

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik

Tübingen

Abteilung Radioonkologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

Ergebnisse der adjuvanten Strahlentherapie  
beim Endometriumkarzinom im Stadium Ic an der  
radioonkologischen Universitätsklinik Tübingen -  
Eine Retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Claudia Eva Maria Schäfer

aus

Horb am Neckar

2010

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Claßen
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Hoffmann

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Einführung	5
1.2	Grundlagen des Endometriumkarzinoms	5
1.3	Diagnostik des Endometriumkarzinoms	6
1.4	Therapie des Endometriumkarzinoms	8
1.5	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	8
1.6	Fragestellung	9
<b>2</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	<b>11</b>
2.1	Patientengut	11
2.2	Überleben	11
2.3	Rezidive und Rezidivmuster	12
2.4	Erfassung der Nebenwirkungen	12
2.5	Erfassung der Bestrahlungsparameter	14
2.6	Erfassung von histologischen und operativen Parametern	15
2.7	Datenerhebung	15
2.8	Statistische Methoden	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1	Patienten	17
3.1.1	Patientencharakteristika	17
3.1.2	Operation und Staging	18
3.1.3	Bestrahlung	20
3.1.4	Risikoprofil der Patientinnen	22
3.2	Rezidivhäufigkeit	23
3.2.1	Rezidivanalyse nach Risikofaktoren und Bestrahlungsart	26
3.2.1.1	Rezidivanalyse anhand Alter	26
3.2.1.2	Rezidivanalyse anhand Tumorhistologie	27
3.2.1.3	Rezidivanalyse anhand Tumorgading	29
3.2.1.4	Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten	31
3.2.1.5	Rezidivanalyse bei G3-Tumoren anhand Bestrahlung	34
3.2.1.6	Rezidivanalyse anhand Bestrahlungsart	34
3.2.2	Häufigkeit der Lokalrezidive	37
3.2.3	Häufigkeit der Fernmetastasierung	37
3.2.4	Häufigkeit des kombinierten Rezidivs	38
3.3	Überleben	38
3.3.1	Überlebensanalyse nach Risikofaktoren	42
3.3.1.1	Überlebensanalyse anhand Alter	42
3.3.1.2	Überlebensanalyse anhand Tumorhistologie	43
3.3.1.3	Überlebensanalyse anhand Tumorgading	44
3.3.1.4	Überlebensanalyse anhand entfernter Lymphknoten	45
3.3.1.5	Überlebensanalyse bei G3-Tumoren anhand Bestrahlung	47
3.3.2	Zweite Betrachtungsweise des Überlebens	47
3.4	Nebenwirkungshäufigkeit	48
3.4.1	Akute Nebenwirkungen	48
3.4.1.1	Akute Nebenwirkungen des Darms	50
3.4.1.2	Akute Nebenwirkungen der Haut	51
3.4.1.3	Akute Nebenwirkungen der Blase	52
3.4.1.4	Abbruch der Bestrahlung infolge akuter Nebenwirkungen	53

3.4.2	Chronische Nebenwirkungen .....	54
3.4.2.1	Chronische Nebenwirkungen der Blase.....	56
3.4.2.2	Chronische Nebenwirkungen am Darm .....	58
3.4.2.3	Chronische Nebenwirkungen an der Haut .....	60
3.4.2.4	Betrachtung chron. Nebenwirkungen aus Patientensicht ....	62
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
4.1	Rezidivrate .....	64
4.2	Überleben .....	67
4.3	Nebenwirkungen .....	70
4.3.1	Akute Nebenwirkungen.....	70
4.3.2	Chronische Nebenwirkungen.....	72
4.4	Risikofaktoren .....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>77</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	77
6.2	Tabellenverzeichnis .....	78
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>85</b>
8.1	Fragebogen an die behandelnden Ärzte .....	85
8.2	Isodosenplan und Dosistabelle .....	87
8.2.1	Isodosenplan.....	87
8.2.2	Dosistabelle .....	89
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>92</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Das Endometriumkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Erkrankungen der Frau. Dabei nimmt die Zahl der Neuerkrankungen seit einigen Jahren geringfügig ab [16, 26]. Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 10000-11000 Frauen an einem Karzinom des Gebärmutterkörpers [16], weltweit gab es beispielsweise im Jahr 2000 188952 Erkrankungsfälle [16]. Mit einem Anteil von 5,7-6% liegt das Endometriumkarzinom hinter dem Mamma- und dem Kolonkarzinom an dritter Stelle in der Liste der häufigsten Tumorerkrankungen der Frau [16, 26]. Dabei wird es aber als prognostisch günstig angesehen, da es meist in einem relativ frühen Stadium diagnostiziert wird. So lässt sich erklären, dass das Endometriumkarzinom trotz der hohen Inzidenzrate bei den am häufigsten zum Tode führenden Krebsarten mit 3% an achter Stelle steht [26]. Umso mehr Bedeutung kommt der adjuvanten Strahlentherapie in den frühen Stadien zu, um Rezidiven vorzubeugen und die Heilungschancen zu erhöhen.

## 1.2 Grundlagen des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom ist der häufigste Tumor im weiblichen Genitaltrakt. Es tritt meist postmenopausal auf, also zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, so dass als Hauptsymptom die persistierende postmenopausale Blutung zu nennen ist, die in 75% der Fälle auftritt [36].

Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt, aber ein Ungleichgewicht zwischen Gestagenen und Östrogenen wird als pathogenetisch bedeutsam angesehen. Gesichert ist, dass ein hoher Östrogenspiegel die Zellen des Endometriums zu gesteigertem Wachstum anregt, während ein Gestagen-Zusatz vor der Entstehung eines Karzinoms schützt [16].

Weitere Risikofaktoren sind Kinderlosigkeit, frühe Menarche und späte Menopause, Diabetes, Adipositas, postmenopausale Einnahme von Tamoxifen und das polyzystische-Ovar-Syndrom [16].

In Bezug auf die Pathologie lässt sich das Endometriumkarzinom in verschiedene histologische Typen einteilen. Am häufigsten ist das endometrioides Adenokarzinom, das sich in über 75% der Fälle nachweisen lässt [49]. Andere Formen sind Adenoakanthome oder Adenokankroide, adenosquamöse und adenopapilläre Karzinome, klarzellige Karzinome, seröse Karzinome und undifferenzierte Karzinome. Weiterhin unterscheidet man in Abhängigkeit vom Ausmaß der Drüsenbildung gut differenzierte Karzinome (G1-Tumore) von teils glandulären, teils soliden Tumoren (G2-Karzinome) und von wenig differenzierten G3-Tumoren [49].

Prognostisch bedeutsame Faktoren des Gebärmutterkrebses sind Größe, Histologie, Grading und Infiltrationstiefe des Tumors, Lymphknotenmetastasen, Einbruch in Gefäße, Hormonrezeptorstatus, Alter und eine positive Peritonealzytologie [1, 6, 7, 10, 14, 19, 23, 33, 35, 37, 39, 42, 44]. Diese Parameter sollten im Hinblick auf die Notwendigkeit einer adjuvanten Bestrahlung beurteilt werden.

### 1.3 Diagnostik des Endometriumkarzinoms

Zunächst wird bei Verdacht auf ein Endometriumkarzinom ein Abstrich der Gebärmutter Schleimhaut gemacht, um nach der histologischen Aufarbeitung eventuelle Zellatypien feststellen zu können. Die Einteilung der erhaltenen Zellen wird nach Papanicolaou in die Stadien I bis V vorgenommen, wobei Stadium I dem regelrechten Zellbild entspricht und bei Stadium V viele eindeutige Tumorzellen zu sehen sind (siehe Tabelle 1).

PAP-Gruppe	Zellbild
0	Abstrich technisch unbrauchbar
I	regelrecht
II	Entzündungszeichen, metaplastische, degenerative oder regenerative Veränderungen
III	schwere entzündliche, atrophische oder degenerative Veränderungen
III D	leicht bis mittelgradige Dysplasie
IV a	schwere Dysplasie, zelluläre Atypie oder V.a. Carcinoma in situ
IV b	V.a. Mikrokarzinom
V	viele eindeutige Tumorzellen, V.a. invasives Karzinom

PAP nach Papanicolaou

**Tabelle 1:** Einteilung des Zellbilds nach Papanicolaou

Weiterhin kann mit der Hysteroskopie die Oberfläche der Gebärmutter besser eingesehen werden und bei Bedarf eine Biopsie aus verdächtigen Bezirken entnommen werden. Die Diagnosesicherung erfolgt über eine unter Narkose entnommene fraktionierte Abrasio.

Eine Möglichkeit der Diagnostik stellt auch die Ultraschalluntersuchung dar. Hier können die inneren Geschlechtsorgane mit Hilfe der Vaginalsonografie untersucht werden. Zusätzlich kann die Abdominalsonografie bei gesichertem Endometriumkarzinom dem Staging dienen, indem nach vergrößerten Lymphknoten oder Metastasen der inneren Organe gesucht wird.

Weitere Staging-Untersuchungen sind die Röntgenaufnahme des Thorax, um Lungenmetastasen auszuschließen und Herz und Lunge in Hinblick auf eine Operation zu beurteilen, und die Ganzkörper-Computertomografie bzw. – Kernspintomografie, wobei einerseits die Tumorausdehnung eine Rolle spielt und andererseits auf vergrößerte Lymphknoten und Metastasen geachtet wird. Sind diese Untersuchungen abgeschlossen, wird das Endometriumkarzinom in ein Stadium von 0 bis IV nach FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) eingeteilt (Tabelle 2) und entsprechend therapiert.

Stadium	Kriterien
0	Carcinoma in situ
I	begrenzt auf Corpus uteri
a	begrenzt auf Endometrium
b	innere Hälfte des Myometriums infiltriert
c	äußere Hälfte des Myometriums infiltriert
II	Zervixinfiltration
a	endozervikaler Drüsenbefall
b	Stromainvasion
III	lokale und/oder regionäre Ausbreitung
a	Serosabefall und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritoneallavage
b	Vaginalbefall
c	Metastasen in Becken- oder paraaortalen Lymphknoten
IV	
a	Infiltration von Blasen- oder Darmschleimhaut
c	Fernmetastasen

**Tabelle 2:** Einteilung des Korpuskarzinoms nach FIGO

## 1.4 Therapie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom wird stadienabhängig behandelt. Als Standard wird in den Stadien I-III zunächst die operative Entfernung des Uterus unter Mitnahme beider Adnexe, einer ausreichend großen Scheidenmanschette und der pelvinen, teilweise auch der paraaortalen (Sampling) Lymphknoten durchgeführt [36].

Die Indikation zur anschließenden adjuvanten Strahlentherapie wird ebenso uneinheitlich gestellt wie die Wahl des Bestrahlungsverfahrens. Die Bestrahlung kann perkutan oder als Afterloadingtherapie durchgeführt werden, wobei auch eine Kombination beider Verfahren zur Anwendung kommt.

Bei der perkutanen oder auch externen Radiatio werden genau definierte Felder von außen bestrahlt, wobei Linearbeschleuniger zur Anwendung kommen. Diese erzeugen sowohl Photonenstrahlen zur Behandlung tiefer gelegener Tumore als auch Elektronenstrahlen, die bei oberflächlichen Tumoren eingesetzt werden.

Im Gegensatz dazu wird bei der Afterloading- oder Nachladetherapie die Strahlenquelle (in der Regel Iridium<sup>192</sup>) in eine bestimmte Körperhöhle eingebracht, beim Endometriumkarzinom beispielsweise in die Gebärmutter oder Scheide. Dies hat den Vorteil, dass durch die geringe Reichweite im gewünschten Gebiet eine hohe Strahlendosis erzeugt wird, während das umliegende gesunde Gewebe geschont wird.

Im Stadium IV dagegen sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt. Eventuell kann eine Exenteration vorgenommen werden; im Vordergrund steht aber hierbei die primäre Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte mit Chemo- und Hormontherapie.

## 1.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Hierbei muss zwischen akuten und chronischen Bestrahlungsfolgen unterschieden werden.

Zu den akuten Nebenwirkungen zählen vor allem Reaktionen des Darms wie Durchfälle und mitunter Bauchschmerzen. Ebenfalls relativ häufig sind

Reizungen der Blase, die sich vor allem durch Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen äußern. An der Haut können sich Rötungen und Schuppungen zeigen. Diese Akutreaktionen sind jedoch überwiegend reversibel und mit Medikamenten gut behandelbar.

Mögliche Spätfolgen der Strahlentherapie sind Hyperpigmentierungen und Verhärtungen der Haut, chronische Diarrhoe, rezidivierende Entzündungen und Spasmen der Blase und sowohl Harn- als auch Stuhlinkontinenz. Seltene Nebenwirkungen, die operativ behandelt werden müssen, sind beispielsweise Stenosierung von Darmabschnitten oder Fistelbildung im bestrahlten Gebiet [22].

## 1.6 Fragestellung

Die adjuvante Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms ist in den Stadien I - III etabliert. Insbesondere im Stadium I ist jedoch nicht abschließend geklärt, welche Bestrahlungsart angewendet werden soll bzw. welche Untergruppen von einer Bestrahlung profitieren. Einerseits muss hierbei die verbesserte lokale Tumorkontrolle berücksichtigt werden [1, 8, 11, 15, 20, 27, 29], andererseits müssen aber auch eventuelle Nebenwirkungen der Bestrahlung für eine Therapieentscheidung in Betracht gezogen werden.

Manche Autoren vertreten die Meinung, dass im Stadium I generell auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann [5, 48]. Dies kann damit begründet werden, dass durch die Radiatio zwar eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht wird, dass aber die Überlebenschancen nicht steigt [5, 11, 43, 48].

Allerdings kommt durch den Verzicht auf eine adjuvante Bestrahlung eine erhöhte Morbidität zustande [25; 34; 40; 41].

Viele Autoren sehen die postoperative Strahlentherapie nur bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko indiziert. So fordern sowohl Aalders et al. als auch Jolly et al. im Stadium I generell eine adjuvante Afterloading-Bestrahlung und zusätzlich eine perkutane Strahlentherapie bei G3-Tumoren mit einer Myometriuminvasion über 50% [1, 27]. Micke et al. erwägen die zusätzliche externe Radiatio ebenfalls ab dem Stadium Ic, allerdings auch bei G1- und G2-Tumoren [36].

Kucera hat dazu einen Risikoscore entwickelt, anhand dessen Punkte für Stadium, Grading, Histologie, Infiltrationstiefe und Einbruch in Lymphgefäße vergeben werden. Erreicht der jeweilige Patient weniger als 3 Punkte, muss er nicht adjuvant bestrahlt werden; liegt die Punktzahl bei 3 oder 4, wird die Brachytherapie eingesetzt. Bei über 4 Punkten wird die Afterloadingtherapie mit externer Bestrahlung kombiniert [30, 31].

Hänsgen et al. plädieren für eine generelle Bestrahlung im Stadium I [21]. Dies wird jedoch von zahlreichen anderen Autoren abgelehnt, da die erhöhte Morbidität durch Bestrahlungsfolgen für die Therapieentscheidung in Betracht gezogen werden muss [5, 12, 48].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Hinblick auf Gesamtüberleben, Rezidivwahrscheinlichkeit und Nebenwirkungen der adjuvanten Strahlentherapie im Stadium Ic das Patientengut der Universitätsklinik Tübingen zu analysieren, um die bisherige Behandlung dieser Patientinnen im Rahmen der Ergebnisse anderer Autoren beurteilen zu können.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Patientengut**

Für unsere Studie erfassten wir anhand der Aufzeichnungen der Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen und des Tübinger Tumorzentrums alle Frauen, die von 1990 bis 2004 in der Klinik für Strahlentherapie aufgrund eines Endometriumkarzinoms bestrahlt wurden. Dazu wurde die Datenbank des Tumorzentrums nach der Diagnose „Korpuskarzinom“ und „Stadium 1“ durchsucht sowie eine Stichwortsuche im elektronischen Arztbriefverzeichnis der Radioonkologie nach gleichlautenden Stichworten durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren daraufhin die Tumorstadien T1a und T1b sowie alle weiter als T1c fortgeschrittenen Stadien. Ebenso wurden Patientinnen mit Lymphknotenmetastasierung oder Fernmetastasierung des Karzinoms aus der Studie ausgeklammert. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Frauen, die eine primäre Strahlentherapie erhielten oder die aufgrund eines Rezidivs bestrahlt wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren gleichzeitig bestehende andere Tumorerkrankungen und reine Sarkome der Gebärmutter. Konnten die erforderlichen Informationen nicht erhoben werden, wurden die betroffenen Frauen ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **2.2 Überleben**

Die Überlebenszeit berechneten wir vom Zeitpunkt der Operation bis zum Versterben bzw. bis zur letzten dokumentierten Nachsorge.

Hierbei unterschieden wir zwischen der Gesamtüberlebensrate und der tumorspezifischen Überlebensrate; bei letzterer wurden zur Berechnung nur Patientinnen berücksichtigt, die an ihrer Tumorerkrankung verstarben.

## 2.3 Rezidive und Rezidivmuster

Zur Erfassung des Intervalls bis zum Auftreten eines Rezidivs wurde analog zur Berechnung der Überlebenszeiten ab dem Operationszeitpunkt gerechnet, da die unterschiedlichen Bestrahlungsarten zum Teil erheblich in der Dauer variierten.

Zusätzlich fassten wir die verschiedenen Rezidivmuster in lokale und systemische Rezidive zusammen. Die lokalen Rezidive wurden wiederum in vaginale und pelvine Rückfälle unterteilt; die systemischen Rezidive konnten in Metastasierung von paraaortal aus und Fernmetastasierung eingeteilt werden.

## 2.4 Erfassung der Nebenwirkungen

Um die Nebenwirkungen möglichst einheitlich zu erfassen und messbar zu machen, teilten wir die erfassten Bestrahlungsnebenwirkungen anhand des CTC-Scores (common toxicity criteria des National Cancer Institute von 1988, Version 3.0) ein, wobei Grad 0 „keine Nebenwirkungen der Bestrahlung“ bedeutet und mit Grad 5 „Tod infolge Bestrahlung“ beschrieben wird. Diesen CTC-Score wandten wir jeweils auf die gängigsten Nebenwirkungen an, d.h. auf Bestrahlungsfolgen an Haut, Darm und Blase. Die genaue Einteilung findet sich in Tabelle 3.

Akute Nebenwirkungen wurden der Nachsorgedokumentation in den Krankenakten entnommen.

Als akute Nebenwirkungen definierten wir Reaktionen, die während der RT und innerhalb der ersten 90 Tage nach Abschluss der RT auftraten.

Nebenwirkungen, die nach mehr als 90 Tagen nach Abschluss der RT auftraten und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge persistierten, wurden als chronische Bestrahlungsfolgen gewertet. Diese wurden in die Gruppen „leicht“ bzw. „schwer“ eingeteilt; hierbei stuften wir Nebenwirkungen vom Grad 1 und 2 als „leicht“ ein und vom Grad 3 und 4 als „schwer“.

Ereignis	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Dermatitis</b>	schwaches Erythem oder trockene Schuppung	mäßig-starkes Erythem; fleckig-feuchte Schuppung, meist auf Hautfalten begrenzt; mäßiges Ödem	feuchte, nicht begrenzte Schuppung; Bluten nach Bagatelltraumen oder Abschürfung	Hautnekrosen oder Ulzeration der gesamten Dermis; spontanes Bluten	Tod
<b>Hyperpigmentation</b>	leicht oder lokalisiert	ausgeprägt oder generalisiert	-	-	-
<b>Verhärtung/ Fibrose</b>	vermehrte Dichte bei Palpation	mäßige Beeinträchtigung der Funktion (kein Einfluss auf ADL); ausgeprägte Dichtevermehrung und Derbheit bei Palpation	Dysfunktion mit Auswirkung auf ADL; sehr ausgeprägte Dichte, Retraktion oder Fixierung	-	-
<b>Teleangiektasien</b>	wenige	mäßig viele	viele, konfluierend	-	-
<b>Diarrhoe</b>	<4 Stühle/d; geringer Anstieg des Stoma-Outputs	4-6 Stühle/d; Flüssigkeitsindik. <24h; mäßiger Anstieg des Stoma-Outputs; kein Einfluss auf ADL	>7 Stühle/d; Inkontinenz; Flüssigkeit >24h; Hospitalisierung; schwerer Anstieg des Stoma-Outputs; Einfluss auf ADL	lebensbedrohende Konsequenzen	Tod
<b>Blasenspasmen</b>	symptomatisch; keine Intervention erforderlich	symptomatisch; Spasmolytika indiziert	Narkotika indiziert	operative Intervention erforderlich	-
<b>Zystitis</b>	asymptomatisch	mit Dysurie; makroskop. Hämaturie	Transfusion; Schmerzmedikation; Blasenirrigation indiziert	heftiges Bluten; nicht-elektive Intervention	Tod
<b>Inkontinenz</b>	gelegentlich; keine Windeln	spontan; Windeln indiziert	Einfluss auf ADL; Intervention indiziert	operative Intervention indiziert	-

ADL activities of daily living

**Tabelle 3:** Bestrahlungsnebenwirkungen nach CTC-Einteilung

Nebenwirkungen an der Haut wurden lediglich bei Patientinnen erfasst, die mittels externer Bestrahlung oder einer Kombination aus perkutaner und Brachytherapie behandelt worden waren.

Um auch die möglichen chronischen Nebenwirkungen zu erfassen, wurde der CTC-Score in Form eines Fragebogens an die betreuenden Gynäkologen und – falls erforderlich – an die Hausärzte geschickt. Der Fragebogen findet sich im Anhang.

## 2.5 Erfassung der Bestrahlungsparameter

Für die Charakterisierung der perkutanen Bestrahlung entnahmen wir den Akten folgende Parameter: Anzahl der Bestrahlungsfelder, Einzel- und Gesamtdosis, Zeitraum der Bestrahlung und zeitlichen Abstand der Strahlentherapie zur Operation.

Bei der vaginalen Bestrahlung mussten drei verschiedene Verfahren unterschieden werden:

Bis zum 03.02.1993 erhielten die Patientinnen in drei wöchentlichen Terminen je 7 Gy, dosiert auf die Applikatoroberfläche. Bei diesem Verfahren wurde die Iridium-Quelle durch eine rotierende Scheibe bewegt, so dass die Dosisverteilung von Form und Durchmesser dieser Scheibe abhängig war. Somit wurden Strahlendosis, Fraktionsanzahl, Applikationsdurchmesser, Fahrweg, Kurvenscheibe, Isodosenkurve, Applikatorart, Olive, Amplitude und Zeit erfasst und für jede Kombination ein Standardisodosenplan erstellt. Als Beispiel für die Berechnung der Dosis in 5mm Gewebetiefe entsprechend der heutigen Praxis sind im Anhang der Isodosenplan für die Isodosenkombination 3 und die berechnete Dosisstabelle für die Olive „P02“ dargestellt.

Bis zum 06.03.1996 folgte eine Übergangsphase, in der mit einer schrittbewegten Quelle ebenfalls auf die Oberfläche dosiert wurde. Hierbei erfassten wir Fraktionsanzahl, Applikationsdurchmesser, Fahrweg, Applikatortyp und Dosis. Aus dem Quellenfahrweg konnte die Dosis in 5mm Tiefe ermittelt werden, so dass bei drei Terminen je zwischen 4,7 und 5,1 Gy mit einer resultierenden Gesamtdosis von 14,1 bis 15,3 Gy verabreicht wurden.

In fünf Fällen wurde dieses Verfahren mit dem vorher beschriebenen kombiniert.

Bei dem neuen, bis heute angewandten Verfahren wird eine Iridium-Quelle in den Applikator eingeführt und anschließend in Schritten von minimal 5mm zurückgezogen. Somit determinieren die jeweilige Verweildauer und die Anzahl der Haltepunkte die Dosisverteilung. Mit diesem Verfahren wird in ebenfalls drei wöchentlichen Sitzungen mit einer Einzeldosis von 5 Gy Tiefe bis zu einer Gesamtdosis von 15 Gy bestrahlt. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Verfahren wird jetzt auf eine Schleimhauttiefe von 5 mm dosiert.

## 2.6 Erfassung von histologischen und operativen Parametern

Die histologische Einteilung der Tumore wurde den pathologischen Berichten entnommen; falls diese nicht vorlagen, wurden die Angaben aus Operationsberichten und Arztbriefen übernommen.

In Bezug auf die Operationen wurden dem jeweiligen Operationsbericht folgende Angaben entnommen: Operationsdatum, -art und -zugang, Durchführung und Befund einer Peritonealzytologie, Anzahl und Befund entfernter Lymphknoten und Länge einer gegebenenfalls entfernten Scheidenmanschette.

Die Studienpopulation wurde in Bezug auf die Histologie in zwei Untergruppen eingeteilt. In der ersten befanden sich ausschließlich Patientinnen mit Adenokarzinom, der zweiten Gruppe wurden alle Frauen mit ungünstiger Tumorhistologie zugeteilt. Als ungünstig wurden folgende Histologien angesehen: serös-papillär, klarzellig, Mischhistologien mit sarkomatöser Komponente (Karzinosarkom), adenopapillär, adenokankroid und adenosquamös.

## 2.7 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten der Klinik für Radioonkologie und der darin enthaltenen Nachsorgedokumentation erhoben und mittels Microsoft Excel in einer Datenbank erfasst. Die Nachsorge erfolgte

sowohl in der klinikeigenen Nachsorgeambulanz als auch bei niedergelassenen Gynäkologen und Hausärzten, die wir in den Fällen, in denen die letzte Information über die Patientin aus dem Zeitraum vor dem 30.06.2004 stammte, zur Vervollständigung der Daten anschrrieben. Die Sterbedaten erhielten wir vom Tumorzentrum, das eine Abfrage bei den Standesämtern durchführte, und den angeschriebenen Gynäkologen; die Todesursachen wurden von den behandelnden Ärzten erfragt, soweit sie nicht bereits aus den Krankenakten hervorgingen.

Wurden von den angeschriebenen Ärzten im Fragebogen die Daten nicht vollständig angegeben, sondern nur Monat und Jahreszahl, wurde jeweils der Erste des Monats in der Auswertung berücksichtigt; nannten die Befragten nur die Jahreszahl, wurde diese Angabe nicht in die Auswertung mit einbezogen. Konnten die Todesdaten nicht genau erfasst werden, wurde die jeweilige Patientin zum letzten Nachsorgedatum zensiert.

Bei unbekanntem Todesursachen werteten wir den Todesfall als nicht tumorbedingt, wenn kein Rezidiv oder lediglich ein minderschweres Rezidiv aufgetreten war oder die Patientin unter multiplen Begleiterkrankungen litt. Ebenso wurden Todesfälle als nicht tumorbedingt gewertet, wenn die Patientinnen an anderen Tumoren erkrankt waren. Um die Rate der tumorbedingten Todesfälle nicht zu unterschätzen, wurden diese in einer zusätzlichen Analyse als tumorbedingt gewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen.

## 2.8 Statistische Methoden

Sämtliche statistische Analysen wurden mit dem Programm Statistica<sup>®</sup> für Windows durchgeführt, wobei die Daten mittels deskriptiver statistischer Analysen ausgewertet wurden.

Die Rezidivraten und Überlebenskurven wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt [28]; Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurden mit dem Logrank-Test analysiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Von 1990 bis 2004 wurden in der Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen 793 Frauen aufgrund eines Endometriumkarzinoms bestrahlt. In dieser Gruppe wiesen 375 Patientinnen ein T1a- oder T1b-Stadium auf, in 198 Fällen ging der Tumor über das T1c-Stadium hinaus. Acht Frauen wurden aufgrund einer Lymphknotenmetastasierung und sieben Frauen aufgrund einer Fernmetastasierung des Karzinoms ausgeschlossen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden sechs Patientinnen, die eine primäre Strahlentherapie erhielten sowie 13 Frauen, die aufgrund eines Rezidivs bestrahlt wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren gleichzeitig bestehende andere Tumorerkrankungen und reine Sarkome der Gebärmutter; diese trafen auf eine bzw. zwei weitere Patientinnen zu. Bei vier Frauen konnten die erforderlichen Informationen nicht erhoben werden.

Somit eigneten sich 179 Patientinnen für unsere Studie, die am Endometriumkarzinom im Stadium Ic erkrankt waren und im oben genannten Zeitraum in unserer Klinik postoperativ bestrahlt wurden. Der Altersmedian lag bei 68 Jahren, die jüngste Patientin war 33, die älteste 91 Jahre alt. 65,36% der Frauen waren 65 Jahre oder älter.

Im Median wurden die Patientinnen 42,77 Monate nachbeobachtet, im Einzelnen lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 1,9 und 181,6 Monaten.

#### **3.1.1 Patientencharakteristika**

Histologisch wies die Mehrzahl der Patientinnen ein Adenokarzinom auf (138 bzw. 77,09%), acht Patientinnen (4,47%) hatten ein adenosquamöses Karzinom, bei sieben Frauen (3,91%) wurde ein adenopapilläres Karzinom gefunden, und 16 Patientinnen (8,94%) wiesen ein Adenokankroid auf. Neun Patientinnen hatten ein Karzinosarkom (5,03%). Eine dieser Patientinnen hatte ein kombiniertes Adenokarzinom und Karzinosarkom, wird aber im Folgenden aufgrund der schlechteren Prognose in der Gruppe der Karzinosarkome aufgeführt.

Eine Patientin wies ein klarzelliges Karzinom auf (0,56%). Somit beläuft sich die Anzahl der Frauen mit prognostisch ungünstiger Histologie auf 41 (22,91%). Nach dem histopathologischen Malignitätsgrad („Grading“) aufgeschlüsselt hatten 22 Patientinnen (12,29%) einen G1-Tumor, 130 Patientinnen (72,63%) einen G2-Tumor und 27 Patientinnen (15,08%) einen G3-Tumor. Bei 13 Frauen ließ sich der Malignitätsgrad nicht eindeutig bestimmen, so dass diese im Folgenden dem jeweils prognostisch schlechteren Grading zugerechnet werden.

61 Patientinnen (34,08%) wiesen eine oder mehrere Komponenten des metabolischen Syndroms auf, d.h. 41 Patientinnen hatten einen manifesten Hypertonus, 14 Frauen waren adipös, und 23 Patientinnen hatten Diabetes mellitus Typ 2 (22,91%, 7,82% und 12,85% der Untersuchten). Weiterhin hatten 13 Patientinnen in der Vorgeschichte bereits Karzinome anderer Art, davon am häufigsten das Mammakarzinom bei acht Patientinnen (4,47%). Vier Frauen hatten anamnestisch Tumore der Haut (2,23%), und bei einer Patientin war ein Blasenkarzinom in der Vorgeschichte bekannt (0,56%).

