

Aus der Klinik der Gynäkologie und Geburtshilfe der
Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Stellenwert der adjuvanten Brachy -versus Teletherapie
hinsichtlich des Gesamtüberlebens beim Endometriumkarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Selvi Mary Seinsch

aus Hamburg

Magdeburg, den 07.07.18

Bibliographische Beschreibung:

Seinsch, Selvi Mary:

Vergleich der adjuvanten Radiotherapieformen Vaginale Brachytherapie versus Teletherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens beim Endometriumkarzinom – 2017

Kurzreferat

Zielsetzung: In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 1550 an einem Endometriumkarzinom behandelten Frauen analysiert und der Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben der Frauen untersucht. Die Daten stammen aus dem Krebsregister Magdeburg.

Ergebnis: Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens für alle Patientinnen ohne Rücksicht auf die Risikogruppen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Frauen mit einer alleinigen VBT Behandlung (80%) im Vergleich zu einer Therapie mit EBRT±VBT (62.0%) oder auch die keine Radiotherapie (keine_ RT) (71.2%) erhalten hatten.

Die Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko profitierten nicht von einer adjuvanten Radiotherapie. In der univariaten Analyse zeigte sich für die mittlere und hohe Risikogruppe eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine VBT (HR 0.42, CI 0.29-0.60, $p < 0.0001$). Die EBRT±VBT Therapiegruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. Nach Berücksichtigung der Prognosefaktoren Alter, Tumorgrad, Tumorstadium, Tumortyp, und Allgemeinzustand zeigte sich in der Multivarianzanalyse weiterhin eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die VBT (HR 0.50, CI 0.36 - 0.71). Bei einem Vergleich von keine_ RT und VBT nach Paarung der Patientinnen bezüglich der Parameter Alter, Tumortyp, Tumorgrad, Tumorstadium und Allgemeinzustand wurde eine Risikoreduktion von 17.7% durch die VBT nachgewiesen. Die VBT zeigte in einer weiteren Matching-Analyse für die mittlere und hohe Risikogruppe gegenüber der EBRT±VBT keinen Überlebensvorteil.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der adjuvanten Radiotherapie für die Gruppen mit einem mittleren und hohem Rezidivrisiko. Gleichzeitig konnte keine zusätzliche Verbesserung des Überlebens durch eine EBRT±VBT gegenüber einer alleinigen VBT gezeigt werden. Die VBT sollte bevorzugt als adjuvante Therapieform angewendet werden. Eine Bestätigung dieser Daten durch prospektive Studien ist dringend erforderlich.

Schlüsselwörter: Endometriumkarzinom, VBT, EBR

Der Familie gewidmet.

.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
I. Abkürzungsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	1
1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2.1. TYP I.....	2
1.2.2. Typ II.....	2
1.3. Histopathologie des Endometriumkarzinoms	3
1.3.1. Klassifikation.....	3
1.3.2. Grading.....	4
1.4. FIGO Klassifikation	4
1.5. Diagnostik	6
1.6. Risikogruppen	7
1.7. Therapie	8
1.7.1. Operativ.....	8
1.7.2. Chemotherapie	8
1.7.3. Endokrine Therapie.....	8
1.7.4. Radioonkologische Therapie.....	8
1.7.5. Brachytherapie	10
1.7.5.1. Historischer Überblick	10
1.7.5.2. Durchführung der Brachytherapie.....	11
1.7.5.3. Brachytherapie: Dosierung/Schema.....	11
1.8. Nachsorge	12
2. Methode und Material	14
2.1. Studiendesign	14
2.2. Patientenkollektiv	14
2.3. Datenauswertung	15
2.4. Vermeidung von Verzerrungen	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Entwicklung der Analysegruppen	17

3.2.	Alter der Patientinnen	19
3.3.	FIGO Stadium	19
3.4.	Histologie des EC.....	21
3.5.	Grading.....	22
3.6.	Metastasen.....	22
3.7.	Nebendiagnosen	24
3.8.	Rezidivfreiheit.....	25
3.9.	Lokalrezidive	25
3.10.	Univariate Analyse	26
3.11.	Multivariate Analyse	28
3.12.	Kaplan- Meier- Kurven	29
3.13.	Überlebenskurve nach Matching	31
4.	Diskussion	32
4.1.	Methodenkritik.....	33
4.2.	Diskussion des Studiendesigns.....	33
4.3.	Alter der Patientinnen.....	35
4.4.	Prognostische Faktoren	36
4.5.	Lokalrezidiv.....	39
4.6.	Rezidivfreiheit.....	40
4.7.	Adjuvante Radiotherapie in der niedrigen Risikogruppe des Endometriumkarzinoms.....	42
4.8.	Adjuvante RT in der mittleren und hohen Risiko-Gruppe	45
5.	Zusammenfassung.....	51
6.	Literaturverzeichnis	52
7.	Anhang.....	62
7.1.	Tabellenverzeichnis	62
7.2.	Abbildungsverzeichnis	63
7.3.	Danksagung.....	64
7.4.	Erklärung	65
7.5.	Lebenslauf.....	66

