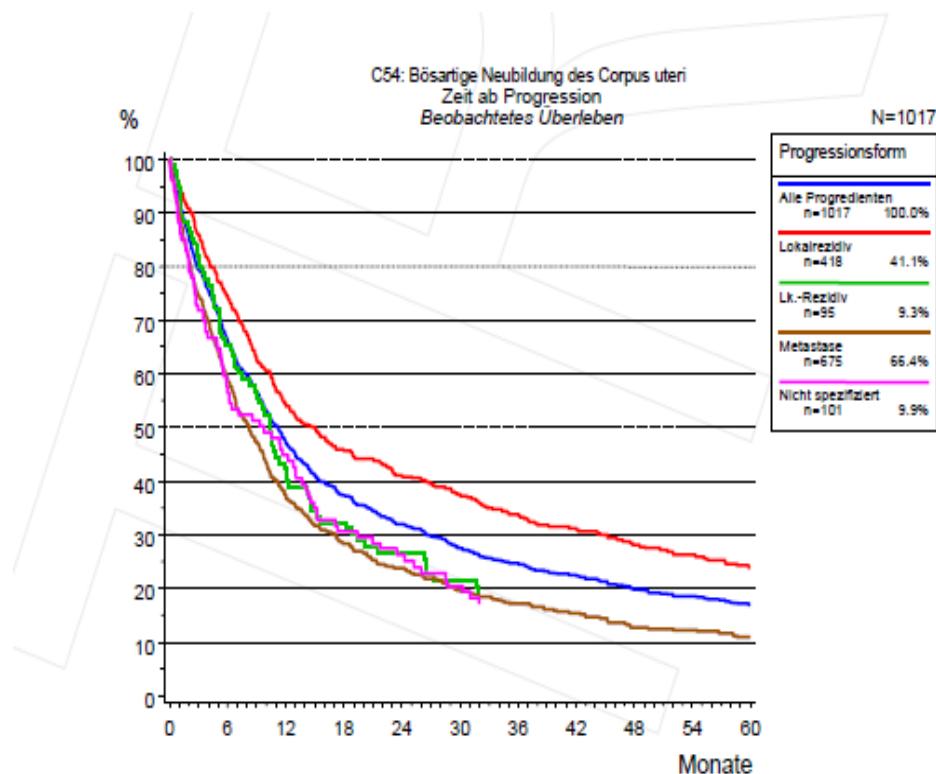


Abbildung 19: Beobachtetes Überleben ab Progression für 840 Pat. aus den Diagnosejahren 1978-2007, Tumorregister München (Tumorregister, 2011)

Mit diesen Daten wurden die vorliegenden, dem Tumorzentrum München mitgeteilten Follow-up Daten verglichen. Bei Erstdiagnosestellung wurden drei Patientinnen in einer bereits vorliegenden M1-Situation diagnostiziert. Da bei diesen Patientinnen keine Meldungen über ein Todesdatum vorlagen, wurden sie nicht in diese Berechnung mit einbezogen. Insgesamt wurden nur Daten der Patientenfälle ausgewertet, bei denen dem Tumorzentrum München ein Todesdatum mitgeteilt worden war. Analog zur Auswertung des Tumorregister Münchens wurden Daten von Patientinnen, bei denen die Progression erst mit Todesbescheinigung dokumentiert worden war, nicht berücksichtigt (Tabelle 28).

	<b>Lokalrezidiv</b>	<b>LK Rezidiv</b>	<b>Metastasen</b>	<b>alle Formen</b>
Gesamtanzahl Pat.	5 Pat., 2,8 %	7 Pat., 4 %	13 Pat., 7,4 %	25 Pat., 14,2 %
im Verlauf als verstorben gemeldet	3 Pat., 1,7 %	4 Pat., 2,3 %	11 Pat., 6,3 %	18 Pat., 10,2 %
<b>Progress (≠ Todesdatum)</b>	<b>2 Pat., 1,1 %</b>	<b>2 Pat., 1,1 %</b>	<b>7 Pat., 4 %</b>	<b>11 Pat., 6,2 %</b>
Median	<b>11,5 Monate</b>	<b>8 Monate</b>	<b>5 Monate</b>	<b>8 Monate</b>
SD	2,1 Monate	2,8 Monate	8,0 Monate	7,0 Monate
Range (Monate)	10 – 13	2 – 10	1 - 24	1 - 24

Tabelle 28: Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionsform, Prozentangaben bezogen auf die ausgewertete Gesamtpatientenzahl von 176 Pat., Mehrfachnennung möglich (LK / Metastasen)

Die erhobenen Daten sind wegen der geringen Patientenanzahl und der verhältnismässig grossen Standardabweichung nur eingeschränkt aussagekräftig. Es zeigt sich, wie bei den Daten des Tumorregisters München (Abb. 19), der Trend, dass das Überleben abhängig von der Progressionsform ist. Patientinnen mit Lokalrezidiv hatten die längsten Überlebenszeiten nach Progress. Die kürzesten Überlebenszeiten zeigten sich bei metastasierten Patientinnen. In den vom Tumorregister München ausgewerteten Daten zeigte sich eine längere Überlebenszeit

aller Progressformen im Vergleich zu Patientinnen mit Lokalrezidiven. Dieser Unterschied lässt sich anhand der Daten dieser Arbeit nicht darstellen, jedoch ist die Standardabweichung für alle Progressionsformen mit 7,0 Monaten fast so hoch wie der Median, so dass die Aussagekraft vermindert ist.