### **3.1.2 Operation und Staging**

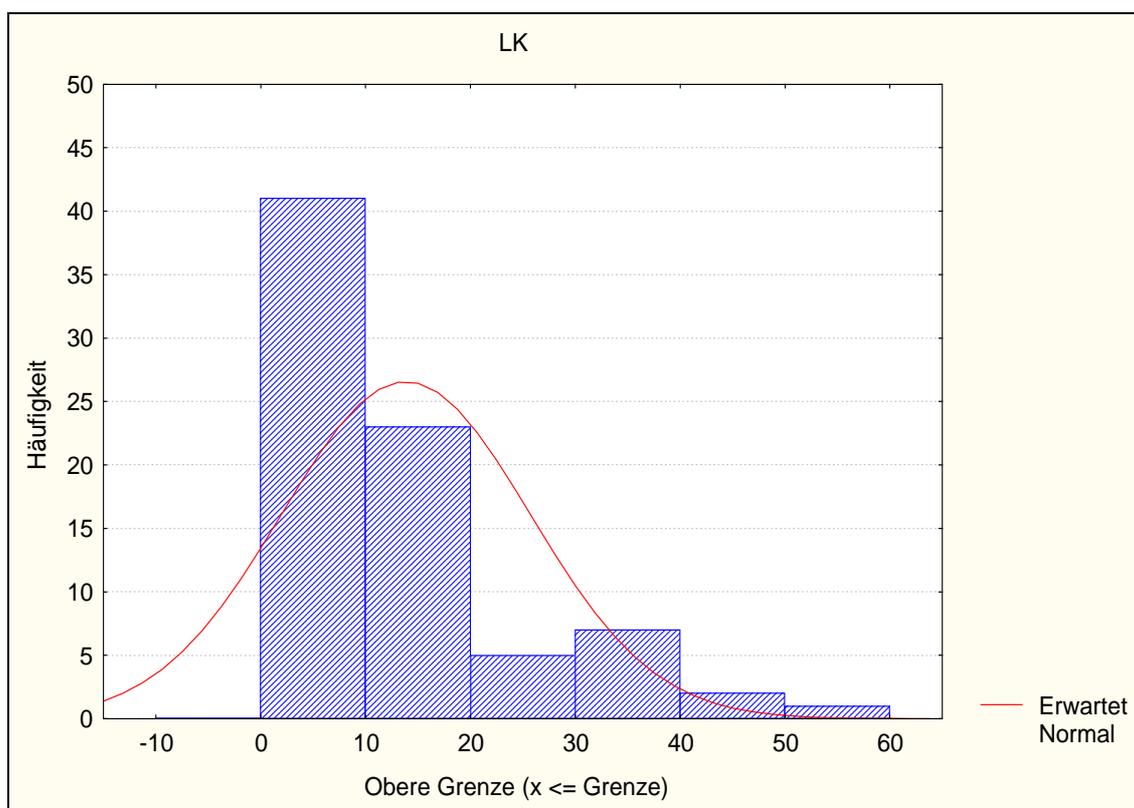
Bei 177 Patientinnen wurde eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie durchgeführt, wobei die Adnexe bei vier Patientinnen bis zu zwei Monate postoperativ nach histologischer Diagnose des Endometriumkarzinoms entfernt wurden. Eine Patientin erhielt eine rechtsseitige Adnexektomie und Omentektomie bei Z.n. Tubargravidität links. Bei einer Patientin wurden die Adnexe nicht entnommen.

In 3,35% der Fälle wurde die Operation vaginal durchgeführt, 173 Frauen erhielten eine abdominale Operation (96,65%).

Eine Peritonealzytologie wurde bei 93 Patientinnen entnommen (51,96%), wobei sich in einer Probe fraglich maligne Zellen befanden, und bei einer anderen Probe der Verdacht auf PapV-Zellen bestand.

Ergänzt wurde die Operation bei 79 Patientinnen (44,13%) durch pelvines Lymphknotensampling. Hierbei wurden zwischen einem und 52 Lymphknoten

entfernt, der Median lag bei 10 Lymphknoten. Teilt man nun die Patientinnen nach der Anzahl der entfernten Lymphknoten in drei Gruppen ein, ergibt sich folgendes: Bei 100 Frauen wurden keine Lymphknoten entnommen (55,87%), bei 41 Patientinnen wurden zwischen einem und zehn Lymphknoten entfernt (22,91%), und bei 38 Frauen waren es mehr als zehn Lymphknoten (21,23%). Ein paraaortales Lymphknotensampling erfolgte bei keiner Patientin. Ein Histogramm für die Zahl der entfernten Lymphknoten findet sich in Abbildung 1.



Häufigkeit      Anzahl der Patienten  
 Skalierung      Anzahl der entfernten Lymphknoten

**Abbildung 1:** Histogramm der entfernten Lymphknoten (LK)

In 116 Fällen wurde im Pathologiebericht eine entnommene Scheidenmanschette dokumentiert (64,8%), die Länge betrug dabei zwischen 3 und 30 Millimetern.

Postoperative Komplikationen waren bei 24,58% der Patientinnen (44) aufgeführt, wobei diese sowohl leichtere Komplikationen wie subfebrile Temperaturen beinhalteten als auch schwerere Komplikationen wie

Pneumonien. Die Aufteilung auf die häufigsten Komplikationen findet sich in Tabelle 4.

Komplikation	Anzahl	Anteil in %
HWI	14	7,82
Anämie	7	3,91
Temperaturanstieg	4	2,23
Ileussyptomatik	3	1,68
Wundinfektion	4	2,23
Thrombosen	3	1,68

HWI Harnwegsinfekt

**Tabelle 4:** Komplikationen nach Operation

Das perioperative Staging bestand bei 147 Patientinnen (82,12%) in einem Ultraschall des Abdomens, bei 170 Patientinnen (94,97%) in einer Röntgenaufnahme des Thorax und bei 128 Patientinnen (71,51%) in einer Computertomografie des Abdomens. Eine Patientin erhielt keine der oben genannten Stagingmaßnahmen. Bei sechs Frauen wurde kein Staging des Abdomens - Sonografie oder Computertomografie – durchgeführt.

### **3.1.3 Bestrahlung**

Von den 179 Patientinnen erhielten 46 (25,7%) eine alleinige postoperative Brachytherapie, 80 (44,69%) eine fraktionierte perkutane Beckenbestrahlung, und 52 (29,05%) Frauen wurden sowohl vaginal als auch perkutan bestrahlt. Bei einer Patientin wurde auf die geplante adjuvante Bestrahlung aufgrund der häuslichen Situation verzichtet. Bei acht Patientinnen wurde die Bestrahlung abgebrochen. Gründe hierfür waren eine Thrombose, schwere Diarrhoe, Hyperthyreose und zusätzlich Verdacht auf Abszessbildung, und in einem Fall eine postoperativ entstandene und unter Bestrahlung rezidivierende Rektum-Vaginal-Fistel. Zwei dieser Patientinnen verweigerten die weitere Bestrahlung wegen Unterleibsschmerzen bzw. Brennen in der Scheide.

54,75% der Patientinnen erhielten eine adjuvante Afterloadingbestrahlung, wobei ab 27.03.1996 ein neues Verfahren eingesetzt wurde. Bis zum 03.02.1993 erhielten die Patientinnen in drei wöchentlichen Terminen je 7 Gy, dosiert auf die Applikatoroberfläche. Der heutigen Praxis entsprechend, wobei

die angestrebte Dosis in 5mm Tiefe erreicht wird, kamen mit diesem Verfahren in 5mm Tiefe 4,56 Gy zustande, so dass insgesamt bis zum 03.02.1993 21 Gy (entsprechend 13,68 Gy in 5mm Tiefe) auf drei Sitzungen verteilt verabreicht wurden. In drei Fällen konnte die Dosis in 5mm Tiefe aufgrund unterschiedlicher Angaben nicht mehr errechnet werden.

Dann folgte vom 17.02.1993 bis zum 06.03.1996 eine Übergangsphase, in der ebenfalls auf die Oberfläche dosiert wurde und so bei drei Terminen je zwischen 4,7 und 5,1 Gy mit einer resultierenden Gesamtdosis von 14,1 bis 15,3 Gy verabreicht wurden. In fünf Fällen wurde dieses Verfahren mit dem vorherigen kombiniert.

Mit dem neuen, bis heute angewandten Verfahren wird in ebenfalls drei wöchentlichen Sitzungen mit einer Einzeldosis von 5 Gy in 5mm Tiefe bis zu einer Gesamtdosis von 15 Gy bestrahlt.

Insgesamt wurde somit in 5mm Tiefe eine Dosis zwischen 4,5 und 5,1 Gy erreicht mit einem Median von 4,9 Gy. Die Gesamtdosis variierte zwischen 5 und 15,3 Gy, im Median betrug sie 14,7 Gy.

Die Brachytherapie dauerte zwischen einem und 35 Tagen, wobei 75% der im Afterloadingverfahren bestrahlten Patientinnen über 14 Tage behandelt wurden.

73,74% der Patientinnen wurden perkutan bestrahlt. Dabei wurde in der Mehrzahl der Fälle die 4-Felder-Technik angewandt (90,91%, d.h. 120 Patientinnen), in neun Fällen kam eine 2-Felder-Technik zum Einsatz (6,82%) und in drei Fällen eine 3-Felder-Technik (2,27%). Hierbei wurden 69 Frauen 1,8 Gy pro Fraktion verabreicht (52,27%), 63 Patientinnen erhielten eine Einzeldosis von 2 Gy (47,73%). Die Gesamtdosis variierte von 3,6 bis 59,4 Gy, wobei die meisten Frauen mit insgesamt 50 Gy (46,21%) oder 50,4 Gy (40,91%) bestrahlt wurden. Bei 9,01% betrug die Gesamtdosis 45 Gy. Die mediane Gesamtdosis im Beckenfeld lag bei 50 Gy.

Die perkutane Strahlentherapie dauerte zwischen einem und 51 Tagen, am häufigsten wurden die Frauen zwischen 37 und 43 Tagen behandelt (71%). Der Median lag bei 40 Tagen.

Die Dauer zwischen Operation und Bestrahlung betrug bei perkutaner Radiatio zwischen 0,8 und 6,13 Monaten mit einem Median von 1,8 Monaten, bei der Afterloading-Therapie lag sie zwischen 0,7 und 4,5 Monaten, d.h im Median 1,73 Monate.

### 3.1.4 Risikoprofil der Patientinnen

Um das Risikoprofil unserer Patientinnen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls besser einschätzen zu können, teilten wir sie anhand des Risikoscores nach Kucera ein. Die Aufteilung auf die verschiedenen Punktzahlen findet sich in Tabelle 5.

Kucera-Score	absolut	Anteil in %
5	21	11,73
6	104	58,1
7	13	7,26
9	1	0,56
10	26	14,53
11	14	7,82

**Tabelle 5:** Einteilung nach Kucera

Zusätzlich werteten wir die Daten im Hinblick auf die Risikoverteilung in den verschiedenen Bestrahlungsarten aus; diese Analyse ist in Tabelle 6 dargestellt.

Risikofaktoren	AL (n=46)			Perkutan (n=80)			Kombiniert (n=52)		
	absolut	%RT	%RF	absolut	%RT	%RF	absolut	%RT	%RF
ungünstige Histologie	7	15,22	17,07	23	28,75	56,10	10	19,23	24,39
G3	5	10,87	18,52	13	16,25	48,15	9	17,31	33,33
Alter über 65 Jahre	34	73,91	29,06	46	57,50	39,32	36	69,23	30,77
Kucera-Score über 9	7	15,22	17,50	22	27,50	55,00	10	19,23	25,00
LK-Dissektion	29	63,04	36,71	38	47,50	48,10	11	21,15	13,92

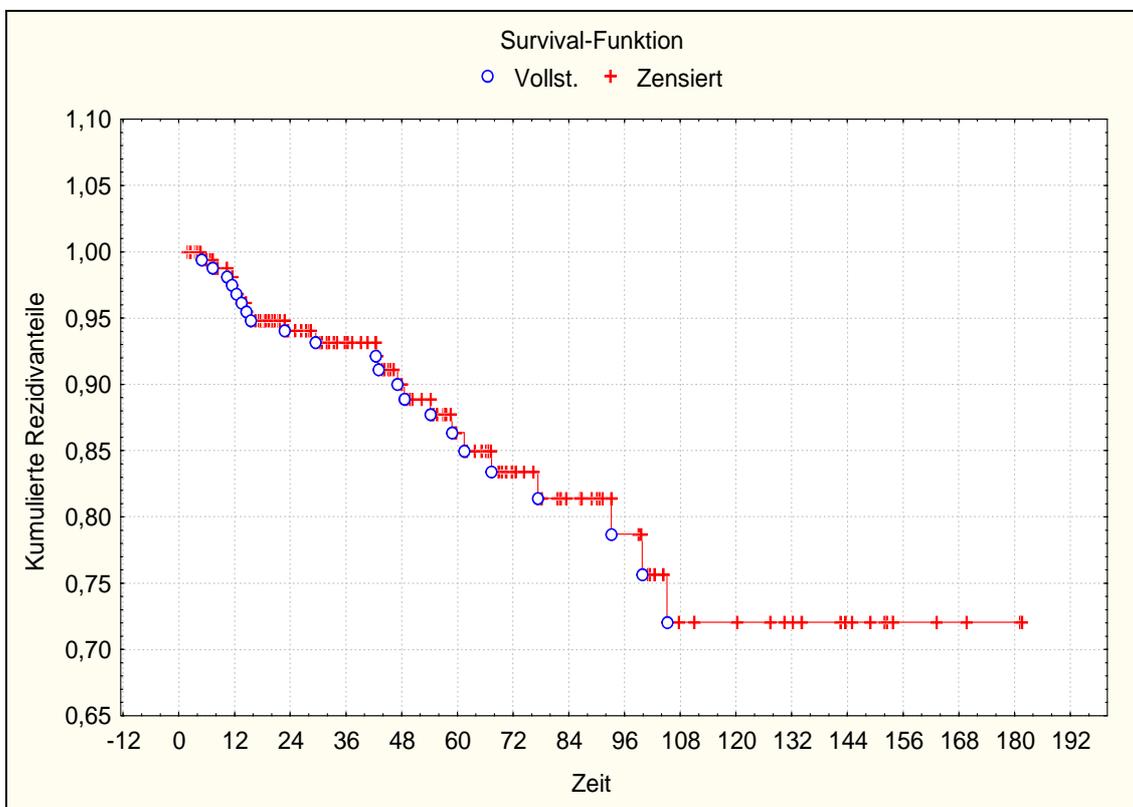
AL Afterloading  
 %RT prozentualer Anteil an der Bestrahlungsgruppe  
 %RF prozentualer Anteil an der Risikogruppe  
 G3 Grading 3  
 LK Lymphknoten

**Tabelle 6:** Risikoverteilung in den Bestrahlungsgruppen

### 3.2 Rezidivhäufigkeit

Insgesamt kam es bei 22 Patientinnen zum Rezidiv (12,29%). Davon rezidierte die Erkrankung bei zwei Frauen lokal und bei 17 Frauen systemisch (1,12% bzw. 9,5%). In 1,68% der Fälle, d.h. bei drei Patientinnen, trat die erneute Erkrankung sowohl lokal als auch systemisch auf.

Bei einer Patientin mit einem Rückfall fand sich in der Vorgeschichte ein Mamma-Karzinom; aufgrund der Manifestation des Rezidivs in der Vagina, den Beckenlymphknoten und als Fernmetastasen wurde dieses Rezidiv als Folge des Korpuskarzinoms angesehen. Zwei Patientinnen mit Karzinosarkom sind systemisch rezidiert.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten

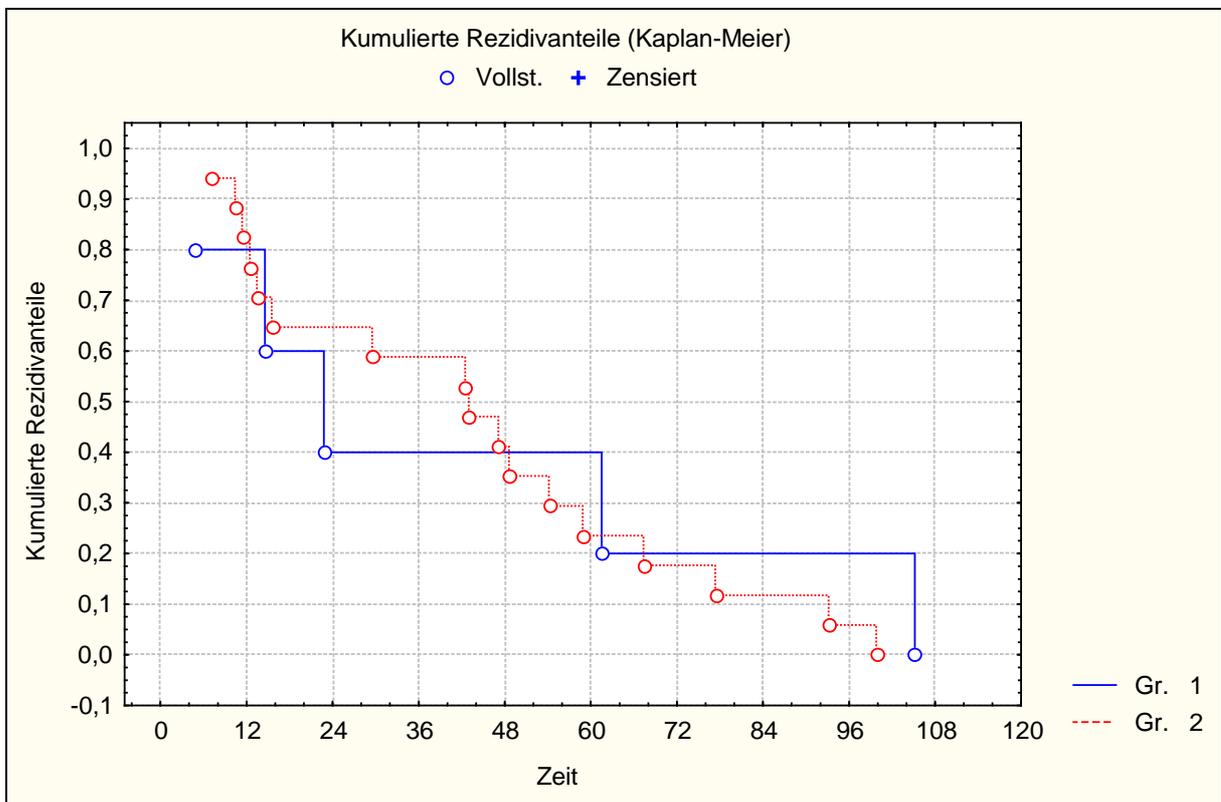
**Abbildung 2:** Gesamtrezidivanalyse (Krankheitsfreies Überleben)

Eine grafische Darstellung der Gesamtrezidivanalyse nach Kaplan-Meier findet sich in Abbildung 2. Die Rezidivfreiheit beträgt nach 48 Monaten 90,02% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 89,62 - 90,41%.

Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit liegt bei 86,36% (95%-Konfidenzintervall 85,87 – 86,85%).

Die Dauer zwischen Operation und Rezidivzeitpunkt betrug im Median 16,47 Monate (zwischen 2,2 und 79,67 Monaten).

Die folgende Abbildung 3 zeigt den Vergleich der Rezidivanalysen nach Kaplan-Meier von lokalen und lokal-systemischen Rückfällen einerseits und nur systemischen Rezidiven andererseits. Der p-Wert (log-rank Test) hierzu beträgt 0,58.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung Zeit in Monaten
- Gruppe 1 lokale und lokal-systemische Rezidive
- Gruppe 2 systemische Rezidive

**Abbildung 3:** Auftreten der Rezidive in Abhängigkeit der Lokalisation

Der Median der Dauer zwischen Operation und Rezidivzeitpunkt liegt für die Gruppe mit systemischem Rückfall bei 16,64 Monaten und für die Gruppe mit lokalem bzw. kombiniertem Rezidiv bei 15,87 Monaten.

Die pelvine Tumorkontrolle nach 5 Jahren liegt bei 96,3%.

Die genaue Aufteilung der Rezidive auf Lokalisation und Bestrahlungsarten lässt sich Tabelle 7 entnehmen.

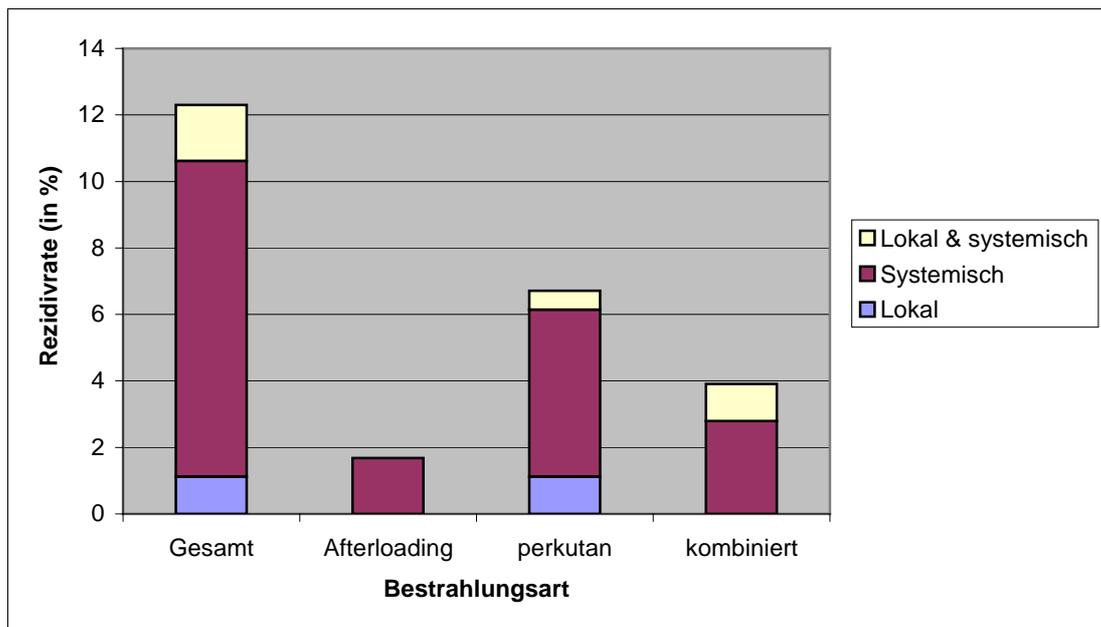
	Gesamt		Afterloading (n=46)		Perkutan (n=80)		Kombiniert (n=52)	
<b>Rezidivhäufigkeit</b>	<b>22</b>	<b>12,29%</b>	<b>3</b>	<b>6,52%</b>	<b>12</b>	<b>15,00%</b>	<b>7</b>	<b>13,46%</b>
<b>Lokal</b>	<b>2</b>	<b>1,12%</b>	--	--	<b>2</b>	<b>2,50%</b>	--	--
<i>vaginal</i>	1	0,56%	--	--	1	1,25%	--	--
<i>komb-lokal</i>	1	0,56%	--	--	1	1,25%	--	--
<b>Systemisch</b>	<b>17</b>	<b>9,50%</b>	<b>3</b>	<b>6,52%</b>	<b>9</b>	<b>11,25%</b>	<b>5</b>	<b>9,62%</b>
<i>paraaortal</i>	3	1,68%	--	--	1	1,25%	2	3,85%
<i>Fernmetastasen</i>	7	3,91%	--	--	6	7,50%	1	1,92%
<i>komb-systemisch</i>	7	3,91%	3	6,52%	2	2,50%	2	3,85%
<b>Lokal &amp; systemisch</b>	<b>3</b>	<b>1,68%</b>	--	--	<b>1</b>	<b>1,25%</b>	<b>2</b>	<b>3,85%</b>
<i>vaginal &amp; komb-systemisch</i>	1	0,56%	--	--	--	--	1	1,92%
<i>pelvin &amp; paraaortal</i>	1	0,56%	--	--	1	1,25%	--	--
<i>komb-lokal &amp; komb-system.</i>	1	0,56%	--	--	--	--	1	1,92%

komb-lokal                    Vaginales und pelvines Rezidiv  
komb-systemisch            paraaortales und fernmetastasiertes Rezidiv  
Werteangaben                Absolutwerte | Prozent der Probanden des jeweiligen Behandlungsarms

**Tabelle 7:** Rezidivrate

In der Gruppe der perkutan bestrahlten Frauen erlitten 12 ein Rezidiv (15%), bei den kombiniert therapierten Patientinnen trat in sieben Fällen (13,46%) ein Rezidiv auf und bei den mittels Afterloading-Verfahren bestrahlten Frauen in drei Fällen (6,52%).

Eine grafische Darstellung der Rezidivhäufigkeit findet sich nach Bestrahlungsverfahren und Rezidivformen geordnet in Abbildung 4.



AL Afterloading  
 Werteangaben in Prozent der Probanden pro Therapiegruppe

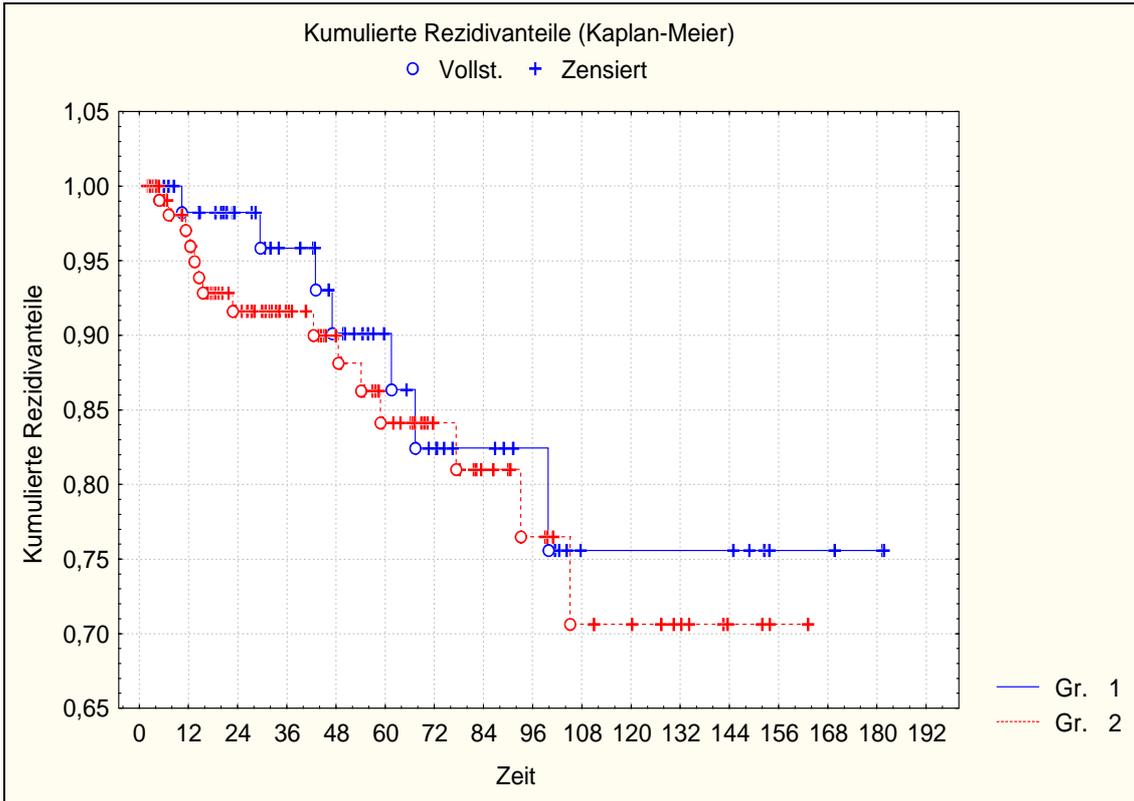
**Abbildung 4:** Rezidivhäufigkeit

### 3.2.1 Rezidivanalyse nach Risikofaktoren und Bestrahlungsart

Um das Risikoprofil der Patientinnen besser abschätzen zu können, haben wir im Folgenden die Rückfallrate nach unterschiedlichen Risikofaktoren analysiert. Zu diesen gehören das Alter der Patientinnen, Histologie und Grading des Tumors sowie die Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten und die Art der Bestrahlung.