I. Abkürzungsverzeichnis

VBT	Vaginale Brachytherapie
EBRT	External Beam Radiotherapie
RT	Radiotherapie
et al.	Et alii oder et aliae
ASCO	Association for Clinical Oncology
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
RKI	Robert-Koch-Institut
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
WHO	World Health Organization
v.a.	vor allem
PCO Syndrom	Polycystisches Ovarial Syndrom
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
MR	Magnetresonanz
Op	Operation
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
LND	Lymphadnektomie
MeV	Mega Elektronen Volt
ABS	American Brachytherapy Society
HDR	High Dose Rate
Gy	Gray
z.B.	zum Beispiel
Abb.	Abbildung
n	Anzahl
P	P-Wert
vs	versus

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom stellt in den westlichen Industrieländern die häufigste maligne Genitalerkrankung der Frau dar (Jemal et al. 2004). Laut der deutschen Krebsgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) erkrankten im Jahr 2008 11.300 Deutsche neu am Endometriumkarzinom (AWMF 2010). Nach dem neuesten Bericht des Robert Koch Institutes für das Jahr 2014 betrug die Zahl der Neuerkrankungen 10.680. Damit ist ein Rückgang der Neuerkrankung feststellbar (RKI 2017). Das Endometriumkarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 4,8% die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Weltweit betrachtet steht das Endometriumkarzinom mit etwa 142.000 Neuerkrankungen an siebenter Stelle der bösartigen Krebserkrankungen. Die USA wird mit 1,7 % als das Land mit der höchsten Erkrankungsrate pro Jahr angegeben. Die Sterberate weltweit beträgt 42.000 Frauen pro Jahr (AWMF 2010).

Die krebisbedingte Sterberate beim Endometriumkarzinom lag 2014 bei 2,9%. Diese niedrige Sterberate ist auf die sehr frühe Diagnose der Erkrankung zurückzuführen (RKI 2017). Sie ist jedoch stark von dem Stadium der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt abhängig. In *Tabelle 1* sind die Überlebenschancen abhängig vom Tumorstadium (I-IV) und Differenzierungsgrad (G1-G3) des Endometriumkarzinoms innerhalb von 5 Jahren in Prozent dargestellt. Es werden die Tumorstadien nach den Kriterien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) und der Differenzierungsgrad (G) des Tumors berücksichtigt.

An dem Endometriumkarzinom erkranken vor allem ältere Frauen. Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung liegt etwa bei 69 Jahren (Colombo et al. 2016).

5-Jahres-Überlebensrate			
	Differenzierungsgrad		
Tumorstadium	G1	G2	G3
Stadium I	92%	86,90%	74%
Stadium II	85,70%	76,30%	58,10%
Stadium III	75,60%	63,50%	40,40%
Stadium IV	31,40%	25,70%	10%

Tabelle 1: Die 5-Jahres-Überlebensraten der Tumorstadien in Prozent

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Das Endometriumkarzinom wird in zwei Typen unterteilt: in einen östrogenabhängigen Typ I und einen östrogenunabhängigen Typ II (Denschlag et al. 2010).

1.2.1. TYP I

Der Typ I Endometriumkarzinom ist die häufigste Form des Tumors und tritt in 75% bis 80% der Fälle auf. Er ist meist gut differenziert, vom endometrioiden Typ und zeigt einen rezeptorpositiven Status. Es wird vermutet, dass vor allem ein Überschuss des Hormons Östrogen zunächst zu einem Wachstum der Endometriumschleimhaut führt. Eine nach der WHO klassifizierte einfache Hyperplasie ist in der Regel gutartig und reversibel. Im Falle einer Schleimhautvermehrung mit pathologisch veränderten Zellen, kann sich in 30 bis 40% der Fälle ein Karzinom bilden. Die Ursachen für einen Hormonüberschuss können neben einer exogenen Östrogenzufuhr, beispielsweise als Hormonersatztherapie während der Wechseljahre, auch in einer endogenen Produktion, einer starken Adipositas, einer Funktionsstörung der Ovarien wie beim Polycystischen Ovarial Syndrom, oder einer Tamoxifen Therapie liegen (Denschlag et al. 2010).