### **5.5.3. Diskussion der auf das Korpuskarzinom bezogenen Todesfälle**

Von 714 Patientinnen, die in die PORTEC I-Studie eingeschlossen worden waren (Creutzberg, 2000), verstarben im Follow-up 105 Patientinnen (14,7 %). 57 Patientinnen davon waren für die Gruppe Operation mit adjuvanter perkutanen Radiotherapie randomisiert worden. Das Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen (OP + RT vs. OP) zeigte somit keinen signifikanten Unterschied.

Bei 41 verstorbenen Patientinnen (39 %) stand die Todesursache im direkten Zusammenhang mit der Endometriumkarzinomerkrankung. 31 Patientinnen (29,5 %) verstarben infolge einer fortschreitenden Metastasierung, 7 Patientinnen (6,7 %) verstarben durch einen Progress eines Lokalrezidives und bei 3 Patientinnen (2,9 %) bestanden behandlungsbedingte Komplikationen (z.B. Sepsis unter Chemotherapie bei Metastasierung, Lungenembolie post-operativ bei pelvinem Rezidiv). Bei 64 Patientinnen (61 %) war die Todesursache nicht karzinombedingt. Die Haupttodesursache in dieser Gruppe lag u.a. im kardiovaskulären Bereich. 19 Patientinnen (18,1 %) verstarben an einem Zweitkarzinom. Die Anzahl der vom Endometriumkarzinom unabhängigen Todesfälle korreliert mit der Sterberate in einer gleichaltrigen weiblichen Kontrollgruppe (Creutzberg, 2000).

Von 176 Patientinnen, deren Daten in dieser Arbeit ausgewertet worden waren, wurden 26 Patientinnen (14,8 %) dem Tumorzentrum München als verstorben gemeldet. Bei 15 Patientinnen von Ihnen (57,7 %) lag ebenfalls eine Meldung über Progress der Korpuskarzinomerkrankung in Form von Lokalrezidiven, LK Rezidiven oder einer Fernmetastasierung vor, so dass von einer Karzinom-bezogenen Todesursache ausgegangen wird (Tabelle 29).

	<b>Karzinom-bezogene Todesfälle</b>	<b>Nicht Karzinom-bezogene Todesfälle</b>
Anzahl Pat.	15 Pat. (57,7 %)	11 Pat. (42,3 %)
<b>Alter bei Diagnose</b>		
Median, SD	66 Jahre	73 Jahre
SD	13 Jahre	10 Jahre
Range	47 – 92 Jahre	53 – 84 Jahre
<b>Progressformen</b>		
Lokalrezidiv	3 Pat. (11,5 %)	-
LK-Rezidiv	1 Pat. (3,8 %)	-
Fernmetastasierung	8 Pat. (30,8 %)	-
LK-Rezidiv und Fernmetastasierung	3 Pat. (11,5 %)	-

**Tabelle 29: Vergleich Karzinom- und nicht Karzinom-bedingter Todesfälle**

In beiden Auswertungen sind im Follow-up prozentual gleich viele Patientinnen (14,8 %) verstorben. Jedoch war das Verhältnis der Karzinom-bezogenen Todesfälle zu nicht Karzinom-bezogenen Todesfälle im Vergleich der beiden Auswertungen gegensätzlich. Dieses lässt sich bei vorliegenden Daten sowohl auf den Ausschluss der nur mit perkutaner Radiotherapie behandelten Patientinnen, als auch auf den Einschluss aller FIGO-Stadien in die Auswertung begründen. In der PORTEC-Studie (Creutzberg, 2000) zeigte sich ein Verhältnis von ca. 40 % zu 60 %, es wurden jedoch nur Patientinnen im FIGO-Stadium I eingeschlossen. Des Weiteren lagen auch bei der Datenauswertung dem Tumorzentrum München nicht von allen Patientinnen Verlaufsdaten vor. Jedoch war in beiden Gruppen die häufigste Karzinom-bezogene Todesursache eine fortschreitende Metastasierung.

## **5.6. Ausblick / offene Fragen**

Der Zusammenschluss der ASTEC und EN.5 Studie ging der Frage nach, ob eine postoperative perkutane Radiotherapie (EBRT) beim intermediate- und high-risk „early“ Endometriumkarzinom einen Vorteil bietet (ASTEC/EN.5, 2009). In dieser Studie wurden insgesamt 905 Patientinnen weltweit eingeschlossen, wovon die Hälfte postoperativ entweder perkutan radiotherapeutisch behandelt bzw. nur nachbeobachtet wurde. In der Auswertung zeigte sich erneut kein Vorteil im Bezug auf das Gesamt- und Krankheitsfreie-überleben in der radiotherapeutisch nachbehandelten Gruppe. Dieses führte zu der Schlussfolgerung, dass für intermediate- und high-risk Stadium-I Patientinnen, aufgrund des zu geringen lokalrezidivfreien Überlebensvorteiles auf Kosten von möglichen Nebenwirkungen, keine perkutante Bestrahlung empfohlen werden kann (ASTEC/EN.5, 2009).