#### 3.2.1.1 Rezidivanalyse anhand Alter

Wir teilten die Studienpopulation anhand des Alters in zwei Subgruppen ein, so dass sich in der ersten Subgruppe Frauen unter 65 Jahre und in der zweiten Gruppe Frauen über 65 Jahre befanden. In der Gruppe der unter 65-jährigen rezidierten im Beobachtungszeitraum sieben Patientinnen (11,29%), in der Gruppe der über 65-jährigen erlitten 15 Frauen einen Rückfall (12,82%). Abbildung 5 zeigt dies in einer Kaplan-Meier-Kurve. Der p-Wert (log-rank Test) beträgt 0,525.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung                      Zeit in Monaten  
 Gr. 1 (Gruppe 1)              unter 65 Jahren  
 Gr. 2 (Gruppe 2)              über 65 Jahren

**Abbildung 5:** Rezidivanalyse anhand Alter

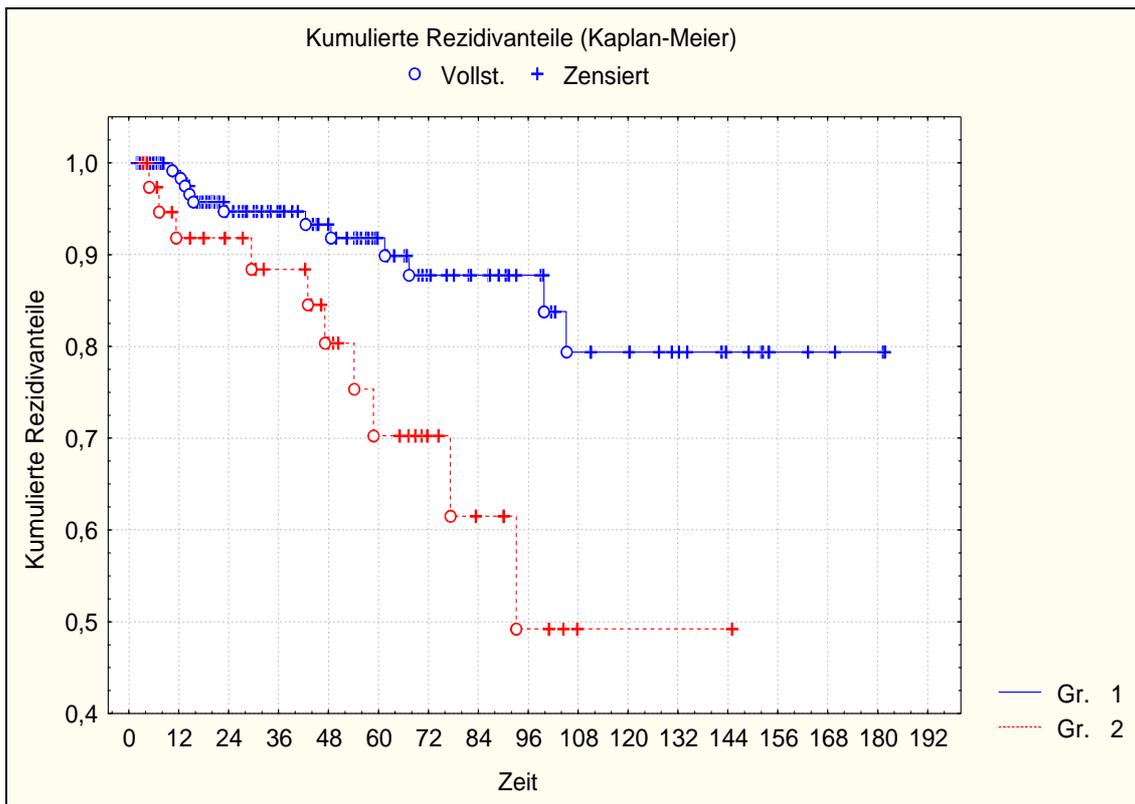
Nach 48 Monaten liegt die Rezidivfreiheit in Gruppe 1 bei 90,12% (95%-Konfidenzintervall 89,42 – 90,82%); die Rezidivfreiheit nach 5 Jahren beträgt hierbei ebenfalls 90,12%.

In Gruppe 2 sind nach 48 Monaten 89,98% der Patientinnen rezidivfrei (95%-Konfidenzintervall 89,51 – 90,45%); nach 5 Jahren ergibt sich eine Rezidivfreiheit von 84,12% (95%-Konfidenzintervall 83,47 – 84,77%).

**3.2.1.2 Rezidivanalyse anhand Tumorhistologie**

Die Studienpopulation wurde wiederum in zwei Untergruppen eingeteilt. In der ersten befanden sich ausschließlich Patientinnen mit Adenokarzinom; dieser Gruppe gehörte die Mehrzahl der Patientinnen an, d.h. 138 Frauen (77,09%). Der zweiten Gruppe wurden alle Frauen mit ungünstiger Tumorhistologie

zugeteilt (41 Patientinnen, 22,91% der untersuchten Frauen). Als ungünstig wurden folgende Histologien angesehen: serös-papillär, klarzellig, Karzinosarkom, adenopapillär, adenokankroid und adenosquamös. Patientinnen mit Adenokarzinom erlitten in 12 Fällen einen Rückfall (8,7%), eine ungünstige Histologie resultierte in 10 Fällen in einem Rezidiv (24,39%). Die dazu gehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 6 dargestellt. Der p-Wert (log-rank Test) beträgt 0,0069.



#### Survival-Funktion:

o Vollst. Vollständige Beobachtung  
+ Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten  
Gr. 1 (Gruppe 1) Adenokarzinom  
Gr. 2 (Gruppe 2) ungünstige Histologie

**Abbildung 6:** Rezidivanalyse anhand Tumorphistologie

In Gruppe 1 blieben nach 48 Monaten 93,32% der Frauen rezidivfrei (95%-Konfidenzintervall 92,96 – 93,68%), nach 5 Jahren waren es 91,82% (95%-Konfidenzintervall 91,4 – 92,24%).

In der Gruppe mit ungünstiger Tumorhistologie betrug der Anteil ohne Rückfall nach 48 Monaten 80,32% (95%-Konfidenzintervall 79,24 – 81,4%), nach 5 Jahren waren es 70,28% (95%-Konfidenzintervall 68,92 – 71,64%).

	Gesamtrezidiv		lokal		systemisch		kombiniert	
<b>Adenokarzinom</b>	12	54,55%	1	4,55%	8	36,36%	3	13,64%
<b>serös-papillär</b>	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>klarzellig</b>	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>adenopapillär</b>	3	13,64%	--	--	3	13,64%	--	--
<b>adenokankroid</b>	3	13,64%	--	--	3	13,64%	--	--
<b>adenosquamös</b>	2	9,09%	1	4,55%	1	4,55%	--	--
<b>Karzinom</b>	2	9,09%	--	--	2	9,09%	--	--

Werteangaben                      Absolutwerte | Prozent der Gesamtrezidivzahl

**Tabelle 8:** Rezidive in Abhängigkeit von der Histologie

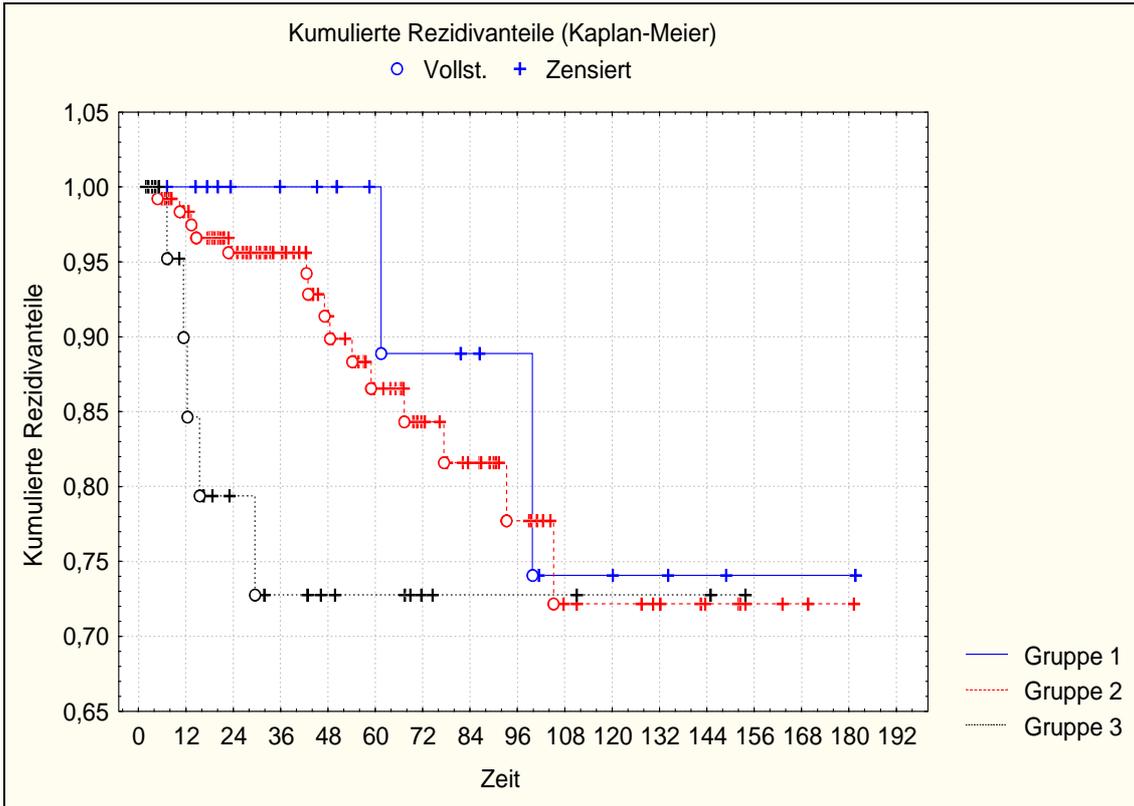
### 3.2.1.3 Rezidivanalyse anhand Tumorgrading

Für diese Auswertung teilten wir die Studienpopulation in drei Subgruppen ein, analog zu den drei möglichen Gradingstufen. In der ersten Gruppe – Patientinnen mit einem G1-Tumor - kam es in zwei Fällen zu einem Rückfall der Tumorerkrankung (9,09%), Frauen mit einem G2-Tumor rezidierten in 15 Fällen (11,54%), und in der dritten Gruppe erlitten fünf Frauen einen Rückfall (18,52%). Der p-Wert (log-rank Test) beträgt für den Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2  $p=0,59$ , für den Vergleich zwischen Gruppe 1 und 3  $p=0,19$  und für die Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3  $p=0,15$ .

Für Gruppe 1 beträgt die Rezidivfreiheit sowohl nach 4 als auch nach 5 Jahren 100%, da sich der erste Rückfall nach 61,5 Monaten ereignete.

In Gruppe 2 liegt die Rezidivfreiheit nach 48 Monaten bei 91,39% (95%-Konfidenzintervall 90,95 – 91,83%) und nach 5 Jahren bei 86,54% (95%-Konfidenzintervall 85,96 – 87,12%).

Für Gruppe 3 ergibt sich eine Rezidivfreiheit von 72,75% sowohl nach 4 als auch nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 71,2 – 74,3%).



**Survival-Funktion:**

- o Vollst.      Vollständige Beobachtung
- + Zensiert    Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung    Zeit in Monaten
- Gruppe 1     G1 (n=22)
- Gruppe 2     G2 (n=130)
- Gruppe 3     G3 (n=27)

**Abbildung 7:** Rezidivanalyse anhand Tumorgrading

### 3.2.1.4 Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten

Hierzu wurden die Patientinnen in drei verschiedene Gruppen unterteilt. In der ersten befinden sich Frauen, denen keine Lymphknoten entfernt wurden, in der zweiten solche, denen zwischen einem und zehn Lymphknoten entfernt wurden, und in der dritten Gruppe diejenigen, denen mehr als zehn entfernt wurden.

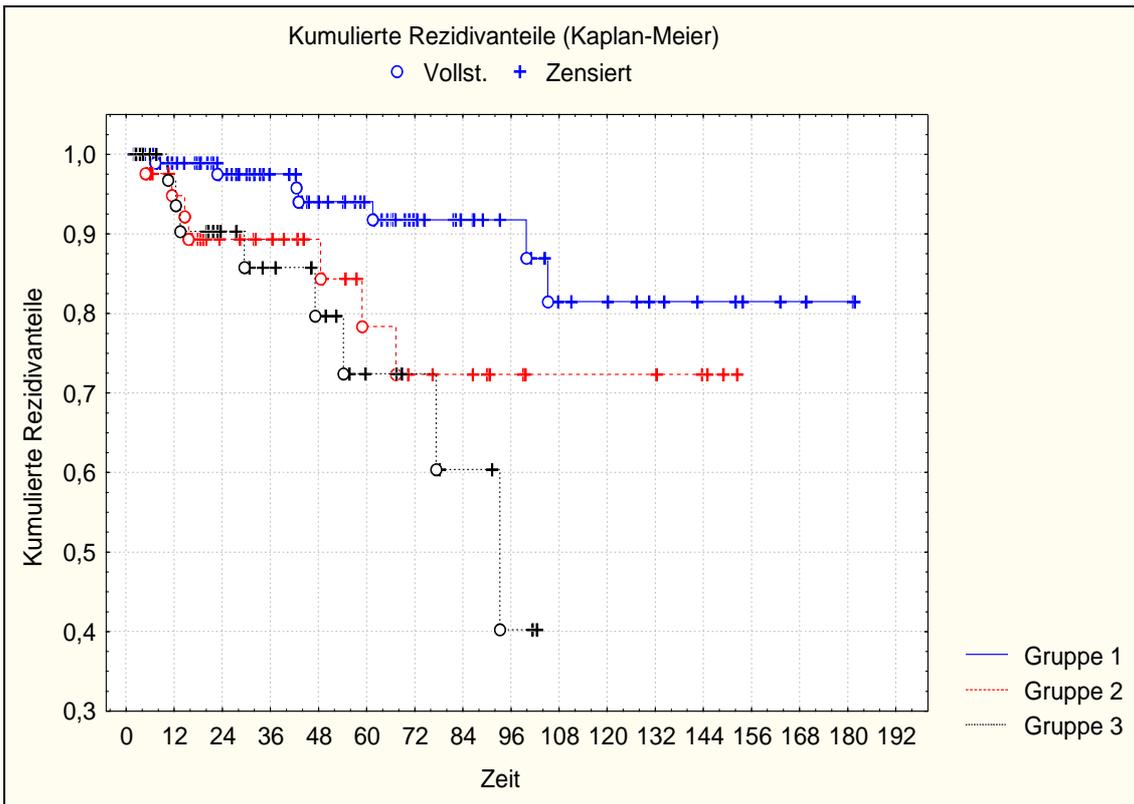
Anzahl entf. LK	Gesamtrezidiv		lokal		systemisch		kombiniert	
	Absolutwert	Prozent	Absolutwert	Prozent	Absolutwert	Prozent	Absolutwert	Prozent
Keine (n=100)	7	31,82%	--	--	4	18,18%	3	13,64
zwischen 1 – 10 (n=41)	7	31,82%	2	9,09%	5	22,73%	--	--
> 10 (n=38)	8	36,36%	--	--	8	36,36%	--	--

Kombiniert                      lokales und systemisches Rezidiv  
 Werteangaben                 Absolutwerte | Prozent der Probanden des jeweiligen Behandlungsarms

**Tabelle 9:** Rezidivrate nach Anzahl der entfernten Lymphknoten

Die Rezidivrate in der ersten Gruppe betrug 7% (sieben Fälle), in der zweiten 17,07% (sieben Fälle), und in der dritten 21,05% (acht Fälle).

Der p-Wert (log-rank Test) zwischen Gruppe 1 und 2 belief sich auf p=0,055, zwischen Gruppe 1 und 3 auf p=0,0033, und zwischen Gruppe 2 und 3 lag der p-Wert bei p=0,387.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

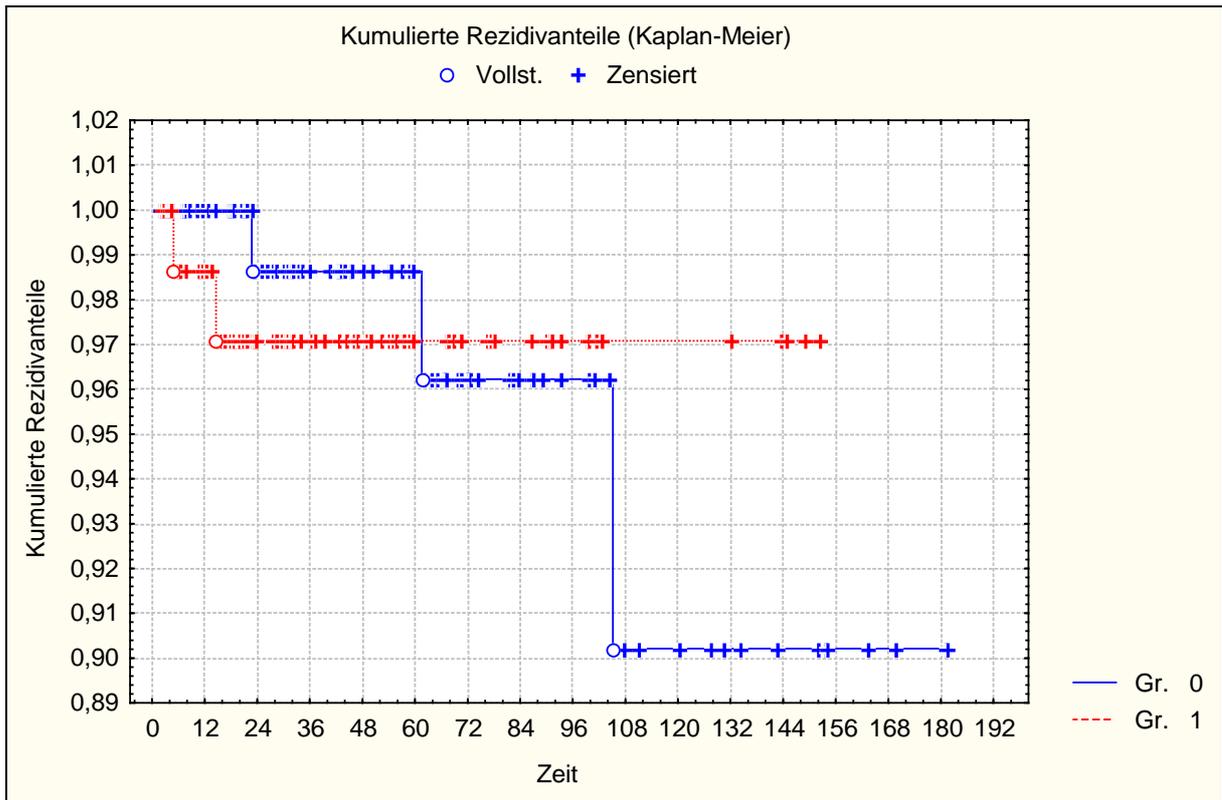
- Skalierung Zeit in Monaten
- Gruppe 1 keine Lymphknoten entfernt
- Gruppe 2 1-10 Lymphknoten entfernt
- Gruppe 3 mehr als 10 Lymphknoten entfernt

**Abbildung 8:** Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten

Wurden keine Lymphknoten entfernt, lag die Rezidivfreiheit sowohl nach 48 Monaten als auch nach 5 Jahren bei 94,05% (95%-Konfidenzintervall 93,62 – 94,48%).

In Gruppe 2 beträgt die Rezidivfreiheit nach 48 Monaten 89,35% (95%-Konfidenzintervall 88,61 – 90,09%) und nach 5 Jahren 78,36% (95%-Konfidenzintervall 77,11 – 79,62%).

Wurden mehr als zehn Lymphknoten entfernt, lag die Rezidivfreiheit bei 79,68% nach 4 und 72,43% nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 78,42 – 80,94% bzw. 70,9 – 73,96%).



**Survival-Funktion:**

- Vollst.      Vollständige Beobachtung
- + Zensiert    Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung    Zeit in Monaten
- Gruppe 0     keine Lymphknoten entfernt
- Gruppe 1     Lymphknoten entfernt

**Abbildung 9:** Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten bei lokalen und kombinierten Rezidiven

Abbildung 9 zeigt die lokale Tumorkontrolle anhand entfernter Lymphknoten. In der Gruppe ohne Lymphknotenentfernung beträgt die lokale Rezidivfreiheit nach 48 Monaten 98,5% (95%-Konfidenzintervall 98,23 - 98,77%) und nach 120 Monaten 90,2% (95%-Konfidenzintervall 88,95 - 91,45%), in der Gruppe mit LK-Dissektion liegt sie nach 48 Monaten sowie nach 120 Monaten bei 97% (95%-Konfidenzintervall 96,99 - 97,45%). Der p-Wert beträgt  $p=0,904$ .

### 3.2.1.5 Rezidivanalyse bei G3-Tumoren anhand Bestrahlung

Insgesamt wiesen 27 Patientinnen einen G3-Tumor auf. Da nur fünf dieser Frauen einen Rückfall erlitten, war eine sinnvolle Kaplan-Meier-Analyse nicht möglich; stattdessen erfassten wir die Patientencharakteristika in einer separaten Tabelle (siehe Tabelle 10).

Rezidiv	Alter	Histologie	entf. LK	Endstatus	Nachsorge	OP-Rez.	RT
über pa. hinaus	70	Karzinosarkom	0	tumorbedingt verstorben	7,23	2,2	perkutan
über pa. hinaus	80	Karzinosarkom	2	tumorbedingt verstorben	11,4	6,9	perkutan
kombiniert system.	55	adenosquamös	15	lebt	29,5	9,7	kombiniert
kombiniert system.	67	Adenokarzinom	19	tumorbedingt verstorben	12,43	7,33	kombiniert
von paraaortal	74	Adenokarzinom	3	verstorben	15,5	13,57	kombiniert

pa	paraaortal
kombiniert system.	paraaortales und fernmetastasiertes Rezidiv
LK	Lymphknoten
Alter	in Jahren bei Erkrankungsbeginn
Nachsorge	Zeitraum in Monaten
OP-Rez.	Zeitraum zwischen Operation und Rezidiv in Monaten
RT	Radiotherapie

**Tabelle 10:** Patientencharakteristika bei Rezidiven nach G3-Tumor

### 3.2.1.6 Rezidivanalyse anhand Bestrahlungsart

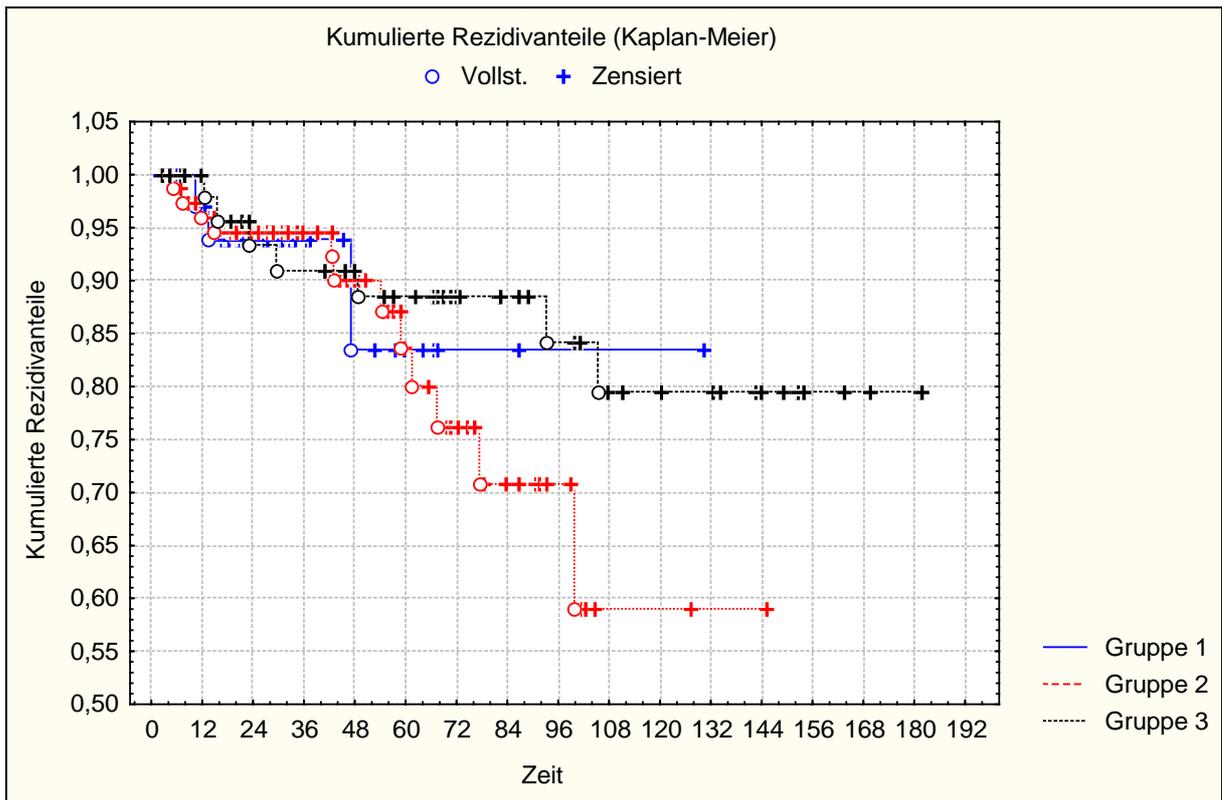
Für diese Analyse wurden die Patientinnen nach der ihnen verabreichten Radiatio eingeteilt und die Rezidivraten verglichen.

In der Gruppe der Brachytherapierten rezidierten drei Frauen, bei den perkutan Bestrahlten erlitten 12 Patientinnen einen Rückfall. Der p-Wert (log-rank Test) betrug hierbei  $p=0,808$ . Im Vergleich der kombiniert Behandelten, bei denen 7 Frauen rezidierten, mit den Brachytherapierten betrug der p-Wert  $p=0,8796$ .

Analog wurden die perkutan behandelten Frauen den kombiniert Bestrahlten gegenübergestellt; der p-Wert belief sich hierbei auf  $p=0,1583$ .

In Gruppe 1 waren sowohl nach 4 als auch nach 5 Jahren 83,49% der Frauen ohne Rückfall der Tumorerkrankung (95%-Konfidenzintervall 81,95 – 85,03%).

Für Gruppe 2 belief sich dieser Wert auf 90,02% nach 48 Monaten und 83,72% nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 89,43 – 90,61% bzw. 82,88 – 84,56%). In Gruppe 3 betrug die Rezidivfreiheit nach 4 Jahren 90,99% und nach 5 Jahren 88,46% mit 95%-Konfidenzintervallen von 90,36 – 91,62% und 87,75 – 89,17%. Eine grafische Darstellung dieser Analyse nach Kaplan-Meier findet sich in Abbildung 10.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung Zeit in Monaten
- Gruppe 1 Afterloading
- Gruppe 2 perkutane Bestrahlung
- Gruppe 3 kombinierte Bestrahlung

**Abbildung 10:** Rezidivanalyse anhand Bestrahlungsart

Patient	Alter	Histologie	Grading	LK-Status	Rezidiv
Patient 01	59	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 02	76	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 03	75	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 04	57	adenopapillär	G2	2	systemisch
Patient 05	73	Adenokarzinom	G1	1	keines
Patient 06	66	Adenokarzinom	G2	2	keines

Patient	Alter	Histologie	Grading	LK-Status	Rezidiv
Patient 07	61	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 08	54	Adenokarzinom	G3	2	keines
Patient 09	67	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 10	80	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 11	66	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 12	66	Adenokarzinom	G1	2	keines
Patient 13	75	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 14	80	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 15	67	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 16	65	Adenokarzinom	G2	1	keines
Patient 17	78	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 18	71	adenosquamös	G3	2	keines
Patient 19	65	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 20	71	adenokankroid	G2	1	keines
Patient 21	69	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 22	80	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 23	72	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 24	76	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 25	71	adenokankroid	G2	1	keines
Patient 26	64	Adenokarzinom	G1	0	keines
Patient 27	64	Adenokarzinom	G2	2	systemisch
Patient 28	64	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 29	68	Adenokarzinom	G2	1	keines
Patient 30	54	adenosquamös	G3	2	keines
Patient 31	63	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 32	63	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 33	75	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 34	81	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 35	72	Adenokarzinom	G2	2	keines
Patient 36	59	Adenokarzinom	G2	1	keines
Patient 37	74	adenosquamös	G2	2	keines
Patient 38	91	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 39	63	Adenokarzinom	G2	1	keines
Patient 40	68	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 41	66	adenokankroid	G2	2	keines
Patient 42	87	Adenokarzinom	G3	0	keines
Patient 43	75	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 44	79	Adenokarzinom	G2	2	systemisch
Patient 45	86	Adenokarzinom	G2	0	keines
Patient 46	85	Adenokarzinom	G3	1	keines

Alter in Jahren bei Erkrankungsbeginn  
LK - Status 0 keine Lymphknoten entfernt  
LK - Status 1 1-10 Lymphknoten entfernt  
LK - Status 2 > 10 Lymphknoten entfernt

**Tabelle 11:** Patientencharakteristika bei Brachytherapie

### 3.2.2 Häufigkeit der Lokalrezidive

Zwei Frauen entwickelten im Erkrankungsverlauf ein Lokalrezidiv. Dieses fand sich bei einer Patientin vaginal, bei einer weiteren Frau manifestierte sich das Rezidiv sowohl vaginal als auch pelvin. Ein isoliertes pelvines Rezidiv trat nicht auf.

Beide Lokalrezidive fanden sich in der Gruppe der perkutan bestrahlten Patientinnen. Die Fälle sind in Tabelle 12 genauer charakterisiert.

Lokalrezidiv	Alter	Histologie	Grading	entf. LK	Endstatus	Nachsorge	OP-Rez.
<i>vaginal</i>	80	Adenokarzinom	G2	5	verstorben	14,57	12,37
<i>vaginal und pelvin</i>	78	adenosquamös	G2	7	tumorbedingt verstorben	4,87	4,67

Alter            in Jahren bei Erkrankungsbeginn  
LK                Lymphknoten  
Nachsorge       Zeitraum in Monaten  
OP-Rez.         Zeitraum zwischen Operation und Rezidiv in Monaten

**Tabelle 12:** Patientencharakteristika bei Lokalrezidiven

Die Dauer von der Operation bis zur erneuten Tumorerkrankung betrug bei der Patientin mit kombiniertem Rezidiv 4,67 Monate und bei der Patientin mit isoliertem vaginalem Rückfall 12,37 Monate.

### 3.2.3 Häufigkeit der Fernmetastasierung

Ein systemisches Rezidiv zeigte sich bei 17 Frauen (9,5%). Dabei handelte es sich in sieben Fällen (3,91%) um eine ausschließliche Fernmetastasierung, bei drei Patientinnen (1,68%) entwickelte sich das Rezidiv von paraaortal aus, und bei sieben Frauen manifestierte sich die erneute Tumorerkrankung sowohl von paraaortal kommend als auch darüber hinaus (3,91%).

Betrachtet man das Auftreten nach den verschiedenen Behandlungsmodalitäten, zeigt sich bei neun Frauen in der Gruppe der extern bestrahlten und bei fünf der kombiniert behandelten ein systemischer Rückfall; bei den Brachytherapierten trat ein systemisches Rezidiv in drei Fällen auf (11,25%, 9,62% bzw. 6,52%).

Im Median betrug die Dauer zwischen Operation und systemischem Wiederauftreten der Krankheit 16,64 Monate (Range 2,2 bis 79,67 Monate).