Das Risiko kann durch die Kombination mit Gestagenen verringert werden. Weitere Ursachen können eine frühe Menarche bei gleichzeitig später Menopause, Nulliparität, Diabetes mellitus Typ II oder arterieller Hypertonus sein.

1.2.2. Typ II

Der Typ II Endometriumkarzinom zählt histopathologisch zu den serösen oder klarzelligen Karzinomen. Er macht nur 10-15 % aller Endometriumkarzinome aus. Der Typ II Karzinom wird als gering differenziertes Karzinom beschrieben. Im Gegensatz

zum Typ I Karzinom entsteht er üblicherweise aus einer atrophischen Endometriumschleimhaut und ist östrogenunabhängig. Frauen, die an einem Typ II Karzinom erkranken, weisen häufig nicht die typischen Risikofaktoren des Typen I Endometriumkarzinom auf (Kurman et al 2010).

Hier scheinen vor allem ein höheres Alter und eine Radiotherapie des Uterus als Ursache im Vordergrund zu stehen. Eine weitere Besonderheit stellt die Mutation des p53 Tumorsuppressorgens dar. Auf den Zellen dieser Tumore lassen sich keine Hormonrezeptoren finden (Burke et al. 2014; Zaino et al.2014).

Obwohl sich die beiden Karzinomformen in ihrem Charakter unterscheiden, haben sie eins gemeinsam: Bei beiden Formen findet nachweisbar eine genetische Veränderung statt. Ein genetischer Defekt entsteht durch die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens Phosphatase und Tensin homolog (PTEN), der in 80 % der Fälle bei beiden Tumorarten vorkommt (Mutter 2000).

1.3. Histopathologie des Endometriumkarzinoms

1.3.1. Klassifikation

Die histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms erfolgt nach den WHO Richtlinien des Jahres 2003. Es werden nach dem histologischen Bild folgende zwei Gruppen des Tumors unterschieden: endometrioiden Adenokarzinome und Karzinome, die sich aus dem Müllerschen Epithel entwickeln. Diese Einteilung ist sowohl für die Pathogenese als auch für die unterschiedlichen Prognosen der beiden Karzinomtypen wichtig.

Histologisch betrachtet handelt es sich in den meisten Fällen um endometrioiden Adenokarzinome. Deren Ursprung liegt in der Schleimhaut der Gebärmutter (RKI 2017). Die Korpuskarzinome zählen dabei zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt bei > 95%, da etwa 80% dieser Tumore im Stadium I diagnostiziert werden (Colombo et al.2016).

Endometrioides Adenokarzinom 85%	Müller. Epithel 15%
Mit plattenepithelialer Differenzierung	Muzinöses Adenokarzinom
Villoglanduläres Adenokarzinom	Seröses Adenokarzinom
Ziliarzelliges Adenokarzinom	Klarzelliges Adenokarzinom
Sekretorisches Adenokarzinom	Gemischtzelliges Adenokarzinom
	Kleinzelliges Karzinom
	Plattenepithelkarzinom

Tabelle 2: Histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms durch die WHO 2003

Das endometrioides Adenokarzinom mit seinen Unterformen stellt die häufigste Variante der Karzinome dar. Histologisch gesehen bestehen sie überwiegend aus Drüsengewebe. Die Karzinome die aus dem Müllerschen Epithel entstehen machen nur etwa 15% aller Endometriumkarzinom aus.

1.3.2. Grading

Zur weiteren Einteilung des Endometriumkarzinoms erfolgt eine Einstufung anhand des Differenzierungsgrades. Dieses Merkmal ist für die Beurteilung des Malignitätsgrades eines Endometriumkarzinoms wichtig. Die Karzinome werden wie folgt differenziert:

- G1: Hochdifferenziertes Karzinom mit 5% oder weniger nicht plattenepithelialer solider Tumoranteile.
- G2: Mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% nicht plattenepithelialer solider Tumoranteile.
- G3: Undifferenziertes Karzinom mit mehr als 50% nicht plattenepithelialer solider Tumoranteile.

Die endometrioiden Adenokarzinome lassen sich oft gut differenzieren und haben eine gute Prognose. Die Karzinome, die sich aus dem Müller Epithel entwickeln, sind schlecht differenziert und gehen mit einer schlechten Prognose einher (Prat 2004).

1.4. FIGO Klassifikation

Neben der WHO Klassifikation des Tumors anhand der Histologie des Gewebes wird für die weiterführende Diagnosestellung heute vor allem die Stadieneinteilung der

FIGO verwendet. Die Grundlage dabei bildet zum einen das operative Staging und zum anderen die histologische Aufarbeitung.