Die Studie weist jedoch Kritikpunkte auf. Eine Brachytherapie war in beiden Gruppen möglich, und wurde in der „Beobachtungsgruppe“ bei 51 % der Patientinnen durchgeführt. Im Gegensatz dazu erhielten in der perkutan zu bestrahlenden Gruppe 2 % „nur“ eine brachytherapeutische Behandlung. Die Autoren nennen diesen Bias zwar, sehen aber aufgrund der gleichen Anzahl von brachytherapeutischen behandelten Patientinnen in beiden Gruppen einen ausgeglichenen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass nur bei 1/3 aller Patientinnen eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt worden ist; paraaortalen Lymphknoten wurden nicht untersucht. Eine ausreichende (15 und mehr pelvine Lymphknoten) Lymphonodektomie fand nur bei 15 % (Beobachtungsgruppe) bzw. 30 % (zusätzliche perkutane Radiotherapie) der operierten Patientinnen statt (ASTEC/EN.5, 2009). In wie weit eine Strahlendosis von 40 bis 46 Gy ausreichend ist, um ggf. mikro- oder makroskopisch befallene pelvine Lymphknoten in einem zuvor operierten hypoxischen Gebiet zu behandeln, stellt einen weiteren Kritikpunkt der Studie dar (Höckel, et al., 2009).

In wie weit sollten demnach in Zukunft die Ergebnisse der Studie in den klinischen Alltag einfließen? In wie weit birgt eine Lymphadenektomie und / oder eine adjuvante Radiotherapie einen Vorteil für die Patientinnen?

Dieser Frage ging die Studie von Chino et al nach, die anhand einer SEER-Analyse die Daten von insgesamt über 56 000 Patientinnen mit Endometrium-Karzinom Stadium I auswerteten (Chino, et al., 2011). In der low-risk Gruppe sahen sie einen signifikanten Überlebensvorteil bei lymphadenektomierten Patientinnen. Ein zusätzlicher Vorteil durch eine adjuvante Radiotherapie konnte jedoch nicht gezeigt werden. In der intermediate-risk Gruppe waren sowohl Lymphadenektomie und adjuvante Radiotherapie und die Kombination von beiden mit einem signifikanten Überlebensvorteil vergesellschaftet. Ein Unterschied in der adjuvanten radiotherapeutischen Therapiewahl – perkutane Radiotherapie oder Brachytherapie – konnte nicht festgestellt werden, beide Therapien zeigten gleich gute Ergebnisse. In der high-risk Gruppe zeigte sich dasselbe signifikante Ergebnis wie in der intermediate-risk Gruppe, jedoch war die Brachytherapie nach nicht erfolgter Lymphonodektomie der perkutanen Radiotherapie deutlich unterlegen (Chino, et al., 2011).

Schlussfolgernd sehen Chino et al in der intermediate-risk Gruppe eine alleinige Brachytherapie als ausreichend an, unabhängig ob im Vorfeld eine Lymphonodektomie stattgefunden hat oder nicht. Für das Stadium IB, high-grade, und negativem Lymphknotenstatus scheint ebenfalls eine alleinige Brachytherapie ausreichend zu sein, jedoch in Hinblick darauf, dass nur eine geringe Anzahl von Patientinnen in diesem Stadium die Grundlage für diese Aussage bildet. Im Allgemeinen sollte bei einem unbekannten Lymphknotenstatus nicht auf eine perkutane Radiotherapie verzichtet werden, da in diesem Fall die Brachytherapie eine nicht ausreichende Therapie darstellt (Chino, et al., 2011).

Der vaginalen Brachytherapie wird auch in Zukunft bei der Behandlung des Endometriumkarzinoms eine grosse Bedeutung zukommen. Im Hinblick darauf wäre es sicher wünschenswert, neben der definierten Indikationsstellung, auch einen „Standard“ für Einzeldosierung, Gesamtdosis und Gesamtbehandlungsdauer anhand von z.B. retrospektiven Auswertungen oder prospektiven Studien unter Einbeziehung der Behandlungsergebnisse und akuten bzw. späten Nebenwirkungen zu formulieren.

## **6. Zusammenfassung**

Das Korpuskarzinom ist die vierhäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Risikofaktoren sind u.a. erhöhtes Lebensalter und Adipositas. Das vaginale Afterloading stellt einen wesentlichen Bestandteil der postoperativen Therapie sowohl als alleinige als auch in Kombination zu einer perkutanen Radiotherapie dar.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine retrospektive Auswertung des Patientenkollektives, welches im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2007 mit der Diagnose Korpuskarzinom in der Klinik für Strahlentherapie der LMU München, Campus Grosshadern, brachytherapeutisch behandelt worden waren, zu erheben. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Auswertung der Auswirkung einer in diesem Zeitraum stattgefundenen Reduzierung der Afterloadingeinzelldosierung auf das Auftreten von Nebenwirkungen.

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte anhand der ambulanten Krankenakte, der Dokumentation des Behandlungskonzeptes („Blaues Blatt“) und des Dokumentationsbuches des Afterloadings. Von 176 Patientinnen konnte bei neun Patientinnen nicht auf die ambulante Krankenakte zurückgegriffen werden. Für die Auswertung der Nebenwirkungen und ihren Zusammenhang mit verschiedenen Afterloadingparametern wurden 16 Patientinnen aufgrund von nicht vollständigen Angaben ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte über eine Excel-Datei.

Ein Auftreten von akuten Nebenwirkungen unter Afterloadingtherapie hängt sowohl von der Dosis / Fraktion (Einzelldosis), der Gesamtdosis als auch vom Applikatordurchmesser ab.