### **3.2.4 Häufigkeit des kombinierten Rezidivs**

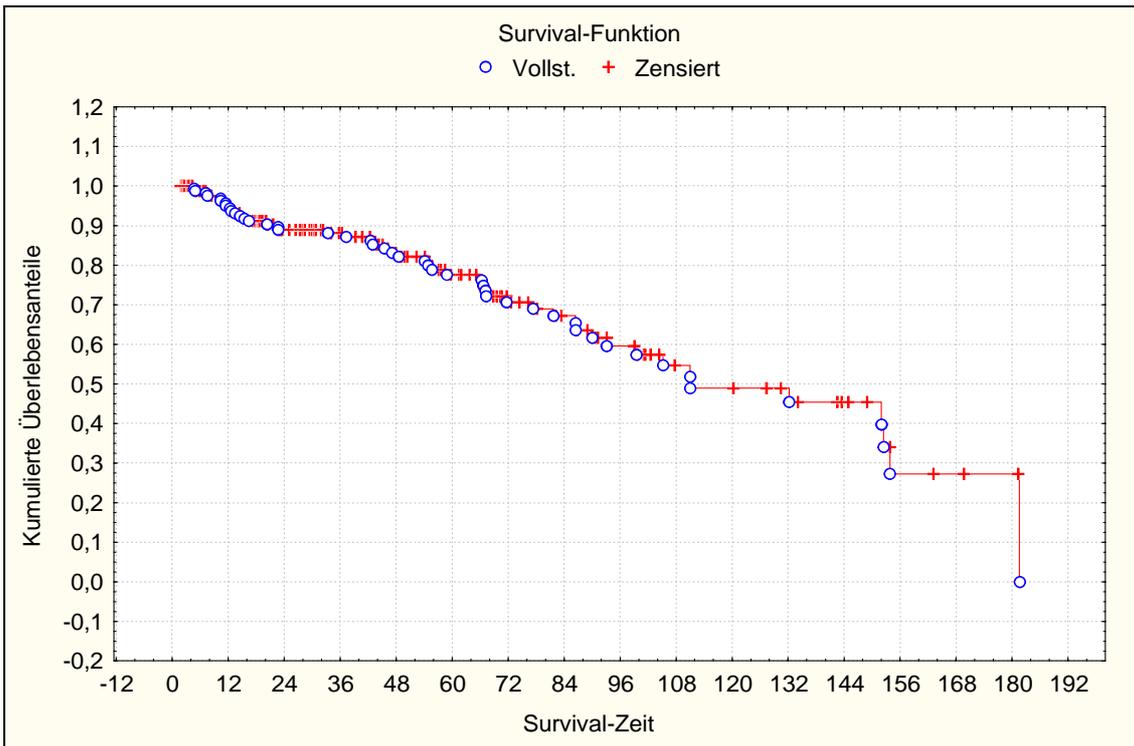
Ein kombinierter lokaler und systemischer Rückfall fand sich bei drei Patientinnen (1,68%). Dabei traten folgende Kombinationsmuster auf: vaginales Rezidiv mit paraaortaler und Fernmetastasierung, vaginales und pelvines Rezidiv mit paraaortaler und Fernmetastasierung, und ein pelvines Rezidiv mit paraaortaler Metastasierung. Hierbei bekam jeweils eine Patientin aus der kombiniert bestrahlten Gruppe eines der ersten beiden Rezidive, das letztere fand sich bei einer extern behandelten Frau.

Zwischen der OP und dem kombinierten Rezidiv vergingen im Median 40,24 Monate (Range 19,37 bis 61,1 Monate).

## **3.3 Überleben**

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 48 Frauen verstorben (26,82%), davon 17 tumorbedingt (9,5%). Diese Patientinnen verstarben nach einem Median von 35,45 Monaten (Range 4,87 bis 105,17 Monate) an ihrer Tumorerkrankung. Die Gesamtüberlebensrate nach 48 Monaten liegt bei 83,2% (95%-Konfidenzintervall 82,71 – 83,68%). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 77,56% nach Kaplan-Meier mit einem 95%-Konfidenzintervall von 76,99 – 78,13%.

Eine Darstellung der Gesamtüberlebenskurve findet sich in Abbildung 11.



**Survival-Funktion:**

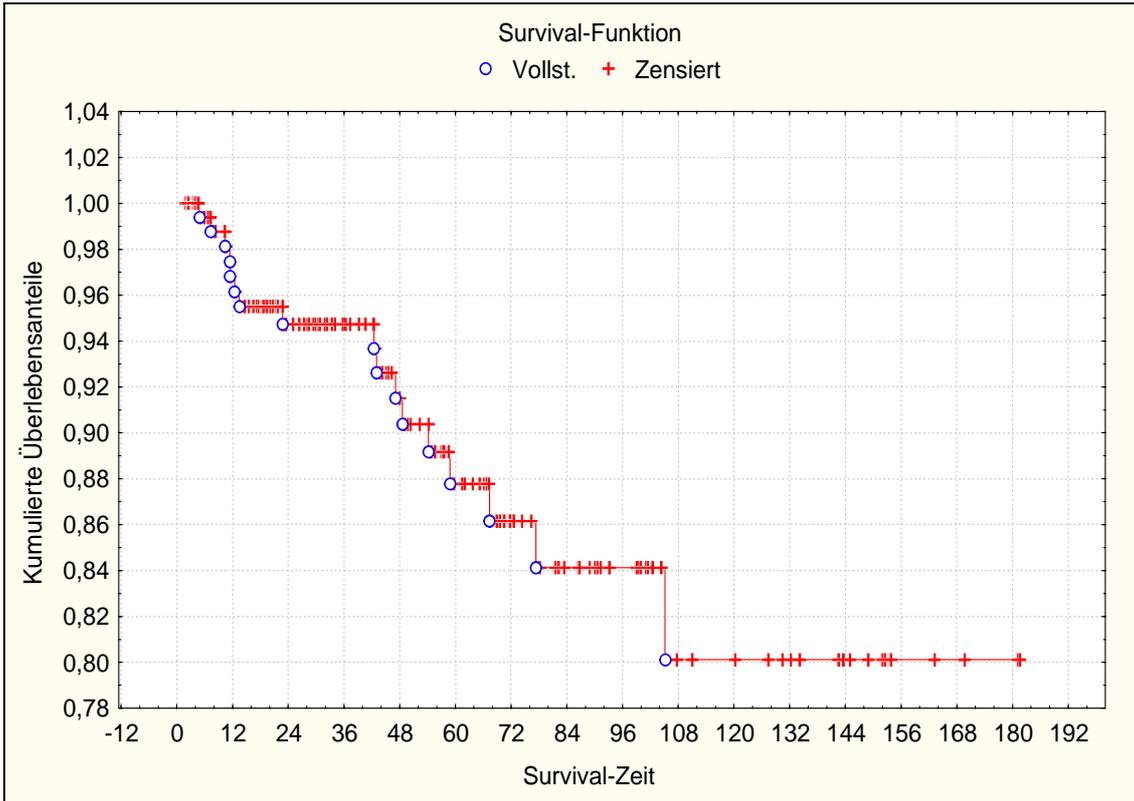
- Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten

**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurve

Die tumorspezifische 4-Jahres-Überlebensrate liegt bei 91,52% (95%-Konfidenzintervall 91,14 – 91,89%); die tumorbedingte Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt 87,79% (95%-Konfidenzintervall 87,32 – 88,26%).

Das tumorspezifische Überleben ist in Abbildung 12 gezeigt.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten

**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens

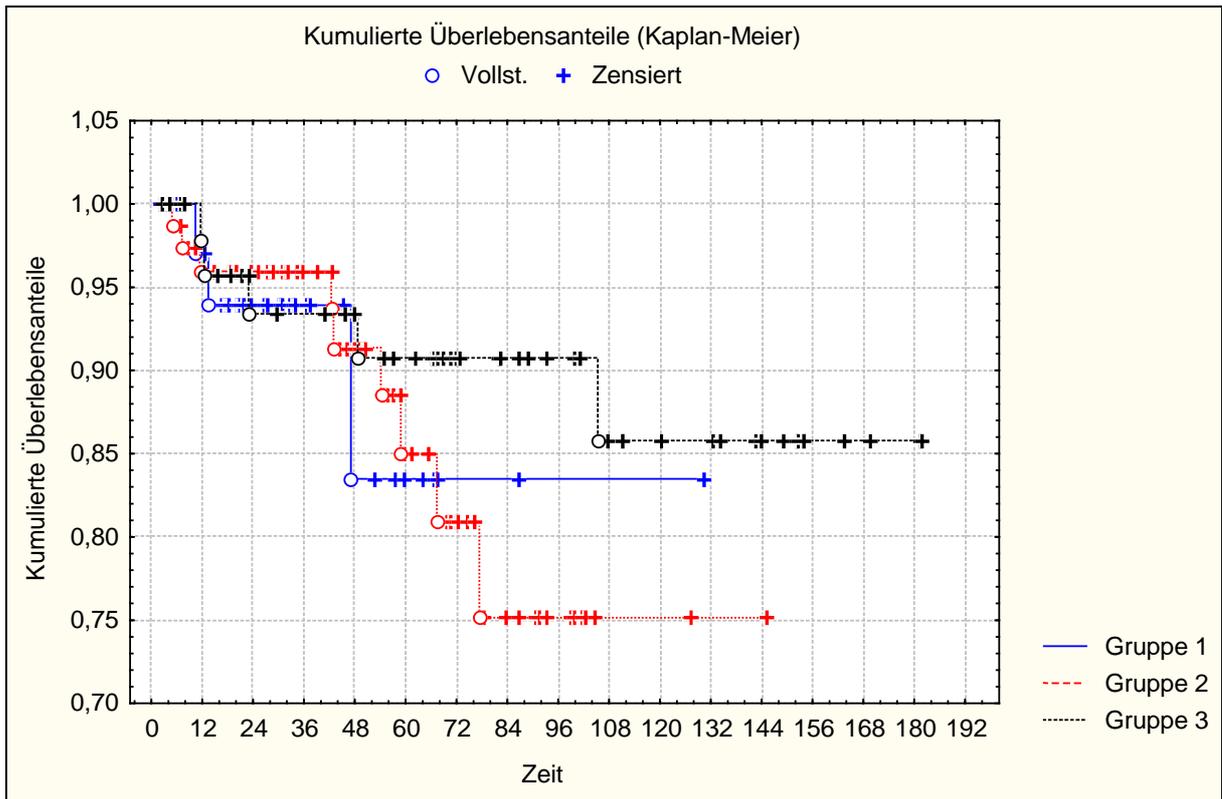
Nach den verschiedenen Bestrahlungsarten aufgeschlüsselt ergibt sich für die externe Radiotherapie ein Gesamtüberleben von 87,63% nach 4 und 75,88% nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 87,01 – 88,25% bzw. 74,91 – 76,85%). Das tumorspezifische 4-Jahres-Überleben liegt bei 91,36% (95%-Konfidenzintervall 90,8 – 91,93%) und bei 84,97% nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 84,14 – 85,8%).

Für die Afterloading-Therapie beträgt das tumorspezifische Überleben sowohl nach 4 als auch nach 5 Jahren 83,49% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 81,95 – 85,03%. Das Gesamtüberleben liegt in dieser Gruppe bei 61,55% nach 4 und nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 59,86 – 63,24%).

Bei Patientinnen, die kombiniert behandelt wurden, ergibt sich für das Gesamtüberleben eine Rate von 86,81% nach 48 Monaten und 84,4% nach 5 Jahren (95%-Konfidenzintervalle 86,07 – 87,55% und 83,61 – 85,2%). Das

tumorbedingte Überleben beträgt nach 48 Monaten 93,41% und nach 5 Jahren 90,81% (95%-Konfidenzintervall 92,87 – 93,95% bzw. 90,17 – 91,45%).

Das tumorbedingte Überleben in den unterschiedlichen Bestrahlungsgruppen ist in Abbildung 13 gezeigt. Der p-Wert (log-rank Test) zwischen Gruppe 1 und 2 beträgt  $p=0,91$ , zwischen Gruppe 1 und 3  $p=0,68$ , und für Gruppe 2 und 3 liegt er bei  $p=0,26$ .



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung Zeit in Monaten
- Gruppe 1 Afterloading
- Gruppe 2 perkutane Bestrahlung
- Gruppe 3 kombinierte Bestrahlung

**Abbildung 13:** Tumorspezifische Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Bestrahlungsart

### **3.3.1 Überlebensanalyse nach Risikofaktoren**

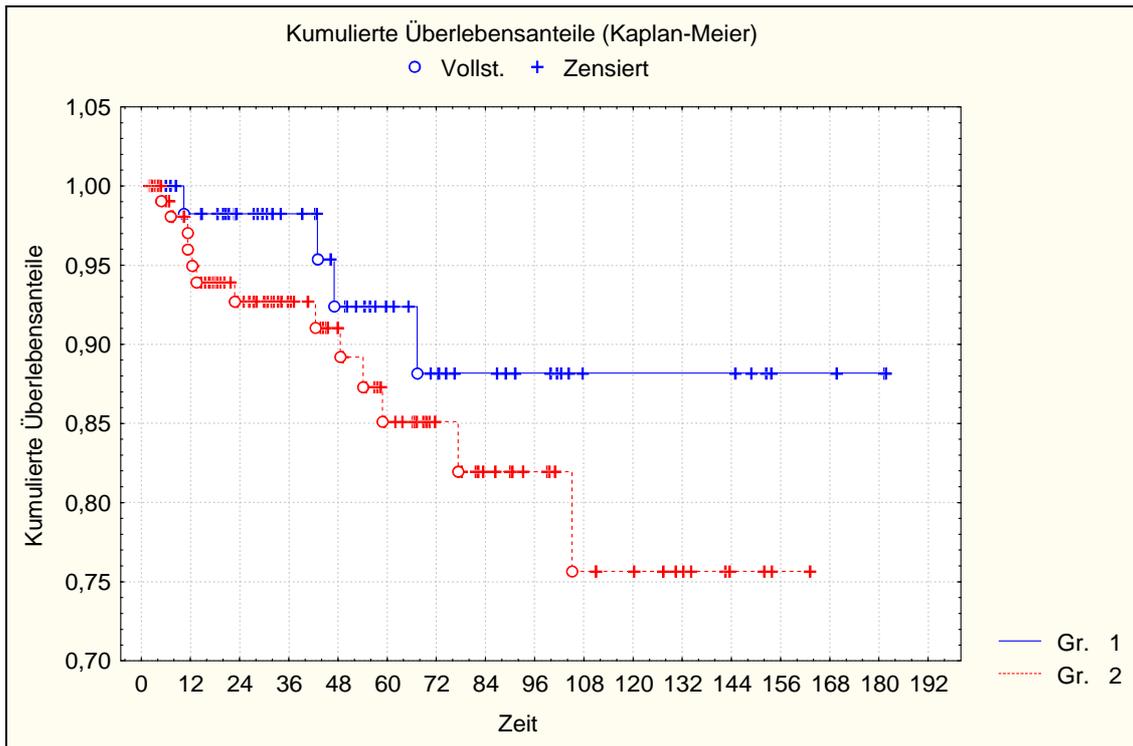
Im Hinblick auf eine Abschätzung des Risikos für ein tumorbedingtes Versterben untersuchten wir das Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von den Risikofaktoren Alter, Tumorhistologie und Tumorigradung. Sämtliche Angaben beziehen sich – falls nicht anders bezeichnet - auf den Beobachtungszeitraum.

#### *3.3.1.1 Überlebensanalyse anhand Alter*

Die Studienpopulation wurde wiederum in zwei Subgruppen unterteilt, wobei die erste Frauen unter 65, die zweite Frauen über 65 Jahre beinhaltete.

Unter 65-jährige Patientinnen waren in vier Fällen (6,45%), über 65-Jährige in 13 Fällen tumorbedingt verstorben (11,11%). Der p-Wert (log-rank Test) beträgt  $p=0,218$ .

Das tumorspezifische 4-Jahres-Überleben beträgt für Patientinnen unter 65 Jahren 92,38% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 91,74 – 93,02% und für Patientinnen über 65 Jahren 91,05% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 90,6 – 91,5%. Nach 5 Jahren ist die tumorspezifische Überlebensrate für Gruppe 1 ebenfalls 92,38%; für Gruppe 2 beträgt sie 85,11% (95%-Konfidenzintervall 84,46 – 85,76%).



#### Survival-Funktion:

○ Vollst. Vollständige Beobachtung  
+ Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten  
Gr. 1 (Gruppe 1) unter 65 Jahren  
Gr. 2 (Gruppe 2) über 65 Jahren

**Abbildung 14:** Tumorbedingtes Überleben in Abhängigkeit vom Alter

#### 3.3.1.2 Überlebensanalyse anhand Tumorhistologie

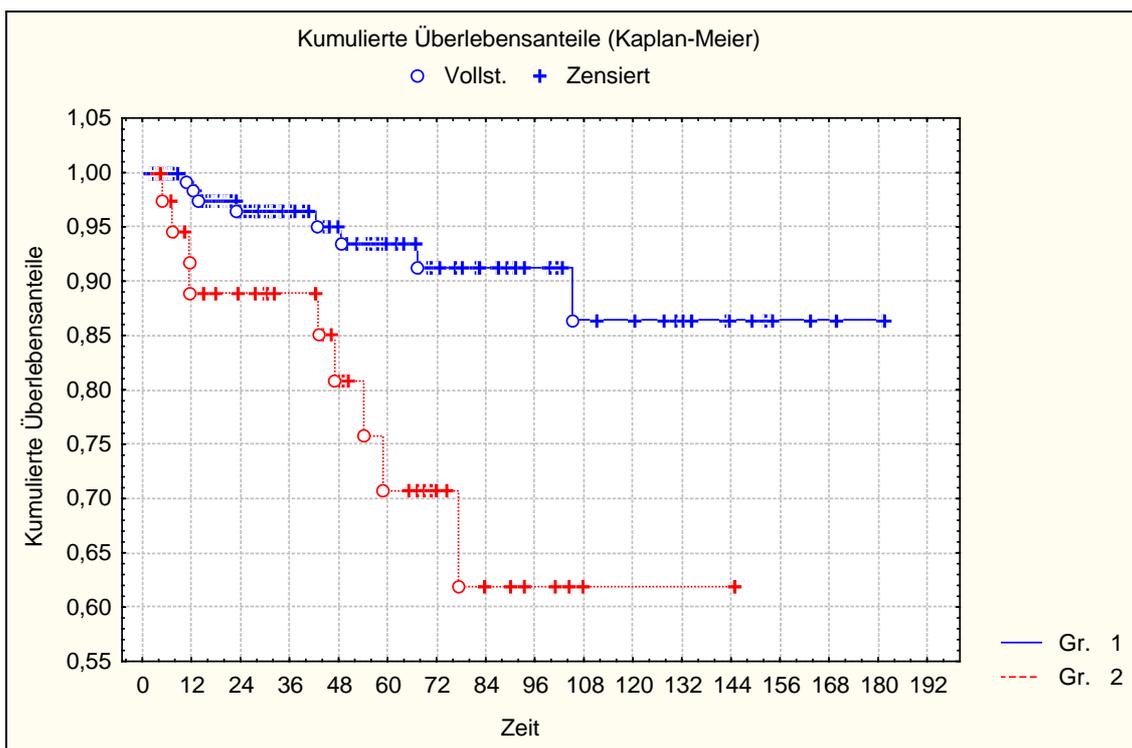
Wir teilten die Patientinnen analog zur Rezidivanalyse nach Risikofaktoren in zwei Untergruppen ein. In der ersten befanden sich somit Frauen mit Adenokarzinom, der zweiten Gruppe wurden wieder alle Frauen mit ungünstiger Tumorhistologie zugeteilt. Als ungünstig wurden folgende Histologien angesehen: serös-papillär, klarzellig, adenopapillär, adenokankroid, adenosquamös und Karzinosarkom.

In der ersten Gruppe befanden sich 138 Patientinnen (77,09%), eine ungünstige Histologie wiesen dagegen 22,91% der Frauen auf.

Von den Frauen, die sich in der ersten Gruppe befanden, verstarben acht an der Tumorerkrankung (5,8%), in der zweiten Gruppe neun (21,95%).

Hierbei beträgt der p-Wert (log-rank-Test)  $p=0,00213$ .

Die tumorbedingte Überlebensrate nach 48 Monaten liegt bei 95% für Patientinnen mit Adenokarzinom (95%-Konfidenzintervall 94,67 – 95,33%) und bei 80,81% für Tumore mit ungünstiger Histologie (95%-Konfidenzintervall 79,75 – 81,87%). Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Gruppe 1 93,47% und in Gruppe 2 70,71% (95%-Konfidenzintervall 93,08 – 93,86% bzw. 69,36 – 72,06%).



#### Survival-Funktion:

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung                      Zeit in Monaten  
 Gr. 1 (Gruppe 1)              Adenokarzinom  
 Gr. 2 (Gruppe 2)              ungünstige Histologie

**Abbildung 15:** Tumorbedingtes Überleben anhand Tumorhistologie

#### 3.3.1.3 Überlebensanalyse anhand Tumorgading

Analog zur Rezidivanalyse wurden die Patientinnen anhand des Tumorgadings in drei Gruppen eingeteilt.

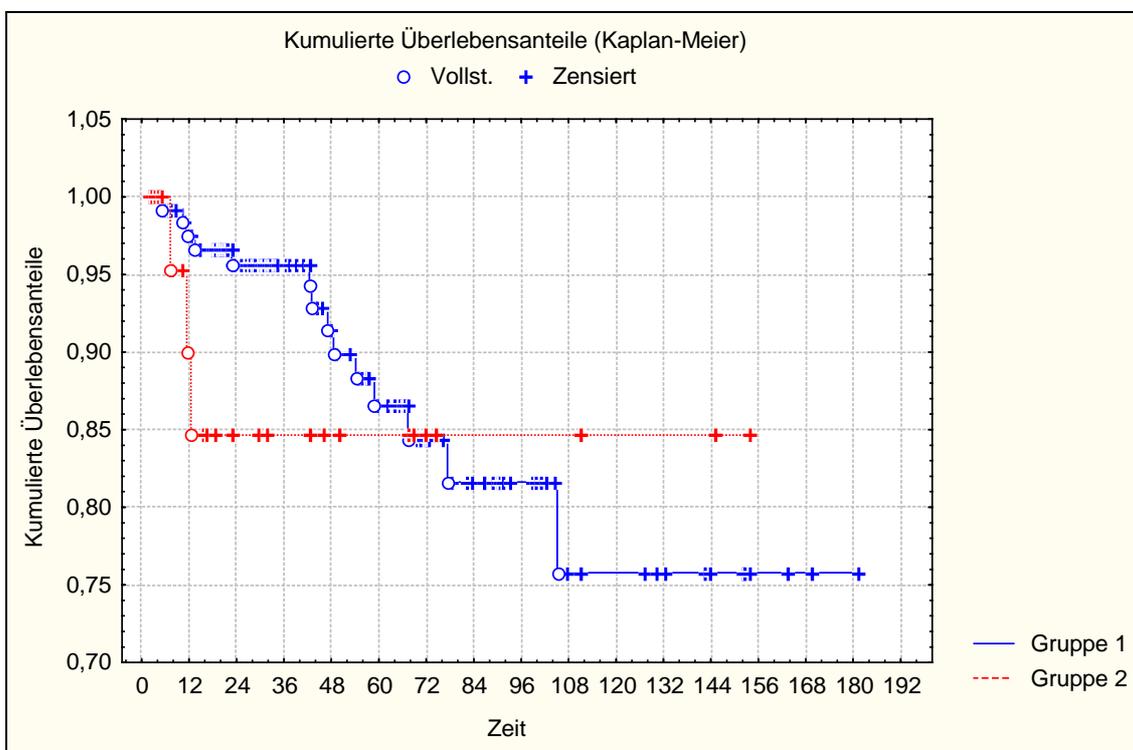
Da es in der G1-Gruppe keine unzensierten Fälle gab, konnten wir lediglich die Frauen in die Analyse einbeziehen, die einen G2- oder G3-Tumor aufwiesen.

In der Kategorie der Patientinnen mit G2-Tumor gab es 14 Fälle tumorbedingten Versterbens (10,77%), mit G3-Tumor verstarben im Beobachtungszeitraum drei Frauen (11,11%).

Der p-Wert (log-rank-Test) beläuft sich auf  $p=0,603$ .

Von den Patientinnen mit G2-Tumor überlebten 91,41% ihre Erkrankung innerhalb von 48 Monaten; im selben Zeitraum überlebten 84,66% der Frauen mit G3-Tumor (95%-Konfidenzintervall 90,97 – 91,85% bzw. 83,46 – 85,86%).

Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 1 liegt bei 86,56% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 85,98 – 87,14%.



#### Survival-Funktion:

○ Vollst. Vollständige Beobachtung  
+ Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten

Gruppe 1 G2-Tumore

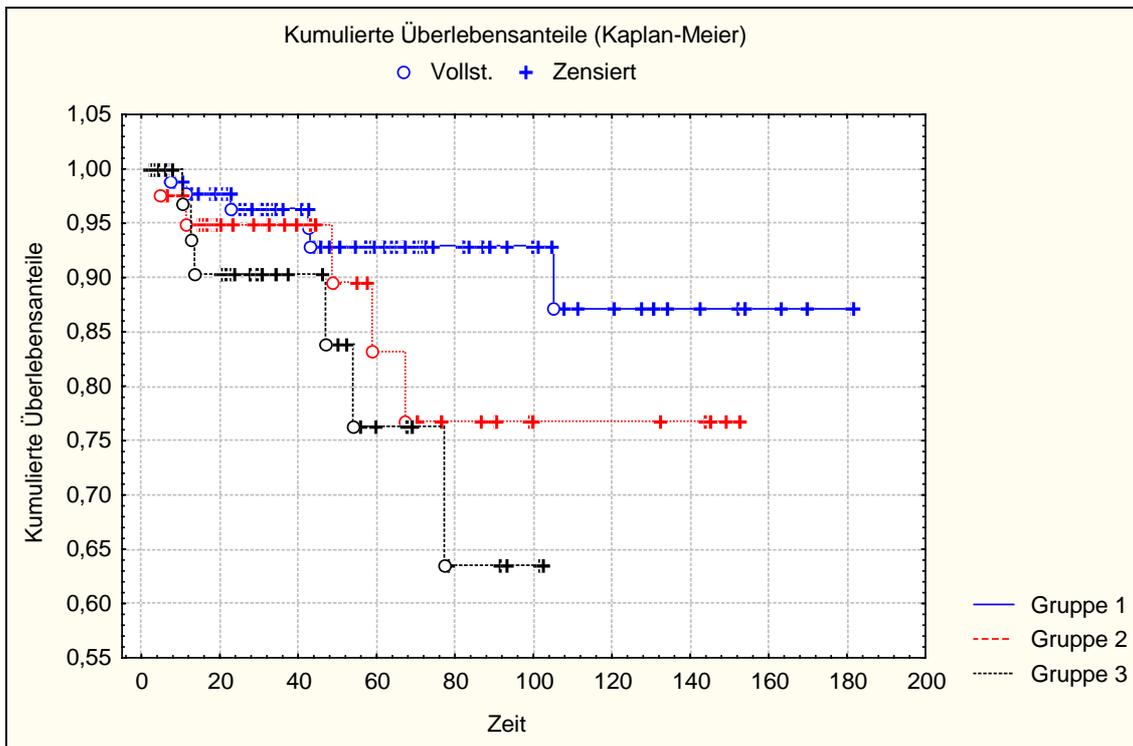
Gruppe 2 G3-Tumore

**Abbildung 16:** Tumorbedingtes Überleben differenziert nach Tumorgrading

#### 3.3.1.4 Überlebensanalyse anhand entfernter Lymphknoten

Für diese Analyse verwendeten wir die oben genannte Einteilung der Patientinnen anhand der operativ entfernten Lymphknoten.

In der Kategorie ohne Lymphknotenentfernung verstarben sechs Patientinnen tumorbedingt (6%). In der zweiten Gruppe betrug die Rate des tumorbedingten Versterbens 12,2% (fünf Fälle). Frauen mit mehr als zehn entfernten Lymphknoten verstarben in 15,79% an ihrem Tumor (sechs Fälle). Der p-Wert (log-rank-Test) beträgt zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2  $p=0,19$ , zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3  $p=0,0265$ , und zwischen Gruppe 2 und 3  $p=0,42$ . Die tumorspezifische 4-Jahres-Überlebensrate beträgt 92,93% für Patientinnen, denen keine Lymphknoten entfernt wurden (95%-Konfidenzintervall 92,47 – 93,39%), 94,85% für Frauen, denen zwischen einem und zehn Lymphknoten entfernt wurden (95%-Konfidenzintervall 94,33 – 95,37%), und 83,87% für die Gruppe, in der mehr als zehn Lymphknoten entfernt wurden (95%-Konfidenzintervall 82,71 – 85,03%).



#### Survival-Funktion:

○ Vollst. Vollständige Beobachtung  
+ Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten  
Gruppe 1 keine Lymphknoten entfernt  
Gruppe 2 1-10 Lymphknoten entfernt  
Gruppe 3 mehr als 10 Lymphknoten entfernt

**Abbildung 17:** Tumorbedingtes Überleben anhand entfernter Lymphknoten

Die 5-Jahres-Überlebensrate unterschied sich nur in den Gruppen 2 und 3 von der Überlebensrate nach 48 Monaten; für Gruppe 2 betrug sie 83,18%, für Gruppe 3 76,25% (95%-Konfidenzintervall 81,95 – 84,41% bzw. 74,75 – 77,75%).