Die Einführung der FIGO Stadien fand erstmals im Jahr 1988 statt. Diese Einteilung wurde im Jahr 2009 überdacht und für einzelne Stadien revidiert (Creasman 2009).

In der *Tabelle 3* sind die FIGO Stadien vor dem Jahr 2009 und ab dem Jahr 2009 dargestellt.

FIGO	Altes Staging seit 1988	Neues Staging seit 2009
I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	Tumor begrenzt auf Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall
A	begrenzt auf das Endometrium	begrenzt auf das Endometrium oder Myometriuminvasion <50%
B	Myometriuminvasion <50%	Myometriuminvasion >50%
C	Myometriuminvasion >50%	Entfällt
II	Infiltration der Zervix	Zervixstromabefall
A	endozervikaler Drüsenbefall	Entfällt
B	Invasion in das Stroma der Zervix	Entfällt
III	Ausbreitung über den Uterus hinaus	Ausbreitung über den Uterus hinaus
A	Befall von Serosa und/oder Adnexen und/oder Tumorzellen in der Peritoneallavage	Ausbreitung über den Uterus hinaus
B	Befall der Vagina	Befall der Vagina und/oder Parametrien
C	Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten	Metastasen in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten
C1		Positive pelvine Lymphknoten
C2		Positive paraaortale Lymphknoten mit/ohne pos. pelvine Lymphknoten
IV	Tumorausdehnung über kleines Becken hinaus oder Einbruch in anderes Organ	Infiltration der (nichtgenitalen) Nachbarorgane und/oder Fernmetastasen
A	Infiltration von Blasen- oder Darmschleimhaut	Infiltration von Blasen- und/oder Darmschleimhaut
B	Fernmetastasen	Fernmetastasen und/oder Ausbreitung in Bauchhöhle und/oder inguinale Lymphknoten

Tabelle 3: Alte und neue FIGO Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Der Befall der endozervikalen Drüsen und Zervixmuskosa wird heute im Stadium I zusammengefasst. Die Infiltrationstiefe des Karzinoms zwischen Endometrium und innerer Myometriummhälfte wird als Stadium IA definiert. Außerdem verliert die

Spülzytologie zur Einschätzung der Prognose an Bedeutung. Sie ist in den revidierten FIGO Stadien kein Kriterium mehr. Darüber hinaus werden pelvine Lymphknotenmetastasen in Stadium IIIC1 und paraaortale Lymphknotenmetastasen in Stadium IIIC2 aufgeteilt. Frühere Studien zeigten eine deutliche Verschlechterung der Prognose bei paraaortalen Lymphknotenmetastasen (Kim et al. 2009).

1.5. Diagnostik

Das wichtigste und meist erste Symptom bei Frauen mit Endometriumkarzinom ist eine peri- bzw. postmenopausale vaginale Blutung. Bei jüngeren Frauen vor der Menopause können auch Zyklusveränderungen, intermittierende Schmierblutungen, wehenartige Bauchschmerzen oder etwas dunkler und übelriechender Fluor die ersten Anzeichen für ein Endometriumkarzinom sein (Haag et al. 2008/2009).

Die transvaginale Sonographie ist neben der wichtigen Anamnese und gynäkologischen Untersuchung inklusive der SpekulumEinstellung eine der wichtigsten Diagnostikmöglichkeiten. Mit diesem kostengünstigen und einfachen Untersuchungsverfahren kann sowohl die Endometriumdicke und Adnexen beurteilt als auch eine bereits möglicherweise vorliegende Infiltration der Nachbarorgane abgeklärt werden (Horowitz et al.2004).

Das Endometriumkarzinom weist als eine der wenigen Karzinome sehr früh eine Symptomatik auf. Eine Ultraschalluntersuchung reicht deshalb zum Erkennen der Erkrankung ab Beginn der Beschwerden aus.

Eine vorsorgliche Untersuchung mittels transvaginaler Sonographie bei Frauen ohne subjektive Beschwerden hat sich nicht bewährt und wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Bei dieser Früherkennungsuntersuchung können bis zu 20% der Endometriumkarzinome übersehen werden (Vasen et al.2013).

Darüber hinaus gehört eine endoskopische Spiegelung (Hysteroskopie) der Gebärmutter mit einer Ausschabung der Gebärmutter Schleimhaut (fraktionierte Abrasio) zum diagnostischen Standardverfahren, um einen Befall des Gebärmutterhalses (Zervix) auszuschließen. Mit den genannten Methoden können die meisten Tumore bereits in sehr frühen Stadien entdeckt und kurativ behandelt werden. Zusätzlich können Abdomensonographien, Röntgenuntersuchungen des Thorax und Blasenspiegelungen und/oder Enddarmspiegelungen notwendig sein, um die

Beteiligung weiterer Organe abzuklären. Zusätzliche Informationen bei einem fortgeschrittenen Karzinom liefern eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens (Johann et al.2010, Hübener 2010, AWMF 2010).