Bei 5 Gy Einzelldosis traten in 36.32 % (nur AL) bzw. 31.25 % (AL +/- EBRT) Nebenwirkungen auf, bei einer Einzelldosis von 7,5 Gy in 42.03 % (nur AL) bzw. 46.08 % (AL +/- EBRT). Insbesondere urologische Nebenwirkungen traten um das fünf fache häufiger bei einer höheren Einzelldosis auf. Eine Zunahme von Diarrhoe bei steigender Rektumdosis konnte, sowohl bei Betrachtung der Gesamtdosis als auch der mittleren Dosis pro Fraktion, nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich

jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diarrhoe und einer höheren Einzeldosis (4.58 % vs. 21.57 %) bei Betrachtung aller Patientinnen. Dieser Unterschied fiel bei alleiniger Afterloadingtherapie geringer aus (7.89 % vs. 13.04 %), welches der „fehlenden“ EBRT Dosis Rechnung zu tragen scheint.

Die mittlere Anzahl von Nebenwirkungen zeigte keine Abhängigkeit zur applizierten Gesamtdosis. Jedoch nahm der relative Anteil von Patientinnen, bei denen Nebenwirkungen beobachtet worden waren, mit steigender Gesamtdosis stetig zu, sowohl bei alleiniger als auch bei kombinierter Afterloadingtherapie.

Bei der Wahl des Applikators zeigte sich ein inverses Verhalten zwischen Durchmesser und relativen Anteil der akut aufgetretenen Nebenwirkung (nur AL: 2.3 vs. 3.0 cm: 57.14 % vs. 35.29 %), insbesondere der urologischen Nebenwirkungen (AL +/- EBRT 2.3 vs 3.0 cm: 13.3 % vs. 3.85 %)

Sechs Wochen nach Therapieende konnte nur bei 55 %, nach drei Monaten bei 10 % und nach einem Jahr nur noch bei 18 % der Patientinnen eine Aussage über das Auftreten von Nebenwirkungen evaluiert werden. Daher war eine weitere Auswertung über Spätnebenwirkungen nicht möglich.

Eine genauere Dokumentation anhand von z.B. CTC-Scores und regelmässige dokumentierte gynäkologische Nachsorgeergebnisse wären zukünftig wünschenswert, um auch retrospektive Datenauswertungen an Aussagekraft gewinnen zu lassen.

In dieser Arbeit zeigt sich weiterhin sowohl ein deutlich erhöhtes Metastasierungsrisiko im Stadium FIGO IC G3 (40 %) im Vergleich zum Stadium IC G1-2 (7,7 %), als auch ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben von 40 % im Stadium IC G3 im Vergleich zu 92,3 – 88,5 % im Stadium IC G1-2. Die Frage nach einem zusätzlichen Nutzen einer Chemotherapie bei Patientinnen mit einem G3 Tumor soll durch die seit 2009 laufende PORTEC 3 Studie beantwortet werden.

## **7. Literaturverzeichnis**

**Aalders J., Abeler, V., Kolstad, P., Onsrud, M.** Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: a clinical and histopathologic study of 540 patients [Article] // Obstet Gynecol.. - 1980. - Vols. 56(4): 419-27.

**Alektiar K.M., Venkatraman, E., Chi, D.S., Barakat, R.R.** Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer [Article] // Int J Radiat Oncol Biol Phys.. - 2005. - Vols. 62(1): 111-7.

**Anderson J.M., Stea, B., Halum, A.V., Rogoff, E., Childers, J.** High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer [Article] // Int J Radiat Oncol Biol Phys.. - 2000. - Vols. 46(2): 417-25.

**Archer D.F., McIntyre-Seltman, K., Wilborn W.W. Jr., Dowling, E.A., Cone, F., Creasy, G.W., Kafrissen, M.E.** Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women [Article] // Am J Obstet Gynecol.. - 1991. - Vols. 165(2): 317-20.

**ASTEC/EN.5** Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis [Artikel] // Lancet. - 2009. - Bde. Vol 373: 137-46.

**Baltzer J., Löning, T., Riethdorf, L., Sinn, H.P., Wagner, G.** Klassifikation maligner Tumore der weiblichen Genitalorgane [Book]. - Kapitel: IV Maligne Tumore d. Corpus uteri : Deutsche Krebsgesellschaft, 2005.

**Berman M.L., Ballon, S.C., Lagasse L.D., Watring, W.G.** Prognosis and treatment of endometrial cancer [Article] // Am J Obstet Gynecol. - 1980. - Vols. 136:679-688.

**Bernstein L., Deapen, D., Cerhan, J.R., Schwartz, S.M., Liff, J., McGann-Maloney, E., Perlman, J.A., Ford, L.** Tamoxifen therapy for breast cancer and

endometrial cancer risk [Article] // J Natl Cancer Inst.. - 1999. - Vols. 91(19): 1654-62.

**Brandner P., Neis, K.J.,** Rationelles Vorgehen bei der Diagnostik [Article] // Der Onkologe. - 1999. - Vols. 5-99: 381-87.

**Bronz L.** Abklärung von postmenopausalen Blutungen [Article] // Schweiz Med. Forum. - 2005. - Vols. 5: 465-470.

**Calle E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., Thun, M.J.** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults [Article] // N Eng J Med. - 2003. - Vols. 348(17): 1625-38.

**Chino J., Jones E. und Berchuck A. et al.** The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer [Artikel] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 2011. - Bd. Stand 10/11: Article in Press.

**Creutzberg C.L., van Putten, W.L., Koper, P.C., Lybeert, M.L., Jobsen, J.J. et al** Survival after relaps in patients with endometrial cancer: results form a randomized trial [Article] // Gynecol Oncol.. - 2003. - Vols. 89(2): 201-9.

**Creutzberg C.L., van Putten, W.L.J., Koper, P.c.m., Lybeert, M.L.M., Jobsen, J.J. et al** Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial [Article] // The Lancet. - 2000. - Vol. 355.