#### *3.3.1.5 Überlebensanalyse bei G3-Tumoren anhand Bestrahlung*

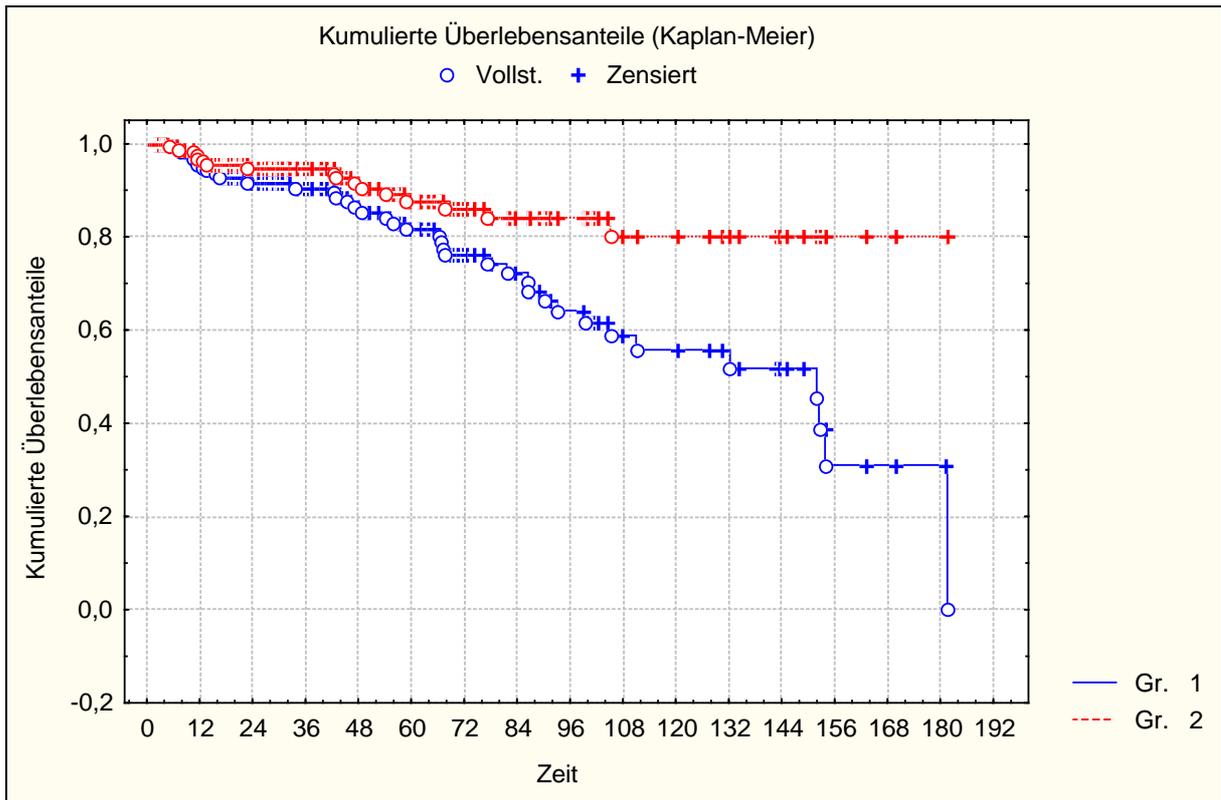
Analog zur Rezidivanalyse in dieser Untergruppe konnte aufgrund der geringen Anzahl an tumorbedingt verstorbenen Frauen keine Kaplan-Meier-Analyse erfolgen. Die Patientencharakteristika finden sich hierzu ebenfalls in der Tabelle Nr. 6, da alle dieser Patientinnen ein Rezidiv erlitten.

#### **3.3.2 Zweite Betrachtungsweise des Überlebens**

Da für die vorhergehenden Analysen Patientinnen mit unbekannter Todesursache nur dann als tumorbedingt verstorben gewertet wurden, wenn sie ein Rezidiv erlitten hatten, führten wir eine zusätzliche Analyse durch, um die Anzahl der tumorbedingten Sterbefälle nicht zu unterschätzen. Hierzu wurden alle Frauen, bei denen keine Angaben zur Todesursache vorlagen, in die Gruppe der tumorbedingt Verstorbenen einbezogen.

Im gesamten Beobachtungszeitraum sind nach dieser Betrachtungsweise 40 Patientinnen tumorbedingt verstorben (22,35%); die tumorspezifische 4-Jahres-Überlebensrate beträgt 86,43% (95%-Konfidenzintervall 85,98 – 86,88%). Nach 5 Jahren sind 81,73% der Frauen an ihrem Tumor verstorben (95%-Konfidenzintervall 81,19 – 82,27%).

Um nun die beiden Betrachtungsweisen zu vergleichen, wurden beide Grafiken in der folgenden Kurve gegenübergestellt. Der p-Wert (log-rank-Test) hierbei beträgt  $p=0,00206$ .



**Survival-Funktion:**

- Vollst.      Vollständige Beobachtung
- + Zensiert    Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung    Zeit in Monaten
- Gruppe 1    zweite Betrachtungsweise des tumorbedingten Überlebens
- Gruppe 2    ursprüngliche Betrachtungsweise des tumorbedingten Überlebens

**Abbildung 18:** Vergleich beider Betrachtungsweisen des tumorbedingten Überlebens

### 3.4 Nebenwirkungshäufigkeit

#### 3.4.1 Akute Nebenwirkungen

Insgesamt kamen bei 70,39% der bestrahlten Patientinnen akute Nebenwirkungen vor (126 Fälle). Dabei trat bei 29,05% nur eine Nebenwirkung auf, bei 23,46% zeigten sich zwei, bei 15,08% drei und bei 2,79% vier verschiedene Bestrahlungsfolgen. Bei 53 Patientinnen wurden keine akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung festgestellt (29,61%). Sämtliche akuten Nebenwirkungen waren maximal Nebenwirkungen dritten Grades; es wurden keine darüber hinausgehenden Nebenwirkungen beobachtet.

Die Verteilung ist in Tabelle 13 dargestellt.

	Gesamt		Afterloading		perkutan		kombiniert	
<b>Akute NW gesamt</b>	<b>126</b>	<b>70,39%</b>	<b>10</b>	<b>21,74%</b>	<b>67</b>	<b>83,75%</b>	<b>49</b>	<b>94,23%</b>
<b>Darm</b>	<b>93</b>	<b>51,96%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>47</b>	<b>58,75%</b>	<b>46</b>	<b>88,46%</b>
<i>Grad 1</i>	74	41,34%	0	0%	38	47,50%	36	69,23%
<i>Grad 2</i>	18	10,06%	0	0%	8	10,00%	10	19,23%
<i>Grad 3</i>	1	0,56%	0	0%	1	1,25%	0	0%
<b>Haut</b>	<b>64</b>	<b>48,48%</b>	<b>entf</b>	<b>entf</b>	<b>40</b>	<b>50,00%</b>	<b>24</b>	<b>46,15%</b>
<i>Grad 1</i>	51	38,64%	entf	entf	35	43,75%	16	30,77%
<i>Grad 2</i>	13	9,85%	entf	entf	5	6,25%	8	15,38%
<b>Pigmentierung</b>	<b>14</b>	<b>10,61%</b>	<b>entf</b>	<b>entf</b>	<b>6</b>	<b>7,50%</b>	<b>8</b>	<b>15,38%</b>
<i>Grad 1</i>	14	10,61%	entf	entf	6	7,50%	8	15,38%
<b>Zystitis</b>	<b>54</b>	<b>30,17%</b>	<b>9</b>	<b>19,57%</b>	<b>23</b>	<b>28,75%</b>	<b>22</b>	<b>42,31%</b>
<i>Grad 1</i>	35	19,55%	6	13,04%	14	17,50%	15	28,85%
<i>Grad 2</i>	19	10,61%	3	6,52%	9	11,25%	7	13,41%
<b>Harninkontinenz</b>	<b>6</b>	<b>3,35%</b>	<b>1</b>	<b>2,17%</b>	<b>3</b>	<b>3,75%</b>	<b>2</b>	<b>3,85%</b>
<i>Grad 1</i>	6	3,35%	1	2,17%	3	3,75%	2	3,85%
<b>keine NW</b>	<b>53</b>	<b>29,61%</b>	<b>36</b>	<b>78,26%</b>	<b>13</b>	<b>16,25%</b>	<b>3</b>	<b>5,77%</b>

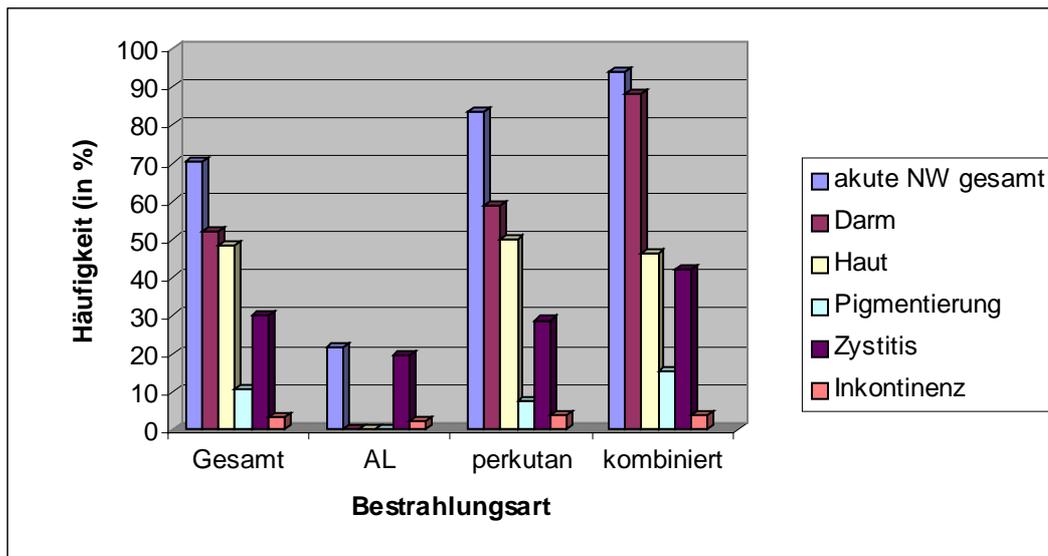
NW Nebenwirkungen  
 Werteangaben Absolutwerte | Prozent der Probanden des jeweiligen Behandlungsarms  
 entf entfällt, da nicht erfasst

**Tabelle 13:** Akute Nebenwirkungen

Betrachtet man nun die verschiedenen Bestrahlungsarten getrennt, ergibt sich folgendes:

21,74% der mit Brachytherapie behandelten Frauen entwickelten akute Nebenwirkungen, davon 19,57% eine und 2,17% zwei verschiedene Bestrahlungsfolgen. Demgegenüber zeigten sich bei 83,75%, die perkutan bestrahlt wurden, und bei 94,23% der Patientinnen, die sowohl perkutan als auch mit Afterloadingtherapie behandelt wurden, akute Nebenwirkungen.

Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 19.



AL Afterloading  
 NW Nebenwirkungen  
 Häufigkeit in Prozent der Probanden pro Behandlungsgruppe

**Abbildung 19:** Akute Nebenwirkungshäufigkeit

### 3.4.1.1 Akute Nebenwirkungen des Darms

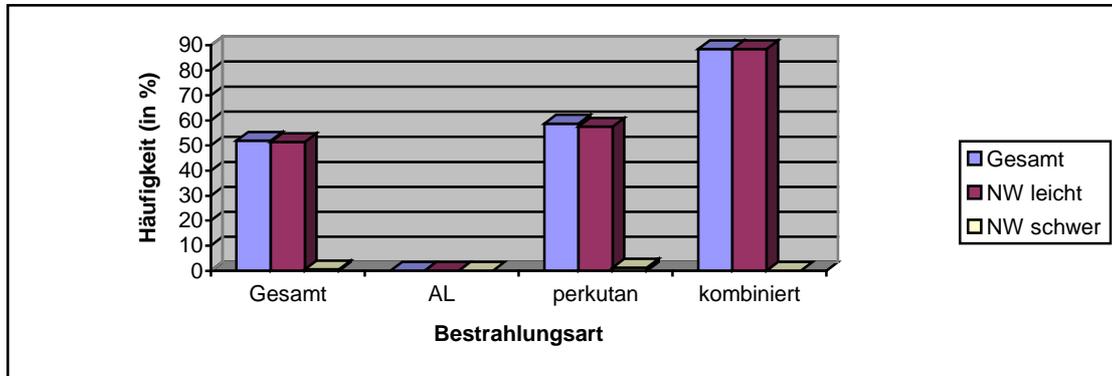
Insgesamt traten bei 51,96% Diarrhoen auf, davon bei 41,34% weniger als vier Stühle pro Tag, bei 10,06% zwischen vier und sechs Stühle pro Tag und bei 0,56% mehr als sieben Stühle pro Tag. Bei acht Patientinnen hielt die Diarrhoe über 90 Tage an, davon blieb in sechs Fällen der Nebenwirkungsgrad gleich (in fünf Fällen Grad 1, in einem Fall Grad 2), und in zwei Fällen verbesserte sich die Diarrhoe von Grad 2 auf Grad 1. Zwei Patientinnen entwickelten die erstgradige Diarrhoe erst innerhalb der ersten 90 Tage nach der Bestrahlung.

In der Gruppe der Afterloading-Patienten traten keine Darmnebenwirkungen auf.

Bei den perkutan bestrahlten Patientinnen zeigten sich in 58,75% akute Nebenwirkungen am Darm; davon waren 47,5% Grad 1-, 10% Grad 2- und 1,25% Grad 3-Nebenwirkungen. In 4 Fällen persistierte die Diarrhoe über 90 Tage, in einem Fall trat sie erst innerhalb dieses Zeitraums auf.

In der Gruppe der erkrankten Frauen, die mit beiden Bestrahlungsarten therapiert wurden, bekamen 88,46% Darmnebenwirkungen, davon 69,23% Grad 1- und 19,23% Grad 2-Nebenwirkungen. Die Diarrhoe hielt in vier Fällen

über 90 Tage an, verbesserte sich aber bei zwei Frauen von Grad 2 auf Grad 1. Abbildung 20 zeigt die Verteilung der leicht- und hochgradigen akuten Nebenwirkungen am Darm.



AL                    Afterloading  
 NW leicht        Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades  
 NW schwer      Nebenwirkungen dritten und vierten Grades  
 Häufigkeit      in Prozent der Probanden

**Abbildung 20:** Akute Nebenwirkungshäufigkeit am Darm

#### 3.4.1.2 Akute Nebenwirkungen der Haut

Die Strahlenfolgen an der Haut belaufen sich insgesamt auf 48,48%. Am häufigsten trat eine erstgradige Hautreaktion auf, d.h. ein schwaches Erythem oder eine trockene Schuppung (38,64%). In 9,85% zeigte sich eine Grad 2-Reaktion, also ein mäßiges bis starkes Erythem oder eine fleckig-feuchte Schuppung. Bei sieben Patientinnen persistierte die Hautveränderung über 90 Tage, wobei erstgradige Reaktionen in drei Fällen gleich blieben und sich in je einem Fall auf eine zweit- bzw. drittgradige Veränderung verschlechterten. Grad 2-Nebenwirkungen blieben bei einer Patientin gleich und verbesserten sich in einem Fall zu einer Grad 1-Reaktion. Bei drei Frauen trat eine erstgradige Nebenwirkung der Haut innerhalb von 90 Tagen auf.

Eine leichte und lokalisierte Hyperpigmentierung zeigte sich bei 10,61% der Patientinnen.

Von den Frauen, die nur extern bestrahlt wurden, bekamen insgesamt 50% Hautreaktionen, wobei Grad 1-Nebenwirkungen mit 43,75% am häufigsten auftraten. Zweitgradige Bestrahlungsfolgen zeigten sich bei 6,25%.

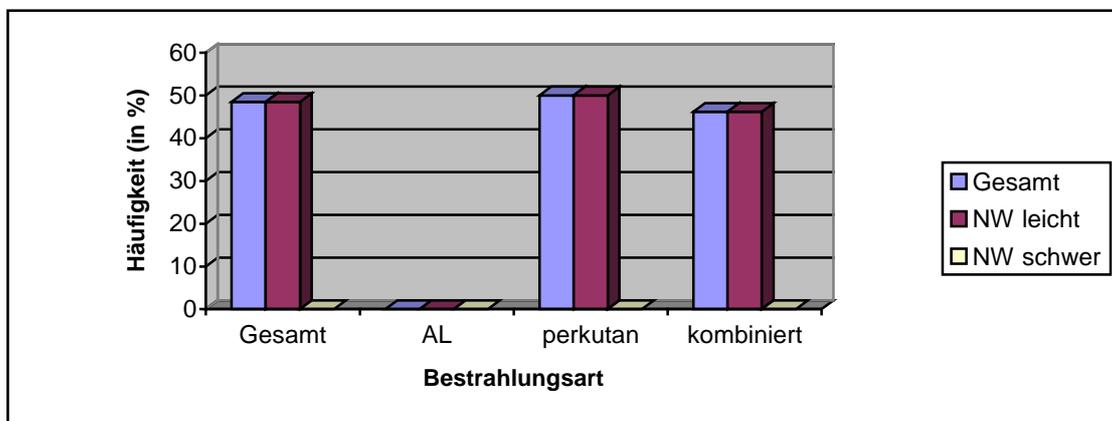
In vier Fällen hielten die Hautveränderungen über 90 Tage an, davon blieben eine erst- und eine zweitgradige Reaktion unverändert bestehen, und bei zwei Patientinnen verschlechterte sich der Hautbefund von Grad 1 auf Grad 2 bzw. Grad 3. Eine erstgradige Hautreaktion zeigte sich erst innerhalb von 90 Tagen. In dieser Gruppe kam es in sechs Fällen zu einer leichten Hyperpigmentierung (7,5%).

Betrachtet man die Patientinnen, die mit beiden Bestrahlungsarten behandelt wurden, zeigten sich bei 46,15% Nebenwirkungen an der Haut, davon in 30,77% Grad 1- und in 15,38% Grad 2-Hautreaktionen.

Innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlungsende waren bei fünf Frauen erstgradige Hautreaktionen sichtbar, die in zwei Fällen seit der Strahlentherapie persistiert hatten und sich in einem Fall von einer Grad 2-Nebenwirkung nach Bestrahlungsende verbessert hatte. Zwei Frauen entwickelten die entsprechende Hautveränderung erst innerhalb dieses Zeitraums.

Die akuten Therapiefolgen an der Haut sind in Abbildung 21 dargestellt.

Eine leichte Hyperpigmentierung fand sich in dieser Gruppe bei 15,38% der Patientinnen.



AL                    Afterloading  
 NW leicht        Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades  
 NW schwer      Nebenwirkungen dritten und vierten Grades  
 Häufigkeit      in Prozent der Probanden

**Abbildung 21:** Akute Nebenwirkungshäufigkeit an der Haut

### 3.4.1.3 Akute Nebenwirkungen der Blase

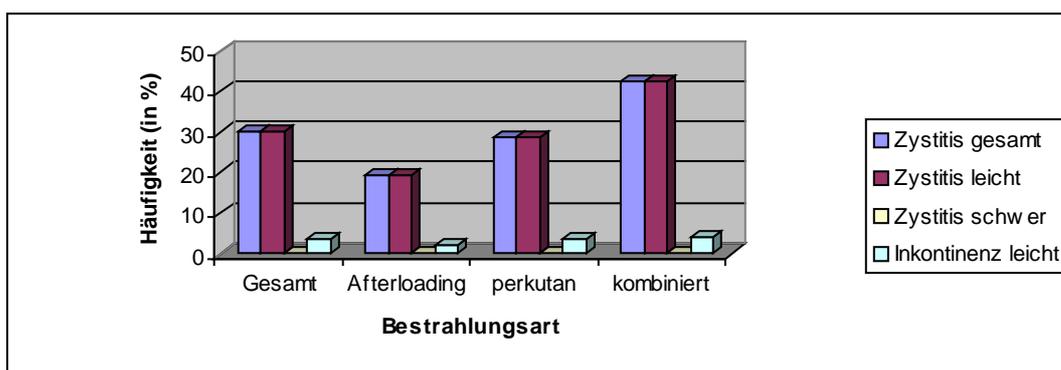
Die Bestrahlungsfolgen an der Blase äußerten sich als Zystitis oder als Inkontinenz. Blasenspasmen traten bei keiner unserer Patientinnen auf.

In 19,55% zeigte sich eine erstgradige Zystitis, in 10,61% ging sie mit Dysurie oder makroskopischer Hämaturie einher. Eine gelegentliche Inkontinenz wiesen nach Bestrahlung 3,35% der Patientinnen auf.

Nach erfolgter Brachytherapie kam es bei 13,04% zu erstgradiger und bei 6,52% zu zweitgradiger Zystitis. Eine Grad 1-Inkontinenz entwickelte in dieser Bestrahlungsgruppe eine Patientin (2,17%).

Von den Frauen, die extern bestrahlt worden waren, trat bei 17,5% eine Grad 1- und bei 11,25% eine Grad 2-Zystitis auf. Zu einer ebenfalls erstgradigen Inkontinenz kam es in drei Fällen (3,75%).

Betrachtet man die Gruppe der kombiniert bestrahlten Patientinnen, zeigte sich eine Zystitis in 28,85% als Grad 1- und in 13,41% als Grad 2-Nebenwirkung. Eine gelegentliche Inkontinenz kam in diesem Patientenkollektiv bei 3,85% der Frauen vor.



Zystitis leicht  
Zystitis schwer  
Häufigkeit

Zystitis ersten und zweiten Grades  
Zystitis dritten und vierten Grades  
in Prozent der Probanden

**Abbildung 22:** Akute Nebenwirkungshäufigkeit an der Blase

#### 3.4.1.4 Abbruch der Bestrahlung infolge akuter Nebenwirkungen

Bei zwei Patientinnen wurde mit der kombinierten Bestrahlung pausiert, davon in einem Fall wegen Diarrhoe.

In der Gruppe der extern bestrahlten Frauen wurde die Behandlung in drei Fällen abgebrochen. Ursache dafür waren eine Diarrhoe, eine rezidivierende Rektum-Vaginal-Fistel und Verdacht auf Abszess und Hyperthyreose.

Bei ebenfalls drei Frauen in der Gruppe der Brachytherapie wurde die Bestrahlung vorzeitig beendet, davon bei zwei Patientinnen auf eigenen

Wunsch hin. Einer Patientin wurde die dritte Afterloading-Fraktion wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht verabreicht.

### 3.4.2 Chronische Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 15 Patientinnen chronische Nebenwirkungen auf (8,38%). Am häufigsten manifestierten sich die Bestrahlungsfolgen an der Blase (6,15%), wobei die Dauer zwischen Operation und chronischer Nebenwirkung im Median bei 27,02 Monaten lag.

Am Darm traten die Bestrahlungsfolgen mit einer Latenz von 7,93 Monaten auf. An der Haut zeigten sich in 1,68% Nebenwirkungen der Therapie. Davon entwickelten zwei Patientinnen eine Fibrose, eine Frau zeigte Teleangiektasien im Bestrahlungsgebiet. Hierbei konnte die Dauer bis zum Auftreten nur im Fall der Patientin mit Teleangiektasien mit 6,47 Monaten angegeben werden.

Eine Übersicht über die chronischen Bestrahlungsfolgen zeigt Tabelle 14.

	Gesamt		Afterloading		perkutan		kombiniert	
<b>Chronische NW gesamt</b>	<b>15</b>	<b>8,38%</b>	<b>1</b>	<b>2,17%</b>	<b>7</b>	<b>8,75%</b>	<b>7</b>	<b>13,46%</b>
<b>Darm</b>	<b>5</b>	<b>2,79%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>2</b>	<b>2,50%</b>	<b>3</b>	<b>5,77%</b>
<i>leicht</i>	3	1,68%	0	0%	2	2,50%	1	1,92%
<i>schwer</i>	2	1,12%	0	0%	0	0%	2	3,85%
<b>Fibrose</b>	<b>2</b>	<b>1,12%</b>	<b>entf</b>	<b>entf</b>	<b>1</b>	<b>1,25%</b>	<b>1</b>	<b>1,92%</b>
<i>Grad 1</i>	2	1,12%	entf	entf	1	1,25%	1	1,92%
<b>Teleangiektasien</b>	<b>1</b>	<b>0,56%</b>	<b>entf</b>	<b>entf</b>	<b>1</b>	<b>1,25%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<i>Grad 1</i>	1	0,56%	entf	entf	1	1,25%	0	0%
<b>Blase</b>	<b>11</b>	<b>6,15%</b>	<b>1</b>	<b>2,17%</b>	<b>5</b>	<b>6,25%</b>	<b>5</b>	<b>9,62%</b>
<i>leicht</i>	9	5,03%	1	2,17%	4	5,00%	4	7,69%
<i>schwer</i>	2	1,12%	0	0%	1	1,25%	1	1,92%
<b>keine NW</b>	<b>164</b>	<b>91,62%</b>	<b>45</b>	<b>97,83%</b>	<b>73</b>	<b>91,25%</b>	<b>45</b>	<b>86,54%</b>

NW Nebenwirkungen  
 Werteangaben Absolutwerte | Prozent der Probanden des jeweiligen Behandlungsarms  
 entf entfällt, da nicht erfasst

**Tabelle 14:** Chronische Nebenwirkungen

Betrachtet man die Gruppe der extern Bestrahlten, ergibt sich eine Nebenwirkungshäufigkeit von 8,75%. Fünf Patientinnen entwickelten diese an der Blase, zwei am Darm und zwei an der Haut. In dieser Gruppe betrug die Dauer zwischen Operation und Auftreten der Bestrahlungsfolgen 26,87 Monate bei Nebenwirkungen an der Blase (zwischen zehn und 43,73 Monaten), 7,93

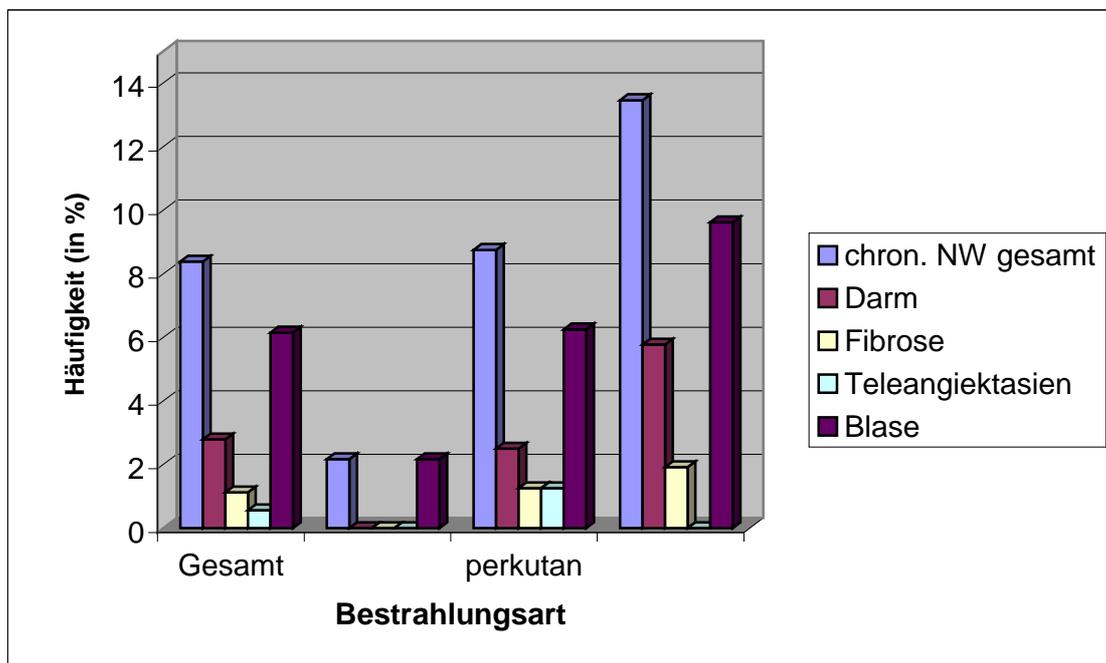
Monate bei Darmbeschwerden und 6,47 Monate bei Teleangiektasien (jeweils nur eine Angabe zur Dauer).

In der Gruppe der mittels Afterloadingverfahren behandelten Patientinnen entwickelten sich bei einer Person chronische Bestrahlungsfolgen. Diese manifestierten sich im Bereich der Blase. Die Dauer zwischen Operation und Auftreten der Nebenwirkungen konnte hierbei nicht erfasst werden.

Nebenwirkungen am Darm traten in dieser Behandlungsgruppe nicht auf.

Bei den kombiniert bestrahlten Patientinnen kam es in sieben Fällen zu chronischen Nebenwirkungen. In dieser Gruppe kamen bei fünf Frauen Therapiefolgen an der Blase vor (keine Angabe zum Zeitpunkt der Manifestation) und bei drei Patientinnen am Darm nach 17,54 Monaten (Range 2,7 – 32,37 Monate). An der Haut zeigten sich in einem Fall chronische Therapiefolgen in Form einer Fibrose; Teleangiektasien traten nicht auf. Bei den oben genannten Fällen traten bei zwei Frauen kombinierte Bestrahlungsfolgen auf: an der Blase kombiniert mit Fibrose bzw. Darmnebenwirkungen.

Abbildung 23 gibt die genaue Verteilung auf die Bestrahlungsarten wieder.

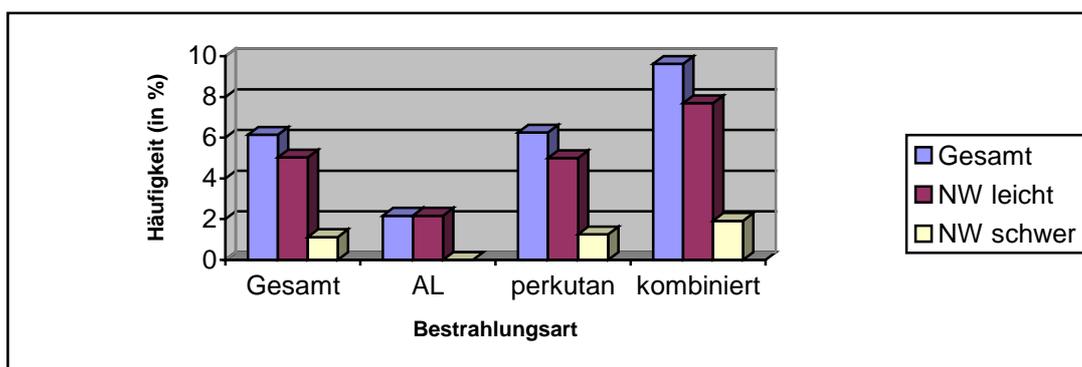


AL Afterloading  
 NW Nebenwirkungen  
 Häufigkeit in Prozent der Probanden

**Abbildung 23:** Chronische Nebenwirkungen

### 3.4.2.1 Chronische Nebenwirkungen der Blase

An der Blase kam es in 6,15% der Fälle zu chronischen Nebenwirkungen. Die meisten Frauen, bei denen sich Nebenwirkungen an der Blase zeigten, entwickelten leichte Beschwerden. In 1,12% kam es zu schweren Bestrahlungsfolgen, darunter in einem Fall zu höhergradiger Inkontinenz und in einem Fall zu höhergradiger Zystitis. Die Verteilung auf die verschiedenen Bestrahlungsarten kann Tabelle 14 entnommen werden; eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 24.