**Creutzberg CL., Van Putten, WL., Koper, PC . et al** The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial [Artikel] // Int J Radiat. Oncol Biol Phys. - 2001. - Bde. 51: 1248-1255.

**Creutzberg CL., van Putten, WL., Wárlám-Rodenhuis, CC. et al** Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial [Artikel] // J Clin Oncol.. - 2004. - Bde. 22(7): 1234-41.

**DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum** Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2008 [Report]. - [s.l.] : DKFZ Krebsatlas Krebsmortalität nach Organen, 2008.

**Ehrlich C.E., Young, P.C., Cleary, R.E.** Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrial: therapeutic implications [Article] // Am J Obstet Gynecol. - 1981. - Vols. Nov 1;141 (5): 539-46.

**Einenkel J** Endometriumkarzinom, WS 09-V7 [Report]. - Leipzig : [s.n.], 2009.

**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 [Article] // Int J Radiat Oncol Biol Phys.. - 1997. - Vols. 38(2): 373-80.

**European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC**  
[http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf) [Bericht]. - 1999.

**Fanning J.** Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy [Article] // Gynecol Oncol. - 2001. - Vols. 82(2): 371-4.

**Gerbaulet A., Ash, D., Meertens, H.** GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy: 1. General Aspects [Journal].

**Goerke K., Valet, A.** Gynäkologie und Geburtshilfe, Kurzlehrbuch zum GK 3 [Book]. - München - Jena : Urban & Fische, 2000.

**Goldson A.L., Alexander, G.A., Mahan, D.G., Henschke, U.K.** Remote Afterloading for intracavitary irradiation of cervix carcinoma [Artikel] // Journal of the national medical association. - 1978. - Bde. 70: 51-54.

**Gredmark T., Kvint, S., Havel, G., Mattsson, L.A.** Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding [Article] // Br J Obstet Gynaecol. - 1995. - Vols. 102(2): 133-6.

**Gruber S.B., Thompson, W.D.** A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and steroid hormone study group [Article] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.. - 1996. - Vols. 5(6): 411-7.

**Hagen A., Morack, G., Grulich, D.** Evaluation of epidemiologic risk factors for endometrial carcinoma based on a case-control study [Article] // Zentralbibliothek Gynäkologie. - 1995. - Vols. 117(7): 368-374.

**Harvey E.B., Brinton, L.A.** Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82 [Article] // Natl Cancer Inst Monogr. - 1985. - Vols. 86:99-112.

**Herold G** Innere Medizin [Book]. - Köln : Herold, G., 2009.

**Heyman J., Reuterwall, O., Benner, S.** The Radiumhemmet experience with radiotherapy in cancer of the corpus of the uterus, 1941 [Artikel] // Acta Radiologica. - Bde. 22: 11-98.

**Himmelmann A., Notter, G., Turesson, I.** Normal tissue reactions to high-dose-rate intracavitary irradiation of the vagina with different fractionation schedules and dose levels [Artikel] // Strahlentherapie. - 1985. - Bde. 161(3): 163-7.

**Hinkula M., Pukkala, E., Kyrrönen, P., Kauppila, A.** Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland [Article] // Int J Cancer. - 2002. - Vols. 98(6): 912-5.

**Hirahatake K., Hareyama, H., Sakuragi, N., Nishiya, M., Makinoda, S., Fujimoto, S.** A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer [Article] // J Surg Oncol. - 1997. - Vols. 65(2): 82-7.

**Höckel M. und Dornhöfer N.** Treatment of early endometrial carcinoma: is less more ? Comment [Artikel] // Lancet. - 2009. - Bde. Vol. 373: 97-99.

**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 cancer [Article] // Obstet Gynecol.. - 2002. - Vols. 99(2): 235-40.

**Jolly S., Vargas, C., Kumar, T., Weiner, S., Brabbins, D., Chen, P., Floyd, W., Martinz, A.** Vaginal brachytherapy alone: An alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer [Article] // Gynecologic Oncology. - 2005. - Vols. 97:887-892.

**Keys H.M., Roberts, J.A., Brunetto, V.L, et al.** A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study [Article] // Gynecol Oncol. - 2004. - Vols. 92: 744-451.

**Kitajima K., Murakami, K. Yamasaki, E., Kaji, Y., Sugimura, K.** Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer [Article] // Eur Radiol.. - 2009. - Vols. 19(6): 1529-36.

**Kolben M., Höss, C., Oberlechner, E., Burges, A.** Operative Therapie des Endometriumkarzinoms [Book Section] // MANUAL, Malignome des Corpus uteri, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge / book auth. Dannecker C., Kolben, M., Kürzl, R., Tumorzentrum München. - München : W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

**Kolben M., Höss, C., Oberlechner, E., Burges, A.** Operative Therapie des Endometriumkarzinoms [Book Section] // MANUAL - Malignome des Corpus uteri / book auth. Dannecker C., Kolben, M., Kürzl, R.. - München : Zuckschwerdt Verlag, 2007.

**Kürzl R.** Prätherapeutische Diagnostik [Book Section] // MANUAL, Malignome des Corpus uteri / book auth. Dannecker C., Kolben, M., Kürzl, M.. - München : Zuckschwerdt Verlag, 2007.

**Kuhns L.R., Thornbury, J.R., Fryback, D.G.** Decision making in imaging [Article] // Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago. - 1989.

**Lu K.H., Dinh, M., Kohlmann, W., Watson, P., Green, J.** Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome [Article] // Obstet Gynecol. - 2005. - Vols. 105(3): 569-74.

**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 [Article] // Int J Gynecol Cancer. - 1999. - Vols. 9(3): 247-255.

**Malur S., Possover,M., Michels, W., Schneider, A.** Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer - a prospektive randomized trial [Article] // Gynecol Oncol.. - 2001. - Vols. 80(2): 239-44.

**Margrina J.F., Weaver, A.L.** Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates [Article] // Eur J Gynaecol Oncol.. - 2004. - Vols. 25(4): 439-41.

**Mariani A., Dowdy, S.C., Keeney, G.L., Haddock, M.G., Lesnick, T.G., Podratz, K.C.** Predictors of vaginal relaps in stage I endometrial cancer [Article] // Gynecol Oncol.. - 2005. - Vols. 97(3): 820-7.

**Mariani A., Dowdy, S.C., Keeney, G.L., Long, H.J., Lesnick, T.G., Podratz, K.C.** High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy [Article] // Gynecol Oncol. - 2004. - Vols. 95(1): 120-6.

**Mariani A., Webb, M.J., Keeney, G.L., Haddock, M.G., Calori, G., Podratz, K.C.** Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary [Article] // Am J Obstet Gynecol.. - 2002. - Vols. 182(6): 1506-19.

**Marnitz S. (Charite, Berlin)** Refresherkurs DEGRO 2010: Endometrium- und Zervix-Ca [Conference]. - Magdeburg : [s.n.], 2010.

**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 [Article] // Gynecol Oncol.. - 1991. - Vols. 40(1): 55-65.

**Nag S. Gupta, N.** A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy [Artikel] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2000. - Bde. 46:507-513.

**Nag S., Erickson, B., Parikh, S. et al. for the American Brachytherapy Society**  
The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium [Article] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 2000. - Vols. 48 (3): 779-790.

**Nout RA., Smit VTHB, Putter, H., van Putten WLJ, Creutzberg, CL et al**  
Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial [Artikel] // Lancet . - 2010. - Bde. 375:816-23.

**Onsrud M., Strickert, T., Marthinsen, A.B.L.** Late reactions after postoperative high-dose-rate intravaginal brachytherapy for endometrial cancer: a comparison of standardized and individualized target volumes [Article] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. . - 2001. - Vols. 49 (3): 749-755.

**Pearcey R., Petereit, D.G.** Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer [Article] // Radiotherapy & Oncology. - 2000. - Vols. 56: 17-22.

**Reeves G.K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., Bull, D.** Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million Women Study: cohort study [Article] // BMJ. - 2007. - Vol. 335(7630): 1134.

**Robert Koch Institut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland** Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Kapitel: Gebärmutterkörper [Report]. - Berlin : Robert Koch Institut, 2010. - 978-3-89606-207-9.

**Robertson G.** Screening for endometrial cancer [Article] // Med J Aust. - 2003. - Vols. 178: 657-659.

**Röh-Ocker Andrea** Ergebnisse der Strahlentherapie des Corpus Uteri Karzinoms [Bericht]. - Universität Köln : [s.n.], 1998.

**Röper B., Astner, S.T, Heydemann-Obradovic, A. et al** Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: No need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients [Article] // Gynecologic Oncology. - 2007. - Vols. 107: 541-548.

**Röper B., Lindner, H., Schaffer, P., Sommer, H.** Adjuvante radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms [Book Section] // MANUAL, Malignome des Corpus uteri, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge / book auth. Dannecker C., Kolben, M., Kürzl, R.. - München : W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

**Rovirosa A., Ascaso, C., Sanches-Reyes, A. et al** Three or four fractions of 4-5 Gy per week in postoperative high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma [Artikel] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 2011. - Bde. 81(2): 418-423.

**Rubin G.L, Peterson, H.B., Lee, N.C.** Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: Remaining controversies [Article] // Am J Obstet Gynecol. - 1990. - Vols. 162(1): 148-54.

**Sauer R.** Strahlentherapie und Onkologie, 5. Auflage [Book]. - München : Elsevier , 2010.

**Schmeler KM., Soliman, PT., Sun, CC., Slomovitz, BM., Gershenson, DM., Lu, KH.** Endometrial cancer in young, normal-weight women [Article] // Gynecol Oncol. - 2005. - Nov. - Vols. 99(2): 388-392.

**Scholten A.N., van Putten, W.L.J., Beerman, H. et al.** Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review [Article] // Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. . - 2005. - Vols. 63(3): 834-838.

**Signorelli M., Guerra, L., Buda, A., Picchio, M. et al** Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage

endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases [Article] // Gynecol Oncol. - 2009. - Vols. 115(2): 231-5.

**Solhjem M., Petersen, I., Haddock, M.** Vaginal Brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer [Article] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 2005. - Vols. 62(5): 1379-84.

**Soliman PT., Oh, JC., Schmeler, KM., Sun, CC., Slomovitz, BM., Gershenson, DM., Burke, TW., Lu, KH.** Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer [Article] // Obstet Gynecol. - 2005. - Mar. - Vols. 105(3): 575-580.

**Sommer H., Lindner, H., Röper, B., Schaffer, P.** Primäre radioonkologische Therapie des Endometriumkarzinoms [Book Section] // MANUAL, Malignome des Corpus uteri, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge / book auth. Dannecker C., Kolben, M., Kürzl, R.. - München : W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

**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 [Artikel] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 2005. - Bde. 62(5): 1385-1389.

**Sorbe B.G., Smeds, A-C.** Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I [Artikel] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.. - 1990. - Bde. 18: 303-314.