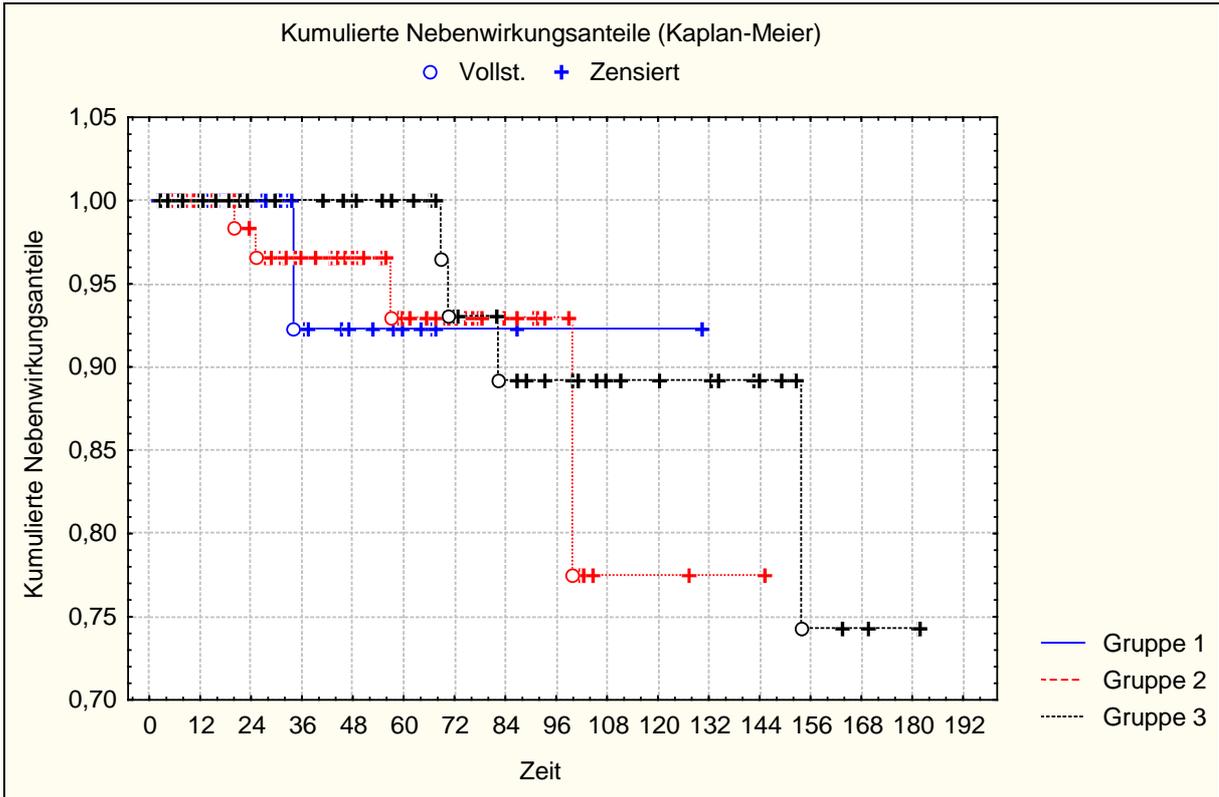
AL                    Afterloading  
NW leicht          Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades  
NW schwer        Nebenwirkungen dritten und vierten Grades  
Häufigkeit        in Prozent der Probanden

**Abbildung 24:** Chronische Nebenwirkungen an der Blase

Eine Kaplan-Meier-Analyse der leichten chronischen Nebenwirkungen an der Blase zeigt Abbildung 25.

In Gruppe 1 (alleinige Brachytherapie) sind nach 4 und nach 5 Jahren 92,31% der Patientinnen ohne leichte Nebenwirkungen an der Blase (95%-Konfidenzintervall 91,23 – 93,39%); in Gruppe 2 (alleinige perkutane Therapie) sind es nach 48 Monaten 96,57% und nach 5 Jahren 92,99% (95%-Konfidenzintervall 96,22 – 96,92% bzw. 92,38 – 93,61%). In Gruppe 3 (kombinierte perkutane und intravaginale Therapie) hat zu beiden Zeitpunkten keine Patientin chronische Blasen Nebenwirkungen.

Der p-Wert (log-rank Test) zwischen Gruppe 1 und 2 liegt bei  $p=0,9$ , zwischen Gruppe 1 und 3 bei  $p=0,62$ , und zwischen Gruppe 2 und 3 beträgt er  $p=0,45$ .



**Survival-Funktion:**

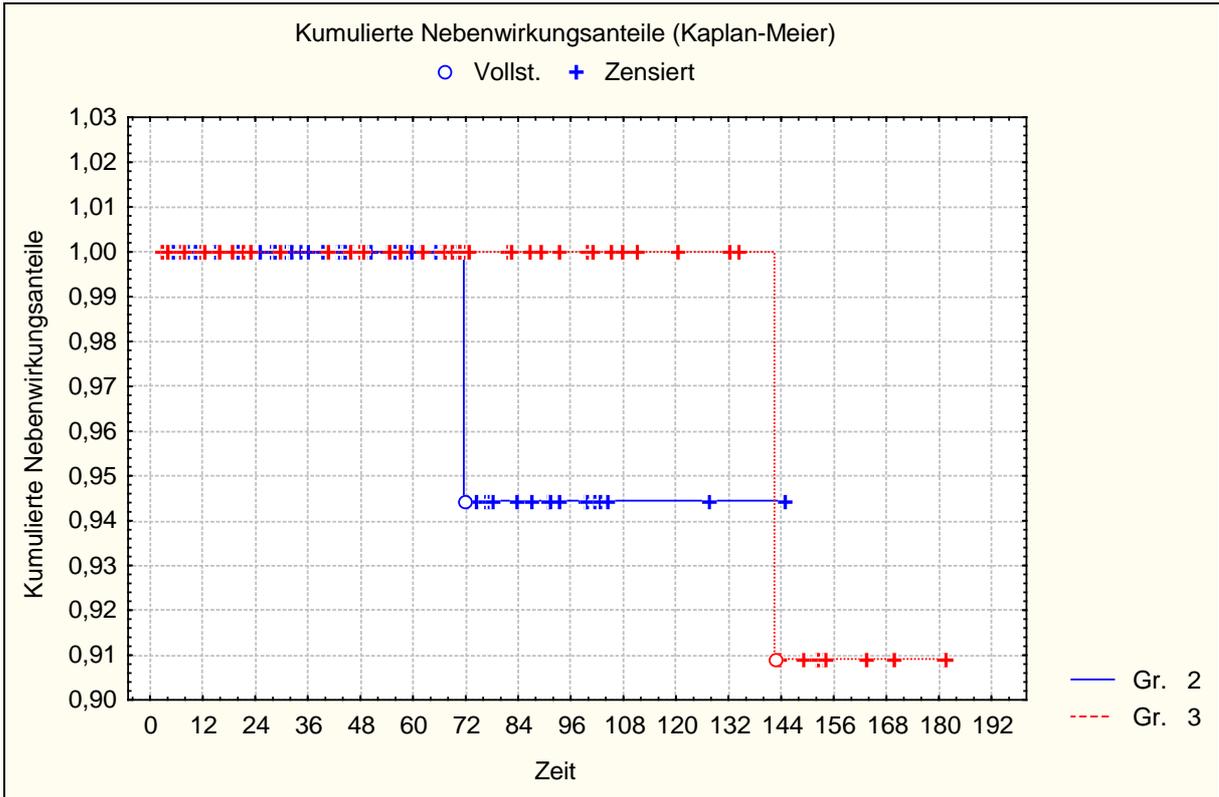
- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

- Skalierung Zeit in Monaten
- Gruppe 1 Brachytherapie-Gruppe
- Gruppe 2 perkutan Bestrahlte
- Gruppe 3 kombiniert Behandelte

**Abbildung 25:** Analyse leichter (Grad 1/2) Nebenwirkungen an der Blase differenziert nach Bestrahlungsart

Sowohl in Gruppe 2 als auch in Gruppe 3 treten schwere (Grad 3 und 4) Blasen Nebenwirkungen erst nach mehr als 5 Jahren auf, wie aus Abbildung 26 ersichtlich wird.

Für die Kaplan-Meier-Analyse der schweren chronischen Nebenwirkungen an der Blase beträgt der p-Wert zwischen der Gruppe der perkutan Behandelten und der kombiniert Bestrahlten  $p= 0,44$  (log-rank Test).



**Survival-Funktion:**

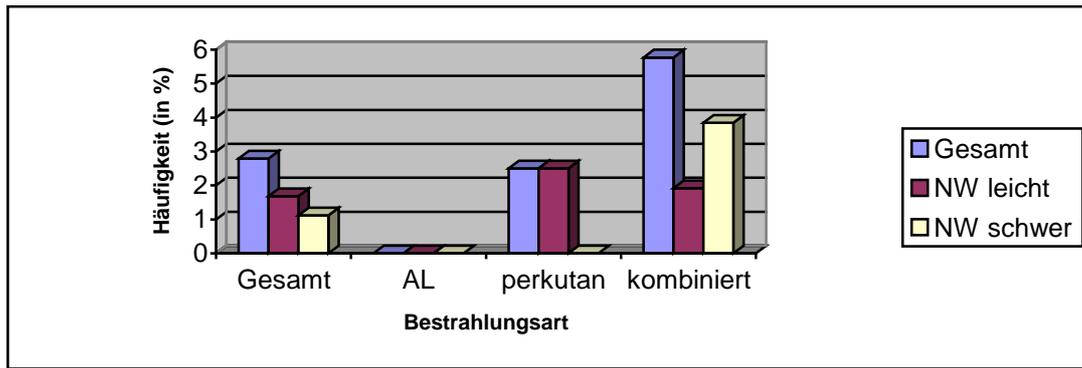
- Vollst.      Vollständige Beobachtung
- + Zensiert    Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung                      Zeit in Monaten  
 Gr. 2 (Gruppe 2)              Gruppe der perkutan behandelten Patientinnen  
 Gr. 3 (Gruppe 3)              kombiniert bestrahlte Gruppe

**Abbildung 26:** Analyse schwerer (Grad 3/4) Nebenwirkungen an der Blase differenziert nach Bestrahlungsart

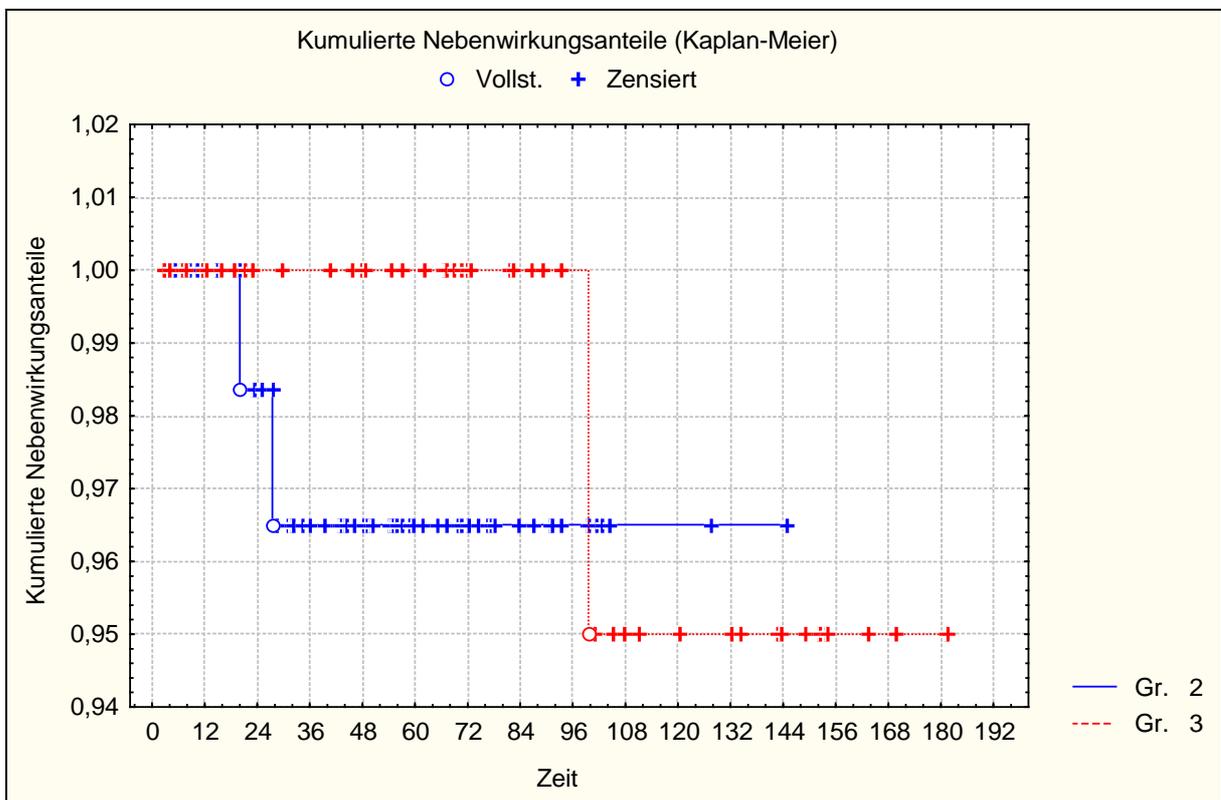
**3.4.2.2 Chronische Nebenwirkungen am Darm**

Am Darm entwickelten sich in 2,79% der Fälle chronische Nebenwirkungen, wobei es sich am häufigsten um eine milde chronische Diarrhoe handelte. Weitere Bestrahlungsfolgen zeigten sich als Stuhlinkontinenz, Defäkationsbeschwerden, oder Strahlenkolitis. Die Verteilung auf die Bestrahlungsformen zeigt sich in Abbildung 27 und Tabelle 14.



AL                    Afterloading  
 NW leicht        Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades  
 NW schwer      Nebenwirkungen dritten und vierten Grades  
 Häufigkeit      in Prozent der Probanden

**Abbildung 27:** Chronische Nebenwirkungen am Darm



**Survival-Funktion:**

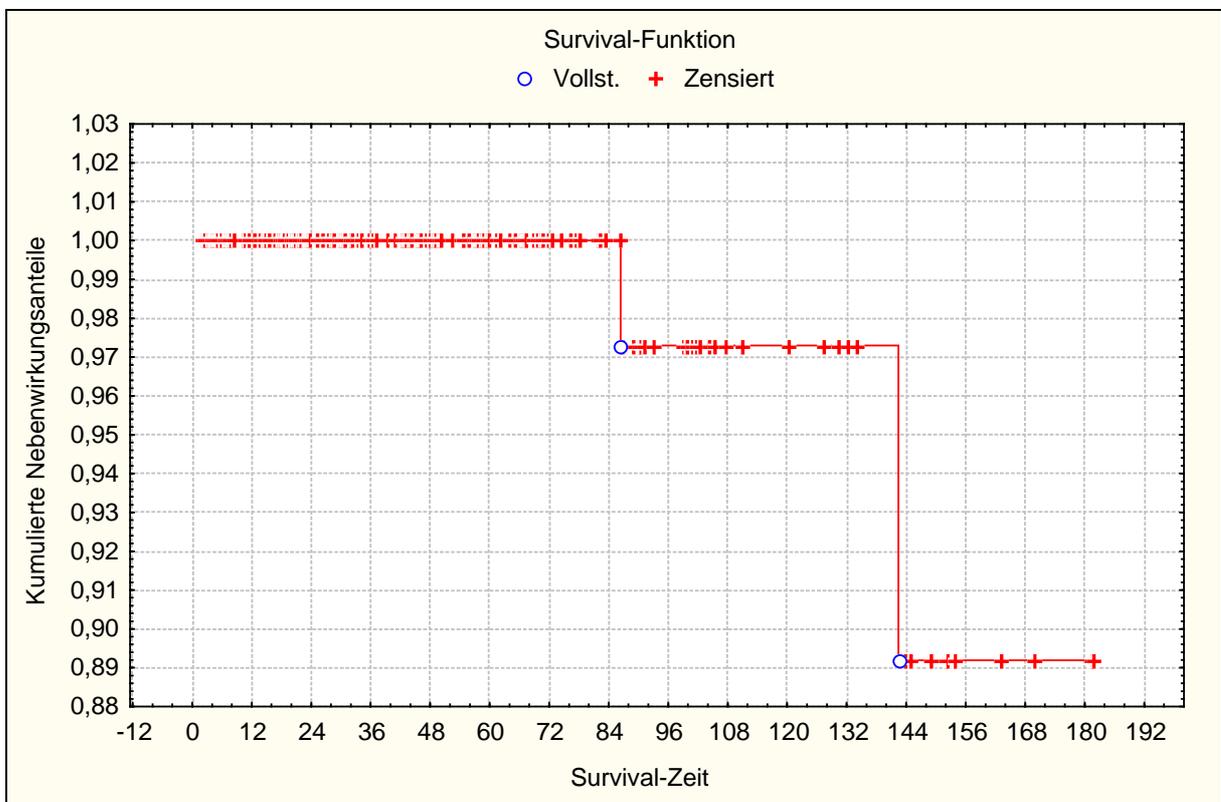
o Vollst.        Vollständige Beobachtung  
 + Zensiert     Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung     Zeit in Monaten  
 Gruppe 2      perkutan Bestrahlte  
 Gruppe 3      kombiniert Behandelte

**Abbildung 28:** Analyse leichter (Grad 1/2) Darmnebenwirkungen differenziert nach Bestrahlungsart

Abbildung 28 zeigt die Analyse der leichten Darmnebenwirkungen nach Kaplan-Meier; der p-Wert hierzu beträgt  $p=0,47$  (log-rank Test).

In Gruppe 2 sind nach 4 und nach 5 Jahren 96,5% der Frauen ohne leichte chronische Darmnebenwirkungen (95%-Konfidenzintervall 96,14 – 96,86%). In Gruppe 3 trat innerhalb von 5 Jahren keine dieser Nebenwirkungen auf. Analog dazu ist in Abbildung 29 die Analyse schwerer (Grad 3/4) Darmnebenwirkungen zu sehen; diese zeigten sich wie oben angeführt nur in der Gruppe der kombiniert behandelten Frauen und traten erst nach mehr als 5 Jahren auf.



**Survival-Funktion:**

- o Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

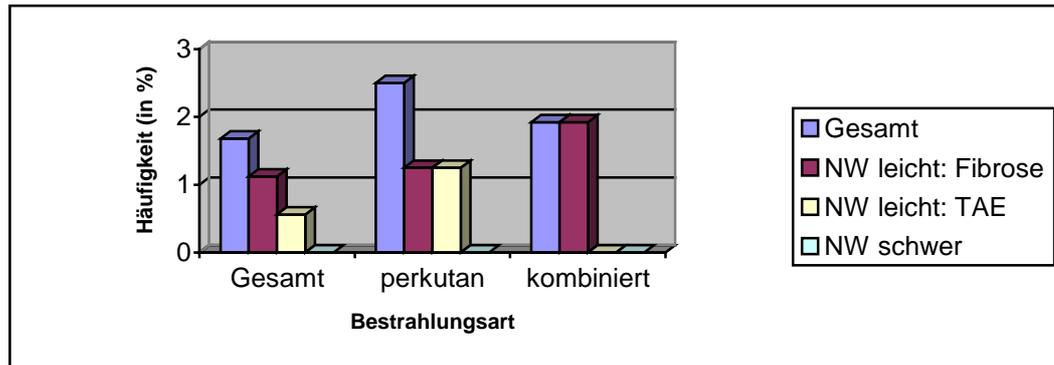
Skalierung Zeit in Monaten

**Abbildung 29:** Analyse schwerer Darmnebenwirkungen nach kombinierter Radiatio

**3.4.2.3 Chronische Nebenwirkungen an der Haut**

In 1,68% der Fälle kam es an der Haut zu chronischen Nebenwirkungen. Hierbei handelt es sich bei zwei Patientinnen um eine erstgradige Fibrose.

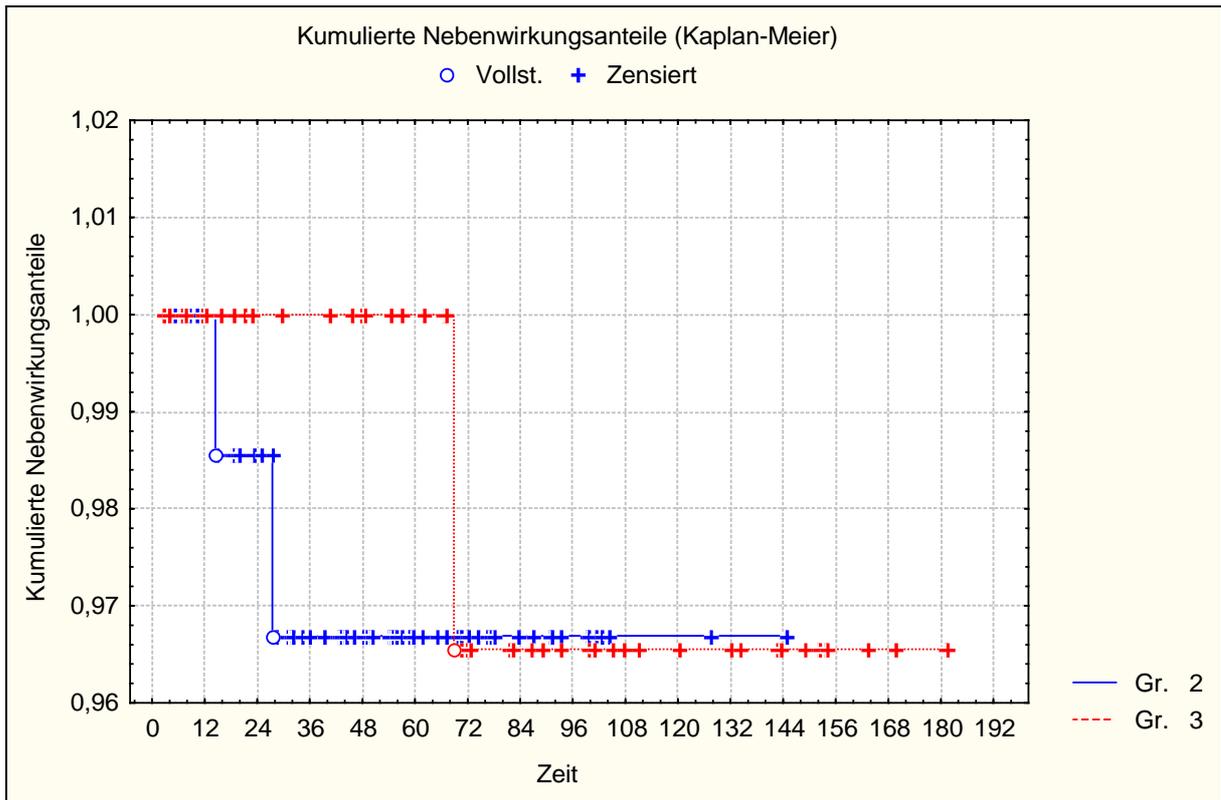
Eine Patientin entwickelte Teleangiektasien, die ebenfalls ersten Grades waren. Nach den unterschiedlichen Therapieformen aufgeschlüsselt zeigen sich die Nebenwirkungen bei einer der kombiniert bestrahlten und zwei der perkutan therapierten Patientinnen. Dies wird in Abbildung 30 und Tabelle 14 verdeutlicht.



AL Afterloading  
TAE Teleangiektasien  
NW leicht Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades  
NW schwer Nebenwirkungen dritten und vierten Grades (gesamt)  
Häufigkeit in Prozent der Probanden

**Abbildung 30:** Chronische Nebenwirkungen an der Haut

Auch hierzu analysierten wir die Daten nach Kaplan-Meier; der p-Wert liegt bei  $p=0,62$  (log-rank Test).



#### Survival-Funktion:

- Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten  
 Gr. 2 (Gruppe 2) perkutan behandelte Gruppe  
 Gr. 3 (Gruppe 3) kombiniert bestrahlte Gruppe

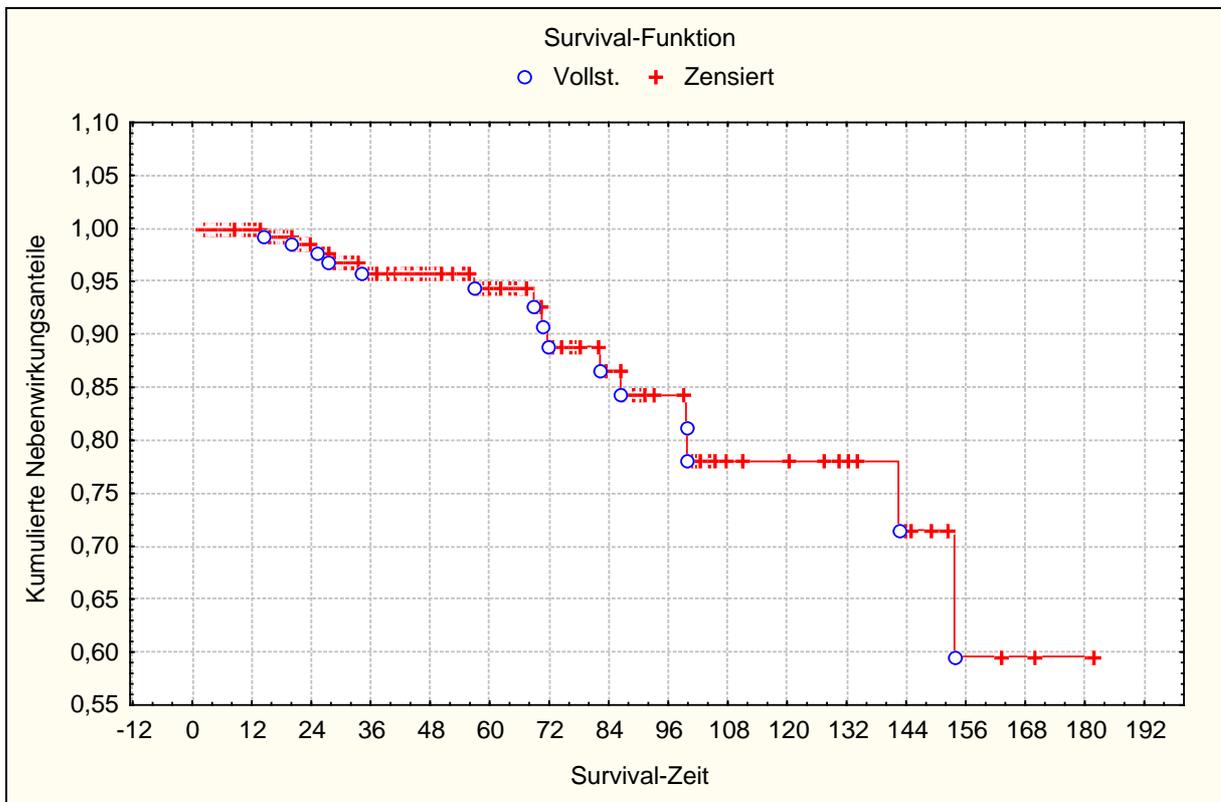
**Abbildung 31:** Analyse der Nebenwirkungen an der Haut nach Bestrahlungsart

In Gruppe 2 sind nach 4 und nach 5 Jahren 96,69% der Frauen ohne chronische Nebenwirkungen an der Haut (95%-Konfidenzintervall 96,35 – 97,03%); in Gruppe 3 traten diese Nebenwirkungen nach mehr als 5 Jahren auf.

#### 3.4.2.4 Betrachtung chronischer Nebenwirkungen aus Patientensicht

Da bei einigen Frauen mehrere chronische Nebenwirkungen auftraten, führten wir eine Analyse unabhängig von der Qualität der Bestrahlungsfolgen durch. Insgesamt kam es bei 15 Patientinnen zu chronischen Bestrahlungsfolgen, davon bei 12 Frauen zu leichten (Grad 1/2), bei 3 Frauen zu schweren (Grad 3/4) Nebenwirkungen (6,7% bzw. 1,68%).

Eine Kaplan-Meier-Kurve der chronischen Nebenwirkungen ist in Abbildung 32 dargestellt.



**Survival-Funktion:**

- Vollst. Vollständige Beobachtung
- + Zensiert Zensierte Beobachtung (nachfolgend keine weitere Information verfügbar)

Skalierung Zeit in Monaten

**Abbildung 32:** Kaplan-Meier-Analyse der chronischen Nebenwirkungen (Grad 1-4) aus Patientensicht

Nach 48 Monaten waren 95,85% der Patientinnen ohne chronische Nebenwirkungen, nach 5 Jahren waren es 94,46% (95%-Konfidenzintervall 95,58 – 96,12% bzw. 94,13 – 94,79%).

## 4 Diskussion

In der vorgelegten Untersuchung sollten Patientinnen der Tübinger Radioonkologie mit Korpuskarzinom im Stadium Ic in Bezug auf die Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen charakterisiert werden. Wir haben hierzu die Daten im Hinblick auf Bestrahlungsart, Risikoprofil der Patientinnen, Rezidiv- und Überlebensraten sowie Nebenwirkungshäufigkeit analysiert.

### 4.1 Rezidivrate

Bei unserem Patientenkollektiv beträgt die Häufigkeit aller Rückfälle in dem beobachteten Zeitraum 12,29%; nach 4 Jahren beläuft sie sich auf 9,98%, und nach 5 Jahren auf 13,64%. Diese Rezidivrate ist vergleichbar mit den in anderen Publikationen angegebenen, beispielsweise nennen Moss et al. 11,8% [38], Sartori et al. 14,4% nach 5 Jahren [45] und Citron et al. 24% ebenfalls nach 5 Jahren [9]. Zu diesen Werten muss allerdings gesagt werden, dass sich darin auch diejenigen Patientinnen finden, die keine adjuvante Bestrahlung erhalten haben. In Studien, in denen dies nicht der Fall war, kommen die Autoren aber ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen, so etwa Micke et al. mit einer 5-Jahres-Rezidivrate von 7,8% [36], Alektiar et al. mit 17% [3], Horowitz et al. mit 18% [24] oder Meerwaldt et al. mit 23% [35]; in letzterer Studie könnte die lange Beobachtungszeit von zehn Jahren die vergleichsweise hohe Rate an Rückfällen erklären.