**Statistisches Bundesamt Deutschland** 12. koordinierte Bevölkerungsberechnung, Lebenserwartung [Report]. - [s.l.] : Statistisches Bundesamt Deutschland, 2009.

**Stöver I., Feyer, P.** Praxismanual Strahlentherapie, Kapitel 23: Endometriumkarzinom [Book]. - Heidelberg : Springer, 2010. - 978-3-642-10536-4.

**Stöver I., Feyer, P.** Strahlenfolgen im zeitlichen Verlauf [Buchabschnitt] // Praxismanual Strahlentherapie. - Berlin, Heidelberg, New York : Springer Medizin Verlag, 2010.

**Sumoi R., Hakala-Ala-Pietila, T., Leminen, A., Mechlin, J.P., Lehtovirta, P.I**  
Hereditary aspects of endometrial adenocarcinoma [Article] // Int. J. Cancer. - 1995. - Vols. 62(2): 132-137.

**Touboul E., Belkacemi, Y., Buffat, L., Deniaud-Alexandre, E., Lefranc, J.P. et al** Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. [Article] // Int J Radiat Oncol Biol Phys.. - 2001. - Vols. 50(1): 81-97.

**Tumorregister** Basis-Statistiken C54: Corpuskarzinom [Report]. - München : www.tumorregister-muenchen.de, 2011.

**Vorwerk H., Hess, C-F.** Kapitel 5: Brachytherapie [Buchabschnitt] // Tabellenbuch der Radioonkologie. - München : W. Zuckschwerdt, 2009.

**Vorwerk H., Hess, Clemens-F.** Kapitel 43: Korpuskarzinome [Buchabschnitt] // Tabellenbuch der Radioonkologie. - München : W. Zuckschwerdt Verlag München, 2009.

**Vuento M.H., Pirhonen J.P., Mäkinen, J.L., Tyrkkö, J.E., Laippala, P.J., Grönroos, M., Salmi, T.A.** Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography [Article] // Br J Obstet Gynaecol. . - 1999. - Vols. 106(1): 14-20.

**Weiss E., Hirnle, P., Arnold-Bofinguer, H. et al.** Adjuvant vaginal high-dose-rate afterloading alone in endometrial carcinoma: Patterns of relaps and side effects following low-dose therapy [Artikel] // Gynecol Oncol. - 1998. - Bde. 71: 72-76.

**Wittekind Ch., Wagner, G.** TNM Klassifikation maligner Tumore, 6. Auflage [Book]. - Heidelberg : Springer, 2002.

**Wittekind Ch., Wagner, G.** TNM Klassifikation malinge Tumore, 5. Auflage [Book]. - Heidelberg : Springer, 1997.

## **8. Anhang**

### **8.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnosestellung .....	22
Abbildung 2: Erstsymptomatik .....	23
Abbildung 3: Risikofaktoren .....	23
Abbildung 4: weitere Risikofaktoren .....	24
Abbildung 5: Histologie .....	25
Abbildung 6: TNM Einteilung .....	26
Abbildung 7: FIGO-Stadium.....	26
Abbildung 8: FIGO-Stadium, UICC 2002 .....	27
Abbildung 9: Infiltrationstiefe.....	28
Abbildung 10: Applikatordurchmesser .....	31
Abbildung 11: Quellfahrweg (cm)/ STP .....	32
Abbildung 12: akute Nebenwirkungen .....	33
Abbildung 13: Anzahl der gleichzeitig aufgetretenen Nebenwirkungen .....	33
Abbildung 14: mittlere Anzahl von NW pro Pat, AL und AL+EBRT .....	36
Abbildung 15: mittlere Anzahl von NW pro Patient, nur Afterloading.....	36
Abbildung 16: Einfluss STP auf Anzahl NW .....	42
Abbildung 17: Auftreten von NW nach 6 Wochen, 3 Monate, 1 Jahr.....	43
Abbildung 18: Auftreten von NW nach 6 Wochen, 3 Monate, 1 Jahr bezogen auf Pat. mit NW Angaben.....	43

Abbildung 19: Beobachtetes Überleben ab Progression für 840 Pat. aus den Diagnosejahren 1978-2007, Tumorregister München (Tumorregister, 2011) ..... 61

## 8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-, pTNM- Klassifikation, chirurgisch-pathologische FIGO- Klassifikation, UICC 2002, 6. Auflage (Wittekind, 2002) .....	10
Tabelle 2: Radiotherapieempfehlungen analog MANUAL Tumorzentrum München (Röper, 2007) .....	13
Tabelle 3: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante alleinige HDR Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe, (Nag, 2000) .....	16
Tabelle 4: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe mit zusätzlicher EBRT (45 Gy) (Nag, 2000) .....	17
Tabelle 5: Akute Nebenwirkungen (Stöver, 2010) (Vorwerk, 2009) .....	17
Tabelle 6: späte Nebenwirkungen (Stöver, 2010) (Vorwerk, 2009) .....	18
Tabelle 7: EBRT Dosis-konzepte.....	29
Tabelle 8: Afterloading-Dosis-Konzept .....	30
Tabelle 9: Verteilung der Patientinnen in Bezug auf ED, Therapie.....	34
Tabelle 10: akute NW, abhängig von ED, AL und AL/EBRT .....	34
Tabelle 11: akute NW, abhängig von ED, nur alleiniges AL .....	34
Tabelle 12: Auswirkung der Einzeldosis auf Gesamtdosis .....	35
Tabelle 13: Einfluss Gesamtdosis (AL allein und AL + EBRT) auf NW.....	37