Auch die Form der Bestrahlung hat einen großen Einfluss auf die Rezidivrate. So variieren die Werte in unserem Kollektiv insgesamt von 6,52-15%, nach 4 Jahren von 9,01-16,51% und nach 5 Jahren von 11,54-16,51%. Für die Brachytherapie liegt die Rate mit 6,52% ähnlich den Werten anderer Autoren, beispielsweise geben Micke et al. 5,9% an [36], Sorbe et al. 3,7% [47]. In dem extern bestrahlten Kollektiv rezidierten mit 15% die Patientinnen am häufigsten; dieser Wert liegt ähnlich dem von Sartori et al. mit 14,5% nach 5 Jahren angegebenen [45]. Die Frauen, die mit beiden Bestrahlungsarten

behandelt worden waren, erlitten in 13,46% der Fälle ein Rezidiv. Dies bestätigt sich durch den Artikel von Micke et al., deren kombiniert bestrahlten Patientinnen in 10% rezidierten [36].

Um nun diese Werte weiter aufzuschlüsseln, verglichen wir die Raten an unterschiedlichen Rückfallsarten.

Ein Lokalrezidiv entwickelten 1,12% unserer Patientinnen insgesamt. Die Werte der lokalen Rückfälle variieren in der Literatur von 5,5-12% [9, 35, 36].

Alle diese Frauen waren in unserer Klinik perkutan bestrahlt worden, so dass zwei Patientinnen von 80 in diesem Behandlungsarm lokal rezidierten (der Anteil der Lokalrezidive beträgt hierbei 2,5%). Sartori et al. berichten für perkutan behandelte Patientinnen eine Lokalrezidivrate von 34,3% [45].

Lokale Rückfälle nach Afterloadingtherapie oder kombinierter Radiatio, die bei unseren Patientinnen nicht aufgetreten waren, zeigen sich in anderen Studien in 1,7-6,9% [1, 21, 36, 47].

Einen systemischen Rückfall erlitten 9,5% unserer Patientinnen.

Die hierzu in der Literatur genannten Werte bewegen sich zwischen 13 und 21% [3, 18, 35, 50]. Nach verschiedenen Bestrahlungsarten getrennt kam es in 6,52-11,25% der Fälle zu einem systemischen Rückfall. Frauen mit Brachytherapie hatten also mit 6,52% am wenigsten häufig ein systemisches Rezidiv. Bei Micke et al. finden sich in dieser Subgruppe keine Fernmetastasen [36], Aalders et al. geben diesen Wert mit 5,4% an [1].

Extern bestrahlte Frauen rezidierten in unserem Kollektiv mit 11,25% der Fälle am häufigsten systemisch; diese Werte variieren in der Literatur von 5,3-65,7% [11; 13; 29; 45].

In der Gruppe der kombiniert behandelten Frauen traten in 9,62% systemische Rückfälle auf. Andere Autoren geben hier Werte zwischen 5 und 9,9% an [1, 36].

Die Diskrepanz mancher Ergebnisse, vor allem der Lokalrezidivraten in der Gruppe der perkutan bestrahlten Patientinnen, kann darauf zurückgeführt

werden, dass in unserer Studie die Patientinnen mit lokalem und systemischen Rezidiv separat erfasst wurden, wobei sie in anderen Studien vermutlich der einen oder der anderen Gruppe von Rückfällen zugeordnet wurden.

Berücksichtigt man zusätzlich, dass die Patientengruppen der verschiedenen Studien doch sehr inhomogen sind, dass die Bestrahlungen zum Teil sehr unterschiedlich verabreicht worden sind, und dass die Rezidivformen nicht immer genau erfasst wurden, lassen sich unsere Ergebnisse durchaus mit denen anderer Autoren vergleichen.

Zudem besteht für die Art der Bestrahlung keine einheitliche Indikation, d.h. das Risikoprofil der Patientinnen in den verschiedenen Studien bzw.

Behandlungsarmen variiert erheblich.

Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit haben z.B. Tumorhistologie und – Grading. Bei letzterem konnte in unserer Studie zwar kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate nachgewiesen werden; der Grund hierfür liegt jedoch vermutlich in der kleinen Gruppengröße.

Die Ergebnisse unserer Studie in Bezug auf die Lymphknoten-Dissektion zeigen eine höhere Rezidivrate, je mehr Lymphknoten entfernt wurden. Dies überrascht zunächst, da mit dem Ausmaß der chirurgischen Radikalität die lokale Tumorfreiheit zunehmen könnte. Die bei unseren Patientinnen vorliegende gegenteilige Beobachtung legt jedoch nahe, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall von chirurgischer Seite richtig eingeschätzt wurde, so dass der Verzicht auf eine ausgedehnte Lymphknoten-Dissektion nicht zu einer Zunahme der lokalen Rezidive führte, bzw. dass anschließend die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung richtig gestellt wurde.

Durch die Bestrahlung soll v.a. das Auftreten von lokalen Rezidive vermindert werden. In unserem Patientenkollektiv traten lediglich 5 lokale und kombiniert lokale und systemische Rezidive auf. Die pelvine Tumorkontrolle nach 5 Jahren betrug 96,3%. Diese Beobachtung spricht für eine sehr gute Tumorkontrolle im

Beckenbereich. Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der pelvinen Rezidivrate in Hinblick auf die Bestrahlungsart. Dies kann dahingehend verstanden werden, dass die Indikationsstellung für die perkutane, intravaginale oder kombinierte externe und interne Strahlentherapie entsprechend dem Rezidivrisiko adäquat gestellt wurde. Eine andere Interpretation wäre, dass ein Teil der perkutan bestrahlten Patientinnen übertherapiert wurde, da ihre Rezidivrate trotz der höheren Bestrahlungsdosis und des größeren Volumens nicht geringer war als bei den ausschließlich intravaginal behandelten Patientinnen. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Analyse kann diese Frage anhand der vorgelegten Untersuchung leider nicht beantwortet werden.

Auffällig ist die relativ hohe Rate systemischer Rezidive (9,5% des gesamten Patientenguts). Um diese Rate positiv zu beeinflussen, sollten noch weitere Therapieansätze in Betracht gezogen werden, z.B. Chemotherapien oder Bestrahlung der Paraaortal-Region. Diese Ansätze sollten beispielsweise bei G3-Tumoren diskutiert werden, welche in unserer Studie in 18,5% ausschließlich systemisch rezidierten.

## 4.2 Überleben

Die tumorspezifische 4-Jahres-Überlebensrate beträgt bei unseren Patientinnen insgesamt 91,52%; nach 5 Jahren liegt sie bei 87,79%. Betrachtet man die Überlebensrate in anderen Studien, ergeben sich meist ähnliche Werte. Moss et al. erreichen in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89,6% (Patientinnen im Stadium I [38]), bei Algan et al. wird sie mit 83% angegeben (Patientinnen im Stadium I und II [4]), Viani et al. beziffern sie auf 78,5% (Patientinnen mit G3-Tumoren im Stadium Ib und mit G2- oder G3-Tumoren im Stadium Ic [50]). Diese Werte beziehen sich jeweils auf einen Zeitraum von fünf Jahren. Vergleicht man die tumorspezifischen Überlebensraten der unterschiedlichen Behandlungsarme in unserem Patientenkollektiv mit den Ergebnissen in der Literatur, zeigt sich folgendes:

In der Gruppe der perkutan bestrahlten Frauen überlebten insgesamt 87,63% innerhalb von 48 Monaten, die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hierbei 84,97%; zu einem vergleichbaren Ergebnis mit 5-Jahres-Überlebensraten von 81% bzw. 77% kommen in ihren jeweiligen Artikeln auch Creutzberg et al. [11] und Schmitt et al. [46].

In der Afterloading-Gruppe zeigte sich eine tumorspezifische Überlebensrate von 83,49% sowohl nach 4 als auch nach 5 Jahren. Dies lässt sich mit der Survivalrate von 94,3% vergleichen, zu der Hänsgen et al. in ihrem Artikel kommen [21], und ebenso mit der Überlebensrate von 91% bei Aalders et al. [1]. In der Arbeit von Sorbe et al. überlebten nach Brachytherapie 91,8% [47]. Diese Werte beziehen sich jeweils auf einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.

Eine Übersichtsarbeit von Look nennt für diese beiden Therapiearme 5-Jahres-Überlebensraten von 93-100% nach Afterloadingtherapie und von 79-92% nach externer Bestrahlung [32].

Bezüglich des Risikoprofils zeigt sich in unserer Studie eine signifikante Assoziation der Überlebensrate mit der Tumorphistologie. Patientinnen mit Adenokarzinom haben somit ein geringeres Risiko zu versterben, als Frauen mit ungünstiger Histologie.

Dass in Bezug auf das Grading kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, liegt an der geringen Gruppengröße. So gab es bei unserer Untersuchung unter den Patientinnen mit G1-Tumor keine unzensierten Fälle, so dass hier keine Kaplan-Meier-Analyse möglich war.

Die tumorbedingte Überlebensrate beträgt nach 5 Jahren 87,79% und liegt somit im Bereich der Rezidivfreiheit nach 5 Jahren (86,36%). Dies legt nahe, dass die meisten Rückfälle systemisch auftraten und damit nicht durch Bestrahlung verhindert werden konnten. Dies korreliert auch mit unseren Ergebnissen hinsichtlich der Rezidivmuster: 2 lokale Rezidive gegenüber 20 systemischen und kombinierten Rezidiven. Hier sollten – wie oben angesprochen – systemische Therapieansätze in Betracht gezogen werden,

da sie im Falle einer Verhinderung der systemischen Rezidive auch zu einer längeren Überlebenszeit führen können.

Nach einer kombinierten adjuvanten Behandlung an der Universitätsklinik Tübingen mit perkutaner und Brachytherapie überlebten tumorbedingt 90,81% 5 Jahre; die gesamte 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich in diesem Behandlungsarm auf 84,4% . Zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 91,8% bei kombiniert Bestrahlten kommen auch Hänsgen et al. [21], bei Aalders et al. ergaben sich in dieser Gruppe 89% [1].

Somit zeigt sich bei unserem Patientenkollektiv folgendes: Die tumorbedingte Überlebensrate der kombiniert Behandelten war mit 93,41% nach 4 und 90,81% nach 5 Jahren am höchsten, die Rezidivrate mit 6,52% in der Afterloading-Behandlungsgruppe am niedrigsten. Dies legt nahe, dass eine niedrige Rezidivrate nicht zwangsläufig mit höheren Überlebensraten einhergeht. Zudem muss beachtet werden, dass eine alleinige Afterloadingtherapie meist nur den Patientinnen verabreicht wird, die eine gute Prognose haben. Frauen mit G3-Tumor oder ähnlich schlechten Voraussetzungen erhalten deshalb eher eine perkutane oder eine kombinierte Bestrahlung, so dass im Voraus von einer gewissen Selektivität bezüglich der Wahl der Bestrahlungsart ausgegangen werden muss. Ebenso muss beachtet werden, dass alle Behandlungsverfahren zwar die lokale Kontrolle der Krebserkrankung verbessern, dass aber systemische Rückfälle nicht verhindert werden. Auch das Gesamtüberleben wird durch die adjuvante Therapie laut Creutzberg et al. [11] nicht beeinflusst.

Im Gegensatz zu dieser Studie kann bei unserer Untersuchung kein direkter Vergleich zu Ergebnissen ohne adjuvante Bestrahlung gezogen werden. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen der Patientinnen ohne Radiotherapie aus der Studie von Creutzberg et al., ergibt sich folgendes: Einer Lokalrezidivrate von 14% ohne Bestrahlung stehen 1,12% nach RT in unserer Auswertung gegenüber. Diese verbesserte lokale Kontrolle zeigt

sich jedoch nicht in einer verlängerten tumorbedingten Überlebenszeit; diese beträgt in unserer Studie nach 5 Jahren 87,79%, Creutzberg et al. nennen für die Vergleichsgruppe 94%.

Stellt man die Resultate der Gruppen mit unterschiedlichem Grading gegenüber, wird deutlich, dass die Aussagekraft unserer Studie durch die kleine Gruppengröße eingeschränkt ist. In der Gruppe mit G3-Tumoren erlitten fünf Frauen ein Rezidiv (18,52%), während in der Creutzberg-Studie hier 31% genannt werden [13]. Auch die Überlebensrate stellt sich bei Creutzberg et al. mit 58% ungünstiger dar als in unseren Ergebnissen mit 84,66%.

## 4.3 Nebenwirkungen

### **4.3.1 Akute Nebenwirkungen**

Insgesamt traten bei 70,39% unserer Patientinnen akute Nebenwirkungen auf. Micke et al. berichten von 36% akuten Bestrahlungsfolgen [36], hierbei sind jedoch lediglich die beobachteten Nebenwirkungen an Darm und Blase berücksichtigt, nicht jedoch die an der Haut aufgetretenen, welche 48,48% unserer Patientinnen betrafen. In dem Artikel von Moss et al. ist in 1,75% von akuten Nebenwirkungen die Rede, wobei hier nur die dritt- und viertgradigen Bestrahlungsfolgen erfasst wurden, da die weniger gravierenden Komplikationen nicht ausreichend dokumentiert waren [38]. Meerwaldt et al. beschreiben in ihrer Studie in 18% der Fälle akute Nebenwirkungen, wobei auch in diesem Artikel die Komplikationen an der Haut ausgeklammert werden [35]. Aus eben diesem Grund sind unsere Ergebnisse mit den oben genannten schlecht zu vergleichen.

Betrachtet man nun die Komplikationsraten in den unterschiedlichen Therapiearmen, zeigt in unserem Patientenkollektiv die Gruppe, die kombiniert bestrahlt wurde, mit 94,23% die höchste Rate an akuten Nebenwirkungen. Perkutan behandelte Frauen hatten in 83,75%, brachytherapierte in 21,74% Frühkomplikationen.

Moss et al. geben für die Gruppe der kombiniert behandelten Frauen eine akute Nebenwirkungsrate von 0,44% an, wobei wieder darauf hingewiesen werden muss, dass dieser Wert nur die dritt- und viertgradigen Komplikationen widerspiegelt [38], die sich in unserem Patientenkollektiv auf 0% belaufen. Micke et al. nennen für diese Gruppe eine Rate von 62,8% an Darm- und Blasen Nebenwirkungen; die Bestrahlungsfolgen an der Haut wurden nicht beschrieben [36]. Diese belaufen sich in unserer Untersuchung auf 48,15%.

Extern bestrahlte Frauen, die in unserer Klinik in 58,75% akute Komplikationen am Darmtrakt erlitten hatten, zeigten nach Keys et al. ebensolche in 88,42%. Die Nebenwirkungen an der Blase bzw. an der Haut beliefen sich auf 28,75% bzw. 50%; diese Werte beziffern Keys et al. auf 30% bzw. 32,1% [29].

Die Patientinnen unserer Klinik, die mittels Afterloadingverfahren therapiert worden waren, entwickelten in 21,74% akute Behandlungskomplikationen. Diese waren ausschließlich ersten und zweiten Grades.

Vergleicht man diesen Wert mit in der Literatur angegebenen, zeigt sich, dass auch andere Autoren ähnliche Werte erzielen. Sorbe et al. nennen eine Nebenwirkungsrate von 30,9% [47], bei Micke et al. beläuft sich diese auf 12,1% [36], und Moss et al. beschreiben in 1,32% akute Nebenwirkungen; hierzu muss jedoch wieder erwähnt werden, dass die erst- und zweitgradigen Komplikationen nicht mit einbezogen werden konnten [38], ebenso wie in der Studie von Horowitz et al., die keine dritt- oder viertgradigen Nebenwirkungen nach Afterloadingtherapie beobachten konnten [24].

Insgesamt sind die akuten Bestrahlungsfolgen sowohl nach unseren als auch nach den Ergebnissen anderer Autoren in der Gruppe der Brachytherapierten am geringsten, so dass im Hinblick auf die Lebensqualität das Afterloadingverfahren dem externen und dem kombinierten Verfahren vorgezogen werden sollte, wenn nicht die Risiko-Situation der Patientin ein anderes Vorgehen erfordert.

In Bezug auf die Auswertung der Nebenwirkungen muss erwähnt werden, dass die Erfassung keineswegs einheitlich gehandhabt wird. Durch den retrospektiven Charakter der meisten Studien - wie auch unserer Auswertung - ergibt sich eine Subjektivität sowohl bei der Erfassung und Dokumentation der Nebenwirkungen als auch bei der Zuordnung in der anschließenden Auswertung; meist werden nur höhergradige Nebenwirkungen erfasst, so dass Daten zum Vergleich leichtgradiger Nebenwirkungen in der Literatur eher schwer zu finden sind. Zudem wird eine Vielzahl unterschiedlicher Scores angewendet, welche eine Vergleichbarkeit noch zusätzlich erschweren.

#### **4.3.2 Chronische Nebenwirkungen**

Bei 8,38% unserer Patientinnen traten chronische Nebenwirkungen auf. Demgegenüber berichten Moss et al. in ihrem Artikel von 2,19% an aufgetretenen chronischen Komplikationen [38]; wie oben ausgeführt muss hierbei berücksichtigt werden, dass dieser Wert lediglich dritt- und viertgradige Behandlungsfolgen beinhaltet. Schwere chronische Komplikationen dritten und vierten Grades traten bei 2,23% unserer Patientinnen auf. Citron et al. führen in 3% schwere Behandlungskomplikationen auf [9], ebenso Greven et al. [17]. Micke et al. beschreiben in 20,7% der Fälle chronische Nebenwirkungen an Darm und Blase [36], Komplikationen an der Haut wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Unserer Untersuchung zufolge wurden bei 1,68% der Patientinnen am Tübinger Universitätsklinikum Bestrahlungsfolgen an der Haut beschrieben.

Meerwaldt et al. führen in 3,86% chronische Nebenwirkungen am Darm und in 5,91% an der Blase auf [35]; diese lassen sich in unserem Patientenkollektiv mit 2,79% bzw. mit 6,15% beziffern. Hänsgen et al. nennen hierfür Werte von 23,9% bzw. 12,9% [21].

In unserer Auswertung konnte gezeigt werden, dass insbesondere schwere Nebenwirkungen an der Blase erst nach mehr als 5 Jahren auftreten. Somit sollte eine Studie, die eine Betrachtung dieser Bestrahlungsfolgen zum Ziel hat, mit einer Nachbeobachtung über mehr als 5 Jahre konzipiert werden. Hier zeigt sich also, dass auch in unserer Studie mit einer medianen

Nachbeobachtungszeit von 42,77 Monaten die Rate an chronischen Nebenwirkungen wahrscheinlich unterschätzt wird.

Diese Begrenzung der Erfassung stellt ein allgemeines Problem bei retrospektiven Untersuchungen dar, da nach einer gewissen Zeit die Nachsorgeuntersuchungen von niedergelassenen Ärzten durchgeführt werden, so dass keine lückenlose Dokumentation mehr vorliegt.

#### 4.4 Risikofaktoren

Prognostisch bedeutsame Faktoren des Gebärmutterkrebses sind Größe, Histologie, Grading und Infiltrationstiefe des Tumors, Lymphknotenmetastasen, Einbruch in Gefäße, Hormonrezeptorstatus, Alter und eine positive Peritonealzytologie [1, 6, 7, 10, 14, 19, 23, 33, 35, 37, 39, 42, 44].

Bei den Patientinnen in unserer Studie untersuchten wir Alter, Histologie, Grading, Lymphknotenentnahme und Art der Strahlentherapie als wesentliche Einflussfaktoren. In der univariaten Analyse ergab sich im Hinblick auf Rezidivwahrscheinlichkeit und tumorbedingtes Versterben eine ungünstige Histologie als signifikanter Risikofaktor. Ebenso war eine Entnahme von mehr als zehn Lymphknoten gegenüber keiner Lymphonodektomie mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für Rezidiv und tumorspezifisches Versterben assoziiert. Demgegenüber stellten Alter, Grading und Bestrahlungsart keine signifikante Risikoerhöhung dar.

Dagegen berichten Viani et al. von einer signifikant erniedrigten 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen, denen keine Lymphknoten entnommen worden waren [50]. In der Studie von Ahmad et al. zeigt sich in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation von lokaler Tumorkontrolle und erfolgter Lymphknotenentnahme, wogegen das tumorspezifische Überleben nicht signifikant mit einer Lymphonodektomie zusammenhängt [2].

Über eine ungünstige Histologie als unabhängigen Einflussfaktor auf erkrankungsfreies Überleben berichten Greven et al.; in der univariaten Analyse ist die Histologie auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv assoziiert [17].

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie untersuchten wir Patientinnen mit einem Korpuskarzinom im Stadium Ic nach adjuvanter Bestrahlung an der radioonkologischen Klinik der Universität Tübingen im Hinblick auf Gesamtüberleben, Rezidivwahrscheinlichkeit und Nebenwirkungen der Behandlung. Die Ergebnisse dieser Studie wurden anschließend den Resultaten anderer Autoren gegenübergestellt.

Insgesamt konnten 179 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden, die von 1990 bis 2004 an der Universitätsklinik Tübingen adjuvant bestrahlt wurden.

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 12,29% der Frauen zu einem Rezidiv, davon bei 2,8% zu einem lokalen oder kombiniert lokal-systemischen Rezidiv. Die Rate der ausschließlich systemischen Rückfälle lag bei 9,5%. Lokale Rezidive ereigneten sich im Median nach 15,87 Monaten, systemische Rezidive nach 16,64 Monaten. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit lag bei 86,4%, die pelvine Tumorkontrolle betrug zum gleichen Zeitpunkt 96,3%.

Eine Analyse möglicher Risikofaktoren für ein Rezidiv ergab, dass insbesondere das Vorliegen einer ungünstigen Histologie und einer schlechten Differenzierung (G3) mit dem Auftreten eines Rückfalls assoziiert waren. Demgegenüber hatten weder eine Lymphknotendisektion noch die Art der Bestrahlungstechnik (Brachytherapie versus perkutane pelvine Bestrahlung) einen Einfluss auf die Ergebnisse.

Besonders hervorgehoben werden kann die Beobachtung, dass keine der ausschließlich mit Brachytherapie behandelten Patientinnen ein pelvines Rezidiv erlitt, obwohl über 70% der Frauen in dieser Behandlungsgruppe allein aufgrund ihres Alters (>65 Jahre) einen Risikofaktor für ein Rezidiv aufwiesen. Diese Beobachtung belegt, dass die klinische Entscheidung für die Wahl der lokalen Bestrahlungsmodalität angemessen war und in Bezug auf die

Gesamtgruppe eine ausgezeichnete pelvine Tumorkontrolle erreicht werden konnte.

Insgesamt verstarben während der Nachbeobachtung 26,82% der Patientinnen, davon 9,5% an der Tumorerkrankung. Die tumorspezifische 4-Jahres-Überlebensrate betrug 91,52%.

Bei der Erhebung der Toxizität der Bestrahlung ergab sich für die akuten Nebenwirkungen eine Rate von 70,4% (hierbei v.a. am Darm), wobei jedoch Grad 1/2-Nebenwirkungen dominierten. Akute Grad 3-Nebenwirkungen wurden bei einer Patientin mit perkutaner Bestrahlung (0,56% am Gesamtkollektiv) beobachtet. Zwischen den Bestrahlungstechniken ergaben sich erwartungsgemäß deutliche Unterschiede: So wurden bei alleiniger Brachytherapie bei über 75% der Patientinnen überhaupt keine akuten Nebenwirkungen dokumentiert, während die perkutane Beckenbestrahlung dazu führte, dass bei mindestens 80% der Betroffenen vorübergehend Nebenwirkungen insbesondere am Darm auftraten. Vor diesem Hintergrund ist die Beobachtung von Bedeutung, dass chronische Nebenwirkungen aller Graduierungen mit einer Häufigkeit von knapp 6% nach 5 Jahren selten waren. Auch hier zeigte sich der günstige Effekt der alleinigen Brachytherapie auf die Auftretenswahrscheinlichkeit chronischer gastrointestinaler Folgen der Behandlung. Chronische Folgen an der Blase traten insgesamt etwas häufiger auf und wurden auch nach alleiniger Brachytherapie beobachtet. Im Gesamtkollektiv traten chronische Nebenwirkungen bei 6,7% in leichter, bei 1,68% in schwerer Form auf, so dass die Strahlentherapie nach vorangegangener operativer Behandlung mit einem geringen Risiko dauerhaft unerwünschter Folgen verbunden ist.

Beim Vergleich mit publizierten Daten muss im Hinblick auf die Rezidiv- und Überlebensrate beachtet werden, dass die Patientengruppen der verschiedenen Studien, mit denen unser Patientengut verglichen wurde, sehr inhomogen sind. Ebenso gibt es Unterschiede bezüglich des Risikoprofils. Vor

diesem Hintergrund kann eine Aussage zum direkten Vergleich nicht getroffen werden. Die Tübinger Ergebnisse liegen jedoch sowohl bei der pelvinen als auch der systemischen Tumorkontrolle innerhalb der auch von anderen Autoren berichteten Spannbreite an Rezidivraten.

Dies trifft auch auf die Nebenwirkungsraten zu, zumal hierbei erschwerend hinzukommt, dass sowohl die Erfassung der Nebenwirkungen bei retrospektiven Studien generell schwierig ist, als auch die angewendeten Klassifikationssysteme verschiedener Autoren sehr unterschiedlich sind. Als weiterhin offene Frage muss der differenzierte Einsatz der alleinigen Brachytherapie im Gegensatz zur perkutanen Bestrahlung angesehen werden. Gleiches gilt für das unverändert bestehende extrapelvine Rückfallrisiko und den Stellenwert einer systemischen Chemotherapie. Diese Fragen müssen in systematischen prospektiven Untersuchungen geklärt werden.

## 6 Abbildungen und Tabellen

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm der entfernten Lymphknoten (LK).....	19
Abbildung 2: Gesamtrezidivanalyse (Krankheitsfreies Überleben).....	23
Abbildung 3: Auftreten der Rezidive in Abhängigkeit der Lokalisation.....	24
Abbildung 4: Rezidivhäufigkeit .....	26
Abbildung 5: Rezidivanalyse anhand Alter .....	27
Abbildung 6: Rezidivanalyse anhand Tumorhistologie .....	28
Abbildung 7: Rezidivanalyse anhand Tumorgrading .....	30
Abbildung 8: Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten.....	32
Abbildung 9: Rezidivanalyse anhand entfernter Lymphknoten bei lokalen und kombinierten Rezidiven .....	33
Abbildung 10: Rezidivanalyse anhand Bestrahlungsart .....	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurve .....	39
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens .....	40
Abbildung 13: Tumorspezifische Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Bestrahlungsart .....	41
Abbildung 14: Tumorbedingtes Überleben in Abhängigkeit vom Alter.....	43
Abbildung 15: Tumorbedingtes Überleben anhand Tumorhistologie.....	44
Abbildung 16: Tumorbedingtes Überleben differenziert nach Tumorgrading ...	45
Abbildung 17: Tumorbedingtes Überleben anhand entfernter Lymphknoten ...	46
Abbildung 18: Vergleich beider Betrachtungsweisen des tumorbedingten Überlebens .....	48
Abbildung 19: Akute Nebenwirkungshäufigkeit .....	50
Abbildung 20: Akute Nebenwirkungshäufigkeit am Darm.....	51
Abbildung 21: Akute Nebenwirkungshäufigkeit an der Haut.....	52
Abbildung 22: Akute Nebenwirkungshäufigkeit an der Blase .....	53
Abbildung 23: Chronische Nebenwirkungen .....	55
Abbildung 24: Chronische Nebenwirkungen an der Blase .....	56
Abbildung 25: Analyse leichter (Grad 1/2) Nebenwirkungen an der Blase differenziert nach Bestrahlungsart .....	57
Abbildung 26: Analyse schwerer (Grad 3/4) Nebenwirkungen an der Blase differenziert nach Bestrahlungsart .....	58
Abbildung 27: Chronische Nebenwirkungen am Darm.....	59
Abbildung 28: Analyse leichter (Grad 1/2) Darmnebenwirkungen differenziert nach Bestrahlungsart.....	59
Abbildung 29: Analyse schwerer Darmnebenwirkungen nach kombinierter Radiatio .....	60
Abbildung 30: Chronische Nebenwirkungen an der Haut.....	61
Abbildung 31: Analyse der Nebenwirkungen an der Haut nach Bestrahlungsart .....	62
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Analyse der chronischen Nebenwirkungen (Grad 1- 4) aus Patientensicht .....	63

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Zellbilds nach Papanicolaou.....	6
Tabelle 2: Einteilung des Korpuskarzinoms nach FIGO .....	7
Tabelle 3: Bestrahlungsnebenwirkungen nach CTC-Einteilung.....	13
Tabelle 4: Komplikationen nach Operation.....	20
Tabelle 5: Einteilung nach Kucera.....	22
Tabelle 6: Risikoverteilung in den Bestrahlungsgruppen.....	22
Tabelle 7: Rezidivrate.....	25
Tabelle 8: Rezidive in Abhängigkeit von der Histologie .....	29
Tabelle 9: Rezidivrate nach Anzahl der entfernten Lymphknoten .....	31
Tabelle 10: Patientencharakteristika bei Rezidiven nach G3-Tumor .....	34
Tabelle 11: Patientencharakteristika bei Brachytherapie.....	36
Tabelle 12: Patientencharakteristika bei Lokalrezidiven .....	37
Tabelle 13: Akute Nebenwirkungen.....	49
Tabelle 14: Chronische Nebenwirkungen.....	54

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Aalders, J.; Abeler, V.; Kolstad, P.; Onsrud, M.  
Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients.  
Obstet. Gynecol. 56: 419-426; 1980
- [2] Ahmad, N.R.; Lanciano, R.M.; Corn, B.W.; Schultheiss, T.  
Postoperative radiation therapy for surgically staged endometrial cancer: impact of time factors (overall treatment time and surgery-to-radiation interval) on outcome.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33: 837-842; 1995
- [3] Alektiar, K.M.; McKee, A.; Lin, O.; Venkatraman, E.; Zelefsky, M.J.; McKee, B.; Hoskins, W.J.; Barakat, R.R.  
Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO grade 3 cancer?  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 54: 79-85; 2002
- [4] Algan, Ö.; Tabesh, T.; Hanlon, A.; Hogan, W.M.; Boente, M.; Lanciano, R.M.  
Improved outcome in patients treated with postoperative radiation therapy for pathologic stage I/II endometrial cancer.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35: 925-933; 1996
- [5] Berman, M.L.  
Adjuvant radiotherapy following properly staged endometrial cancer: What role?  
Gynecol. Oncol. 92: 737-739; 2004
- [6] Bond, W.H.  
Early uterine body carcinoma: has post-operative vaginal irradiation any value?  
Clin. Radiol. 36: 619-623; 1985
- [7] Brady, L.W.; Perez, C.A.; Bedwinek, J.M.  
Failure patterns in gynecologic cancer.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 549-557; 1986
- [8] Carey, M.S.; O`Connell, G.J.; Johanson, C.R.; Goodyear, M.D.; Murphy, K.J.; Daya, D.M.; Schepansky, A.; Peloquin, A.; Lumsden, B.J.  
Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium.  
Gynecol. Oncol. 57: 138-144; 1995

- [9] Citron, J.R.; Sutton, H.; Diane Yamada, S.; Mehta, N.; Mundt, A.J.  
Pathologic stage I-II endometrial carcinoma in the elderly:  
radiotherapy indications and outcome.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 59: 1432-1438; 2004
- [10] Creasman, W.T.; Morrow, C.P.; Bundy, B.N.; Homesley, H.D.;  
Graham, J.E.; Heller, P.B.  
Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a  
Gynecologic Oncology Group Study.  
Cancer 60: 2035-2041; 1987
- [11] Creutzberg, C.L.; van Putten, W.L.J.; Koper, P.C.M.; Lybeert,  
M.L.M.; Jobsen, J.J.; Warlam-Rodenhuis, C.C.; De Winter, K.A.J.;  
Lutgens, L.C.H.W.; van den Bergh, A.C.M.; van de Steen-Banasik,  
E.; Beerman, H.; van Lent, M.  
Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for  
patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised  
trial.  
Lancet 355: 1404-1411; 2000
- [12] Creutzberg, C.L.; van Putten, W.L.J.; Koper, P.C.M.; Lybeert,  
M.L.M.; Jobsen, J.J.; Warlam-Rodenhuis, C.C.; De Winter, K.A.J.;  
Lutgens, L.C.H.W.; van den Bergh, A.C.M.; van der Steen-Banasik,  
E.; Beerman, H.; van Lent, M.  
The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial  
cancer: results from a randomized trial.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 51: 1246-1255; 2001
- [13] Creutzberg, C.L.; van Putten, W.L.J.; Warlam-Rodenhuis, C.C.; van  
den Bergh, A.C.M.; De Winter, K.A.J.; Koper, P.C.M.; Lybeert,  
M.L.M.; Slot, A.; Lutgens, L.C.H.W.; Stenfert Kroese, M.C.; Beerman,  
H.; van Lent, M.  
Outcome of high-risk stage Ic, grade 3, compared with stage I  
endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy  
in endometrial carcinoma trial.  
J. Clin. Oncol. 22: 1234-1241; 2004
- [14] DiSaia, P.J.; Creasman, W.T.; Boronow, R.C.; Blessing, J.A.  
Risk factors and recurrence patterns in stage I endometrial cancer.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 151: 1009-1015; 1985
- [15] Elliott, P. ; Green, D. ; Coates, A. ; Krieger, M.; Russell, P. ;  
Coppleson, M.; Solomon, J.; Tattersall, M.  
The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal  
recurrence in endometrial cancer.  
Int. J. Gynecol. Cancer 4: 84-93; 1994
- [16] Fleisch, M.C.; Bender, H.G.  
Epidemiologie des Endometriumkarzinoms  
Onkologie 9: 1195-1201; 2003

- [17] Greven, K.M.; Corn, B.W.; Case, D.; Purser, P.; Lanciano, R.M.  
Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation?  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39: 413-418; 1997
- [18] Greven, K.M.; Randall, M.; Fanning, J.; Bahktar, M.; Duray, P.; Peters, A.; Curran, W.J.  
Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19: 529-534; 1990
- [19] Grigsby, P.W.; Perez, C.A.; Kuten, A.; Simpson, J.R.; Garcia, D.M.; Camel, H.M.; Kao, M.; Galakatos, A.E.  
Clinical stage I endometrial cancer: Prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22: 905-911; 1992
- [20] Grulich, D.; Hagen, A.; Morack, G.  
Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom.  
*Zentralbl. Gynäkol.* 118: 154-163; 1996
- [21] Hänsgen, G.; Nagel, M.; Dunst, J.; Enke, H.  
Die postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom: Eine retrospektive Analyse von 541 Patienten.  
*Strahlenther. Onkol.* 175: 548-553; 1999
- [22] Hehr, T.; Classen, J.; Weidner, N.; Bamberg, M.  
Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms.  
*Onkologe* 9: 1227-1233; 2003
- [23] Hornesley, H.D.; Zaino, R.  
Endometrial cancer: prognostic factors.  
*Semin Oncol* 21: 71-78; 1994
- [24] Horowitz, N.S.; Peters, W.A.; Smith, M.R.; Drescher, C.W.; Atwood, M.; Mate, T.P.  
Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma.  
*Obstet Gynecol* 99: 235-240; 2002
- [25] Irwin, C.; Levin, W.; Fyles, A.; Pintilie, M.; Manchul, L.; Kirkbride, P.  
The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium – results in 550 patients with pathologic stage I disease.  
*Gynecol. Oncol.* 70: 247-254; 1998
- [26] Jemal, A.; Murray, T.; Ward, E.; Samuels, A.; Tiwari, R.C.; Ghafoor, A.; Feuer, E.J.; Thun, M.J.  
Cancer statistics, 2005.  
*CA Cancer J. Clin.* 55: 10-30; 2005

- [27] Jolly, S.; Vargas, C.; Kumar, T.; Weiner, S.; Brabbins, D.; Chen, P.; Floyd, W.; Martinez, A.A.  
Vaginal brachytherapy alone: An alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer.  
*Gynecol. Oncol.* 97: 887-892; 2005
- [28] Kaplan, E.L.; Meier, P.  
Nonparametric estimation of incomplete observations.  
*J. Am. Stat. Assoc.* 53: 457-481; 1958
- [29] Keys, H.M.; Roberts, J.A.; Brunetto, V.L.; Zaino, R.J.; Spirtos, N.M.; Bloss, J.D.; Pearlman, A.; Maiman, M.A.; Bell, J.G.  
A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.  
*Gynecol. Oncol.* 92: 744-751; 2004
- [30] Kucera, H.  
Wert und Indikation der Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom.  
*Strahlenther. Onkol.* 167: 381-386; 1991
- [31] Kucera, H.; Vavra, N.  
A risk score for operated endometrial cancer and its importance for adjuvant radiotherapy (histopathology and results of treatment based on 208 cases with pelvic lymph node excision).  
*Geburtshilfe Frauenheilkd* 51: 798-805; 1991
- [32] Look, K.  
Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation.  
*Int. J. Gynecol. Cancer* 12: 237-249; 2002
- [33] Lybeert, M.L.M.; Van Putten, W.L.J.; Brölmann, H.A.M.; Coebergh, J.W.W.  
Postoperative radiotherapy for endometrial carcinoma stage I: wide variation in referral patterns but no effect on long-term survival in a retrospective study in the southeast Netherlands.  
*Eur. J. Cancer* 34: 586-590; 1998
- [34] 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?  
*Am. J. Obstet. Gynecol.* 182: 1506-1519; 2000
- [35] Meerwaldt, J.H.; Hoekstra, C.J.M.; van Putten, W.L.J.; Subandono Tjokrowardojo, A.J.; Koper, P.C.M.  
Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18: 299-304; 1990

- [36] Micke, O.; Bruns, F.; Halek, G.; Schäfer, U.; Schuck, A.; Willich, N. Langzeitergebnisse der postoperativen Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms im Stadium I. *Strahlenther. Onkol.* 179: 729-736; 2003
- [37] Morrow, C.P.; Bundy, B.N.; Kurman, R.J.; Creasman, W.T.; Heller, P.; Homesley, H.D.; Graham, J.E. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 40: 55-65; 1991
- [38] Moss, E.L.; Stevens, A.; Gray, L.; McConkey, C.; Fernando, I. Toxicity, recurrence and survival after adjuvant radiotherapy treatment for FIGO stage I cancer of the endometrium. *Clin. Oncol.* 15: 250-254; 2003
- [39] Nori, D; Hilaris, B.S.; Tome, M; Lewis, J.L.; Birnbaum, S.; Fuks, Z.Y. Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: an analysis of prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 489-497; 1987
- [40] Orr, J.W. Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecol. Oncol.* 71: 335-339; 1998
- [41] Podratz, K.C.; Mariani, A.; Webb, M.J. Editorial staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 70: 163-164; 1998
- [42] Poulsen, M.G.; Roberts, S.J. Prognostic variables in endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1043-1052; 1987
- [43] Roberts, J.A; Brunetto, V.L.; Keys, H.M.; Zaino, R.; Spirtos, N.M.; Bloss, J.D. et al. A phase III randomized study of surgery versus surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 68: 135; 1998
- [44] Rose, P.G. Endometrial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 335: 640-649; 1996
- [45] Sartori, E.; Laface, B.; Gadducci, A.; Maggino, T.; Zola, P.; Landoni, F.; Zanagnolo, V. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 13: 458-465; 2003

- [46] Schmitt, G.; Carl, U.M.; Pape, H.; Vernimmen, F.J.A.  
The role of adjuvant treatment in endometrial cancer.  
Strahlenther. Onkol. 170: 561-564; 1994
- [47] Sorbe, B.G.; Smeds, A.  
Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading  
technique in endometrial carcinoma stage I.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18: 305-314; 1990
- [48] Straughn, J.M.; Huh, W.K.; Orr, J.W., Kelly, F.J.; Roland, P.Y.; Gold,  
M.A.; Powell, M.; Mutch, D.G.; Partridge, E.E.; Kilgore, L.C.; Barnes,  
M.N.; Austin, J.M.; Alvarez, R.D.  
Stage Ic adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons  
of surgically staged patients with and without adjuvant radiation  
therapy.  
Gynecol. Oncol. 89: 295-300; 2003
- [49] Thomas, C. (1996) Spezielle Pathologie; Schattauer Verlag  
Stuttgart; Auflage Nr.1 S. 421-427
- [50] Viani, G.A.; Patia, B.F.; Pellizzon, A.C.; De Melo, M.D.; Novaes,  
P.E.; Fogaroli, R.C.; Conte, M.A.; Salvajoli, J.V.  
High-risk surgical stage I endometrial cancer: Analysis of treatment  
outcome.  
Radiation Oncology 1: 1-8; 2006

## 8 Anhang

### 8.1 Fragebogen an die behandelnden Ärzte

#### Fragebogen

zur Erfassung der Komplikationen durch Bestrahlung bei Endometriumkarzinom

Datum: \_\_\_\_\_

#### Persönliche Daten der Patientin

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Strahlentherapie bei uns: \_\_\_\_\_

#### Status der Patientin

Letzte Vorstellung bei Ihnen: \_\_\_\_\_

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

Evtl. Todesursache, wenn nicht Krebs: \_\_\_\_\_

Evtl. Todesdatum: \_\_\_\_\_

#### Rezidive

Ist ein Rezidiv aufgetreten?  nein  ja (bitte nähere Angaben)

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

Evtl. Datum der Rezidivdiagnose: \_\_\_\_\_

Evtl. Therapie des Rezidivs: \_\_\_\_\_

## Nachwirkungen der Bestrahlung

Sind Nachwirkungen aufgetreten?  nein  ja (bitte nähere Angaben)

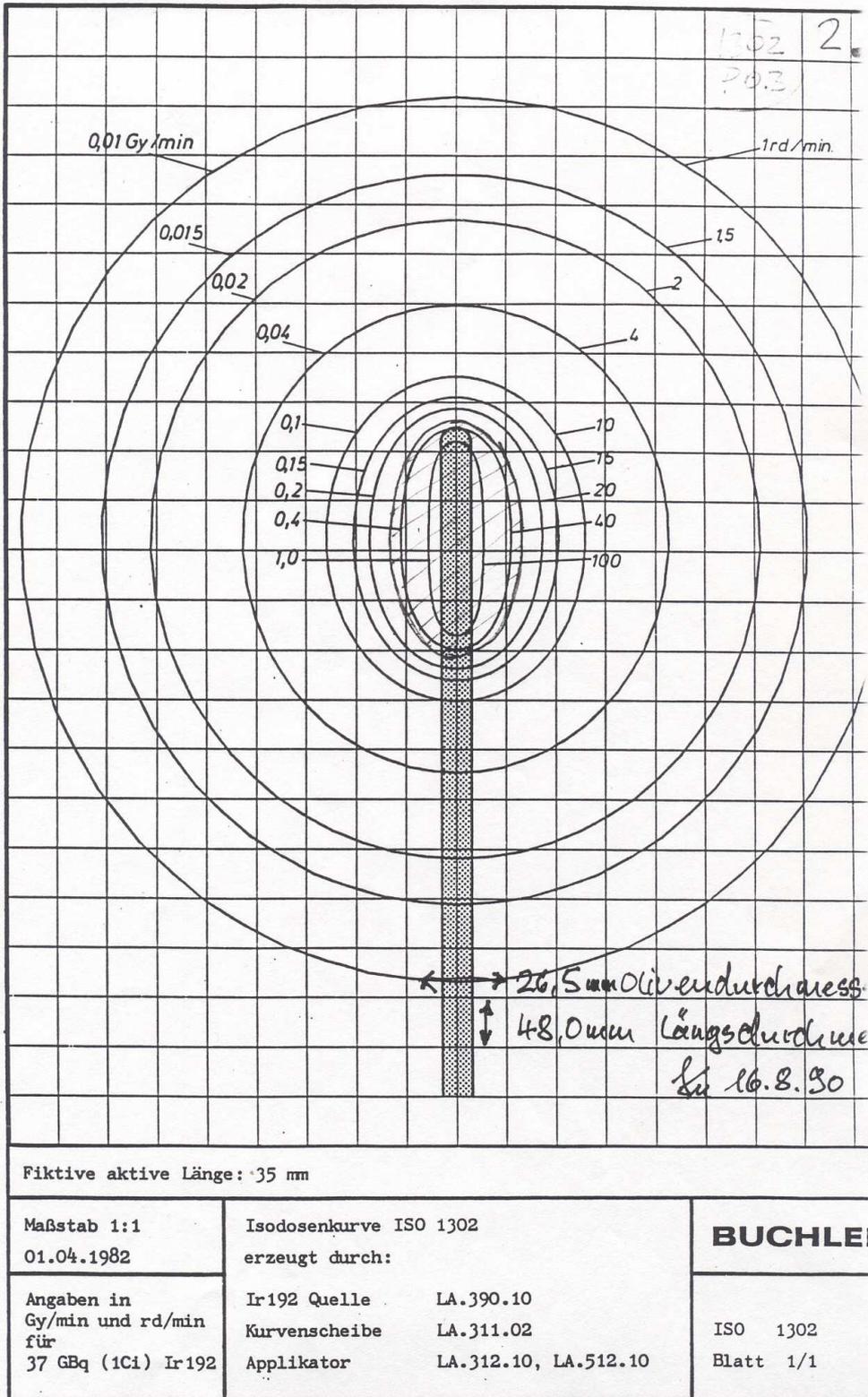
	0	1	2	3	4	5
	keine	< 4Stühle/d	4-6 Stühle/d	> 7 Stühle/d	lebensbedrohlich	Tod
Chronische Diarrhoe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	keine	keine Intervention	Spasmolytika indiziert	Narkotika indiziert	operative Intervention	--
Chronische Blasenspasmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--
	keine	asymptomatisch	mit Dysurie	Schmerzmedikation	heftiges Bluten	Tod
Chronische Cystitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	keine	gelegentlich	spontan	Intervention indiziert	operative Intervention	--
Chronische Inkontinenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--
	keine	schwaches Erythem	Erythem, feuchte Schuppung	Bluten nach Bagatelltraumen	Nekrosen; spontanes Bluten	Tod
Chronische Dermatitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	keine	wenige	mäßig viele	viele; konfluierend	--	--
Teleangiektasien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--	--
	keine	leicht oder lokalisiert	ausgeprägt oder generalisiert	--	--	--
Hyperpigmentation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--	--	--
	keine	vermehrte Dichte nach Palpation	Dichtevermehrung, Derbheit	Dysfunktion Retraktion, Fixierung	--	--
Fibrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	--	--

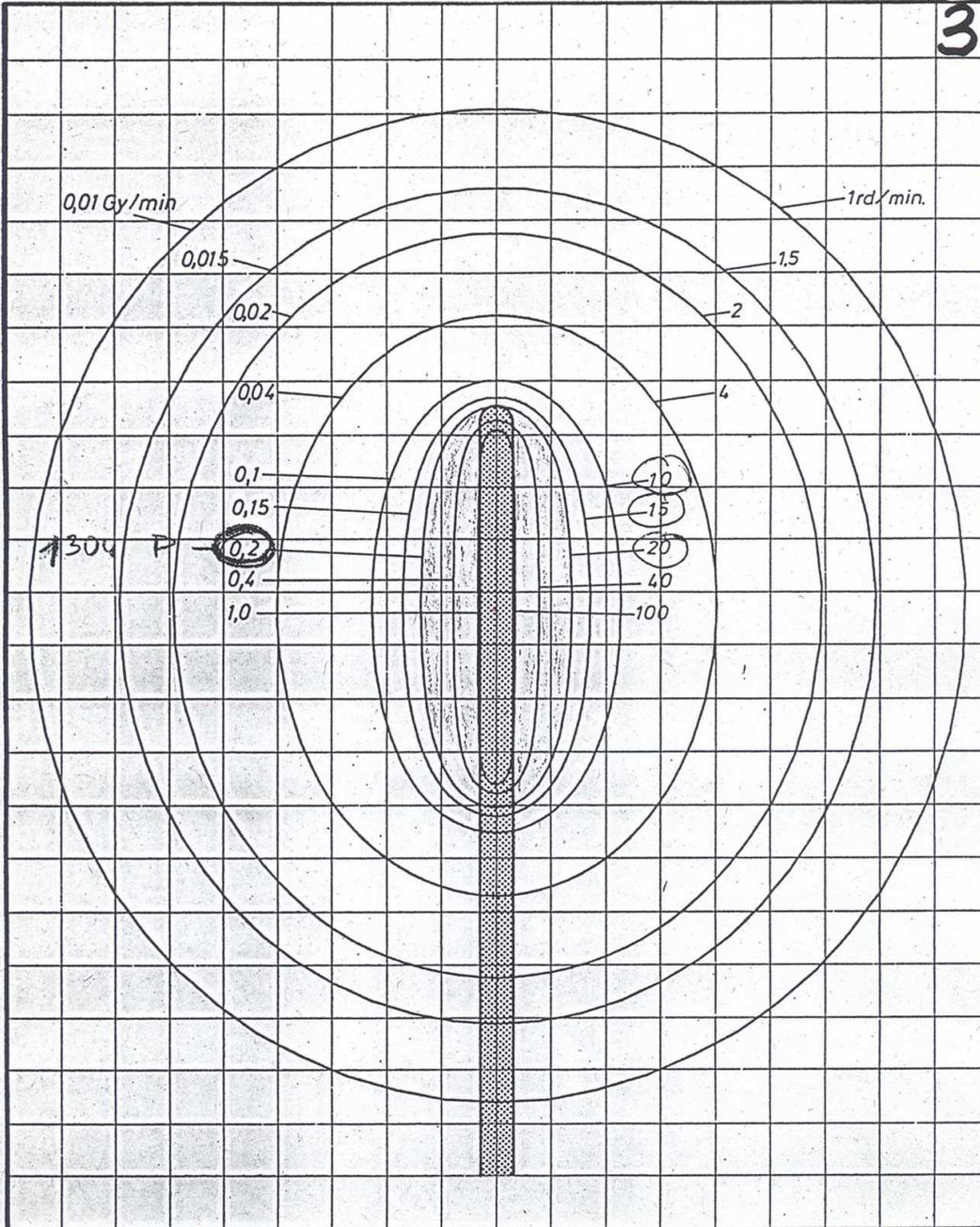
## Zeitraum der Nachwirkungen

	Datum des Auftretens	Hält an
Diarrhoe		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Blasenspasmen		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Cystitis		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Inkontinenz		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Dermatitis		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Teleangiektasien		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Hyperpigmentation		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Fibrose		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

## 8.2 Isodosenplan und Dosistabelle

### 8.2.1 Isodosenplan





Fiktive aktive Länge: 65 mm

Maßstab 1:1  
01.04.1982

Isodosenkurve ISO 1304  
erzeugt durch:

**BUCHLER**

Angaben in  
Gy/min und rd/min  
für  
37 GBq (1Ci) Ir192

Ir192 Quelle LA.390.10  
Kurvenscheibe LA.311.04  
Applikator LA.312.10, LA.512.10

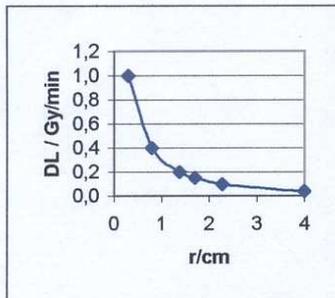
ISO 1304  
Blatt 1/1

## 8.2.2 Dosistabelle

a/cm	DL/Gy/min	D/Gy	a/cm	DL/Gy/min	D/Gy	a/cm	DL/Gy/min	D/Gy
0,30	1,000	35,00	0,50	0,665	23,28	1,00	0,305	10,66
0,31	0,980	34,29	0,51	0,653	22,84	1,01	0,301	10,53
0,32	0,960	33,59	0,52	0,640	22,41	1,02	0,297	10,40
0,33	0,940	32,90	0,53	0,628	21,99	1,03	0,293	10,27
0,34	0,921	32,23	0,54	0,617	21,58	1,04	0,290	10,14
0,35	0,902	31,56	0,55	0,605	21,18	1,05	0,286	10,02
0,36	0,883	30,91	0,56	0,594	20,79	1,06	0,283	9,90
0,37	0,865	30,27	0,57	0,583	20,42	1,07	0,279	9,78
0,38	0,847	29,65	0,58	0,573	20,05	1,08	0,276	9,67
0,39	0,830	29,04	0,59	0,563	19,70	1,09	0,273	9,55
0,40	0,813	28,45	0,60	0,553	19,35	1,10	0,270	9,44
0,41	0,796	27,87	0,61	0,543	19,01	1,11	0,267	9,33
0,42	0,780	27,30	0,62	0,534	18,68	1,12	0,264	9,23
0,43	0,764	26,75	0,63	0,525	18,36	1,13	0,261	9,12
0,44	0,749	26,21	0,64	0,516	18,05	1,14	0,258	9,02
0,45	0,734	25,69	0,65	0,507	17,75	1,15	0,255	8,91
0,46	0,720	25,18	0,66	0,499	17,45	1,16	0,252	8,82
0,47	0,705	24,69	0,67	0,490	17,16	1,17	0,249	8,72
0,48	0,692	24,21	0,68	0,482	16,88	1,18	0,246	8,62
0,49	0,678	23,74	0,69	0,474	16,61	1,19	0,244	8,53
			0,70	0,467	16,34	1,20	0,241	8,43
			0,71	0,459	16,08	1,21	0,238	8,34
			0,72	0,452	15,82	1,22	0,236	8,25
			0,73	0,445	15,58	1,23	0,233	8,16
			0,74	0,438	15,33	1,24	0,231	8,08
			0,75	0,431	15,10	1,25	0,228	7,99
			0,76	0,425	14,87	1,26	0,226	7,91
			0,77	0,418	14,64	1,27	0,224	7,83
			0,78	0,412	14,42	1,28	0,221	7,75
			0,79	0,406	14,21	1,29	0,219	7,67
			0,80	0,400	14,00	1,30	0,217	7,59
			0,81	0,394	13,79	1,31	0,215	7,51
			0,82	0,388	13,59	1,32	0,212	7,43
			0,83	0,383	13,40	1,33	0,210	7,36
			0,84	0,377	13,21	1,34	0,208	7,29
			0,85	0,372	13,02	1,35	0,206	7,21
			0,86	0,367	12,84	1,36	0,204	7,14
			0,87	0,362	12,66	1,37	0,202	7,07
			0,88	0,357	12,49	<b>1,38</b>	<b>0,200</b>	<b>7,00</b>
			0,89	0,352	12,31	1,39	0,198	6,94
			0,90	0,347	12,15	1,40	0,196	6,87
			0,91	0,342	11,98	1,41	0,194	6,80
			0,92	0,338	11,82	1,42	0,193	6,74
			0,93	0,333	11,67	1,43	0,191	6,68
			0,94	0,329	11,51	1,44	0,189	6,61
			0,95	0,325	11,36	1,45	0,187	6,55
			0,96	0,320	11,22	1,46	0,185	6,49
			0,97	0,316	11,07	1,47	0,184	6,43
			0,98	0,312	10,93	1,48	0,182	6,37
			0,99	0,308	10,79	1,49	0,180	6,31

ISO 1304

cm	DL/Gy/min
0,30	1,000
0,80	0,400
1,38	0,200
1,70	0,150
2,27	0,100
4,00	0,040
5,90	0,020



a/cm	DL/Gy/min	D/Gy	a/cm	DL/Gy/min	D/Gy	a/cm	DL/Gy/min	D/Gy
1,50	0,179	6,26	2,00	0,119	4,18	2,50	0,086	3,01
1,51	0,177	6,20	2,01	0,118	4,15	2,51	0,085	2,99
1,52	0,176	6,14	2,02	0,118	4,12	2,52	0,085	2,97
1,53	0,174	6,09	2,03	0,117	4,09	2,53	0,084	2,95
1,54	0,172	6,03	2,04	0,116	4,06	2,54	0,084	2,94
1,55	0,171	5,98	2,05	0,115	4,03	2,55	0,083	2,92
1,56	0,169	5,93	2,06	0,114	4,00	2,56	0,083	2,90
1,57	0,168	5,88	2,07	0,114	3,97	2,57	0,082	2,89
1,58	0,166	5,82	2,08	0,113	3,95	2,58	0,082	2,87
1,59	0,165	5,77	2,09	0,112	3,92	2,59	0,081	2,85
1,60	0,164	5,72	2,10	0,111	3,89	2,60	0,081	2,84
1,61	0,162	5,67	2,11	0,110	3,87	2,61	0,081	2,82
1,62	0,161	5,63	2,12	0,110	3,84	2,62	0,080	2,80
1,63	0,159	5,58	2,13	0,109	3,81	2,63	0,080	2,79
1,64	0,158	5,53	2,14	0,108	3,79	2,64	0,079	2,77
1,65	0,157	5,48	2,15	0,107	3,76	2,65	0,079	2,75
1,66	0,155	5,44	2,16	0,107	3,74	2,66	0,078	2,74
1,67	0,154	5,39	2,17	0,106	3,71	2,67	0,078	2,72
1,68	0,153	5,35	2,18	0,105	3,69	2,68	0,077	2,71
1,69	0,152	5,30	2,19	0,105	3,66	2,69	0,077	2,69
1,70	0,150	5,26	2,20	0,104	3,64	2,70	0,076	2,68
1,71	0,149	5,22	2,21	0,103	3,61	2,71	0,076	2,66
1,72	0,148	5,18	2,22	0,103	3,59	2,72	0,076	2,65
1,73	0,147	5,13	2,23	0,102	3,57	2,73	0,075	2,63
1,74	0,145	5,09	2,24	0,101	3,54	2,74	0,075	2,62
1,75	0,144	5,05	2,25	0,101	3,52	2,75	0,074	2,60
1,76	0,143	5,01	2,26	0,100	3,50	2,76	0,074	2,59
1,77	0,142	4,97	2,27	0,099	3,47	2,77	0,074	2,57
1,78	0,141	4,93	2,28	0,099	3,45	2,78	0,073	2,56
1,79	0,140	4,89	2,29	0,098	3,43	2,79	0,073	2,55
1,80	0,139	4,85	2,30	0,097	3,41	2,80	0,072	2,53
1,81	0,138	4,82	2,31	0,097	3,38	2,81	0,072	2,52
1,82	0,137	4,78	2,32	0,096	3,36	2,82	0,072	2,50
1,83	0,135	4,74	2,33	0,095	3,34	2,83	0,071	2,49
1,84	0,134	4,71	2,34	0,095	3,32	2,84	0,071	2,48
1,85	0,133	4,67	2,35	0,094	3,30	2,85	0,070	2,46
1,86	0,132	4,63	2,36	0,094	3,28	2,86	0,070	2,45
1,87	0,131	4,60	2,37	0,093	3,26	2,87	0,070	2,44
<b>1,88</b>	<b>0,130</b>	<b>4,56</b>	2,38	0,093	3,24	2,88	0,069	2,42
1,89	0,129	4,53	2,39	0,092	3,22	2,89	0,069	2,41
1,90	0,128	4,50	2,40	0,091	3,20	2,90	0,069	2,40
1,91	0,127	4,46	2,41	0,091	3,18	2,91	0,068	2,39
1,92	0,127	4,43	2,42	0,090	3,16	2,92	0,068	2,37
1,93	0,126	4,40	2,43	0,090	3,14	2,93	0,067	2,36
1,94	0,125	4,36	2,44	0,089	3,12	2,94	0,067	2,35
1,95	0,124	4,33	2,45	0,089	3,10	2,95	0,067	2,33
1,96	0,123	4,30	2,46	0,088	3,08	2,96	0,066	2,32
1,97	0,122	4,27	2,47	0,088	3,06	2,97	0,066	2,31
1,98	0,121	4,24	2,48	0,087	3,04	2,98	0,066	2,30
1,99	0,120	4,21	2,49	0,086	3,03	2,99	0,065	2,29

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Johannes Classen für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit hilfreiche und kompetente Unterstützung bei der Datenerfassung und Datenauswertung.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern der Universitätsklinik Tübingen für die Mithilfe danken, die vor allem beim Bereitstellen der Akten und dem Versenden der Fragebögen unverzichtbar war.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich jederzeit in allen Belangen unterstützt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Claudia Eva Maria Schäfer  
Geburtsdatum und –ort: 05.07.1981 in Horb a.N.

### Schulische Ausbildung

1988 - 1992 Grundschole Dettingen  
1992 - 2001 Martin-Gerbert-Gymnasium Horb a.N.,  
Abschluss: Abitur

### Studium

2001 – 2007 Universität Tübingen, Humanmedizin  
23.11.2007 Ärztliche Prüfung  
2006 – 2007 Praktisches Jahr am Klinikum Friedrichshafen,  
Wahlfach Pädiatrie

### Beruflicher Werdegang

seit 15.03.2008 Schwarzwald-Baar-Klinikum,  
Innere Medizin/Kardiologie