Tabelle 14: Einfluss Gesamtdosis (nur AL Therapie) auf NW .....	37
Tabelle 15: mittlere Rektumdosis bei unterschiedlichen AL-Einzeldosen .....	37
Tabelle 16: Verhältnis Mittlere Rektumdosis / Einzeldosis bei unterschiedlichen Applikatordurchmessern .....	38
Tabelle 17: Gesamte Rektumdosis vs. NW Diarrhoe, AL und AL/EBRT .....	38
Tabelle 18: mittlere Rektumdosis pro Fraktion vs. NW Diarrhoe, AL und AL/EBRT .....	39
Tabelle 19: Gesamte Rektumdosis vs. NW Diarrhoe, nur AL.....	39
Tabelle 20: Mittlere Rektumdosis pro Fraktion vs NW Diarrhoe, nur AL .....	40
Tabelle 21: Einfluss Applikatordurchmesser auf das Auftreten von NW, AL und AL/EBRT ....	41
Tabelle 22: Einfluss Applikatordurchmesser auf das Auftreten von NW, nur AL .....	41
Tabelle 23: Auftreten Lokalrezidiv: FIGO-Stadium, Monate nach Diagnose .....	44
Tabelle 24: Auftreten Lymphknotenrezidiv: FIGO-Stadium, Anzahl Pat., Monate nach Diagnose.....	44
Tabelle 25: Auftreten von Metastasen: FIGO, Mittel, Range, Median, SD.....	45
Tabelle 26: Gesamtüberlebenszeit: FIGO, Mittlere, Range, Median, Standardabweichung .....	46
Tabelle 27 :Vergleich FIGO IC G3 vs. IB G2-3, IC G1-2.....	60
Tabelle 28: Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionsform, Prozentangaben bezogen auf die ausgewertete Gesamtpatientenzahl von 176 Pat., Mehrfachnennung möglich (LK / Metastasen) .....	62
Tabelle 29: Vergleich Karzinom- und nicht Karzinom-bedingter Todesfälle .....	64

### **8.3. Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
AL	Afterloading
Ap	<b>a</b> nterior- <b>p</b> osterior
AZ	<b>A</b> llgemeinzustand
BED	<b>B</b> iological <b>e</b> quivalent <b>d</b> ose
BMI	<b>B</b> ody <b>M</b> ass <b>I</b> ndex
BT	<b>B</b> rachytherapie
bzw.	beziehungsweise
Ca	<b>C</b> arzinom
cm	Zentimeter
CT	<b>C</b> omputer- <b>t</b> omographie
CUP	<b>C</b> ancer of <b>u</b> nknown <b>P</b> rimary
EBRT	<b>E</b> xternal <b>beam <b>R</b>adiotherapy</b>
ED	<b>E</b> inzeldosis
G	<b>G</b> rading
GD	<b>G</b> esamtdosis
Gy	Gray
HDR	<b>H</b> igh <b>D</b> ose <b>R</b> ate
HNPPCC	<b>h</b> ereditäres <b>n</b> icht <b>p</b> olypöses <b>c</b> olorektales <b>C</b> arzinom
HWZ	<b>H</b> albwertszeit
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität, München
LK	<b>L</b> ympkhnoten
Max.	Maximum
MeV	<b>M</b> ega <b>E</b> lektronen <b>V</b> olt
Min.	Minimum
Mo	Monate
MRT	<b>M</b> agnet <b>r</b> esonanz <b>t</b> omographie
NW	<b>N</b> ebenwirkung/ <b>e</b> n
OP	Operation
Pat.	Patientin/ <b>n</b> en

PET-CT	<b>Positronenemissionstomographie-Computertomographie</b>
PMB	<b>Postmenopausalblutung</b>
PORTEC	<b>PostOperative Radiotherapy in Endometrial Cancer</b>
RT	<b>Radiotherapie</b>
SD	<b>Standardabweichung</b>
SEER	<b>Surveillance Epidemiology and End Results</b>
TU	Technisch Universität, München
u.a.	unter anderen
untersch.	unterschiedliche
v.a.	vor allem
V.a.	<b>Verdacht auf</b>
VBT	<b>vaginale Brachytherapie</b>
5-FU	<b>5-Fluoruracil</b>

## **9. Danksagung**

Meinen Grosseltern Eva & Hans, Henny & Bernhard und Tante Ulla

– in Erinnerung und Dankbarkeit

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Belka danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Fortführung meiner Arbeit unter seiner Leitung.

Frau Dr. Heike Scheithauer danke ich für die sehr gute Betreuung und ihre Unterstützung; besonders bedanke ich mich für ihre kritische und ehrliche Durchsicht meiner Arbeit.

Herrn PD Dr. Schaffer und Fr. Dr. Pamela Schaffer danke ich für Erarbeitung des Themas und die Betreuung zu Beginn der Arbeit.

Für die Hilfestellung bei der graphischen Darstellung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Hans Schiefer bedanken.

Nita, Sven, Speedy, Jürgen, Daniela, Sandra, Markus, Dinah und Aline danke ich für ihre Freundschaft und ihren steten Rückhalt. Ein grosses „Danke schön“ auch an meine PK Nele & Lukas und Amelie.

Meinen Geschwistern Ursula & Martin und Thomas & Nicole mit Simon & PK Silas danke ich für ihr Verständnis, wenn ich bei wichtigen Ereignissen in ihren Leben nur in Gedanken dabei sein konnte.

Meinen Eltern schulde ich unendlichen Dank für alles. Besonders möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mich immer bei all meinen Entscheidungen bestärkt und uneingeschränkt unterstützt haben.