Nach den aktuellen Leitlinien der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) aus dem Jahr 2013 kann nur ein operatives Staging alle Fragen eines diagnostizierten Endometriumkarzinoms beantworten. Es werden hierfür die Gebärmutter und die Eileiter entfernt. Das Ausmaß einer notwendigen Lymphknotenentfernung wird noch kontrovers diskutiert. In Abhängigkeit von zusätzlichen Risikofaktoren der Patientinnen und Prognosefaktoren wie histologischer Subtyp, Infiltrationstiefe oder Differenzierungsgrad kann das Operationsfeld erweitert werden (Eltabbakh et al. 2001).

1.6. Risikogruppen

Die Risikoeinschätzung für ein Rezidiv stellt die Grundlage für eine adjuvante Therapie dar. Folgende Charakteristika werden hierfür herangezogen: Alter der Patientinnen, FIGO Stadium, Differenzierungsgrad des Karzinoms, histologischer Typ, Infiltration ins Lymph- oder Gefäßsystem, makroskopische Größe des Tumors, Tiefe der Myometriuminvasion, die Ausdehnung auf die Cervix und der Befall von Lymphknoten (Pitson et al. 2002). Das Alter und die Infiltration ins Lymph-oder Gefäßsystem werden von einigen Autoren nicht berücksichtigt (Colombo et al.2013).

Anhand dieser Faktoren werden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt: niedriges Risiko (low risk), mittleres Risiko (intermediate risk) und hohes Risiko (high risk) (s. *Tabelle 4*).

Risikogruppen	FIGO- Stadium	Differenzierungsgrad/histologischer Typ
Niedriges Risiko	IA	G 1-2, endometrioider Typ
Mittleres Risiko	IA	G 3, endometrioider Typ
	IB	G 1-2, endometrioider Typ
Hohes Risiko	IB	G 3, endometrioider Typ
	II, III, IV	Endometrioider Typ
	I - IV	Alle histologischen Typen

Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppen

1.7. Therapie

1.7.1. Operativ

Die Operation stellt die wichtigste Säule der Therapie eines Endometriumkarzinoms dar. Hierbei werden neben der Gebärmutter auch die Ovarien und Eileiter entfernt. Bei den Karzinomen mit einem mittleren oder hohen Rezidivrisiko soll laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung durchgeführt werden. Eine komplette Entfernung des großen Bauchnetzes (Peritoneum) oder eine Peritonealbiopsie ist nur bei einem präoperativ gesicherten serösen oder klarzelligem Tumor erforderlich (DGGG 2000).

1.7.2. Chemotherapie

Die Gefahr eines Rezidivs muss bei der Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie berücksichtigt werden. Die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie empfiehlt eine Chemotherapie bei allen Karzinomen mit einem hohen Rezidivrisiko. Eine Behandlung mit Paclitaxel ist der heutige Standard für eine Chemotherapie (AGO 2013).

1.7.3. Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie kommt nur bei inoperablen Stadien, Rezidiven oder Metastasen in Betracht. Diese besteht bei hormonpositiven Endometriumkarzinomen aus einer Gestagen Therapie und gelegentlich aus einer Behandlung mit Tamoxifen (AGO 2013).

1.7.4. Radioonkologische Therapie

Der radioonkologischen Therapie wird in zwei Arten unterschieden: in die primäre (ausschließliche) und in die adjuvante (postoperative) Form. Patientinnen mit einem inoperablen Karzinom oder einem zu großen Operationsrisiko (beispielsweise: zu viele Begleiterkrankungen), werden primär mit einer Bestrahlungstherapie behandelt (Kucera et al.1991).

Die postoperative Form kann als perkutane äußere Bestrahlung des Beckens (Teletherapie, EBRT), vaginale Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) oder Kombination aus beiden Verfahren erfolgen. Hierbei richtet sich die Indikation für eine

Einleitung

zusätzliche adjuvante Bestrahlung nach dem geschätzten Risiko für ein Rezidiv (Straughn et al. 2005).

In den *Tabellen 5* und *6* sind die postoperativen Therapieempfehlungen der AGO aus dem Jahr 2013 für die einzelnen TNM Stadien dargestellt. Die *Tabelle 5* zeigt die Therapieempfehlungen nach einer Operation, ohne dass die Lymphknoten intraoperativ entfernt wurden. Die Therapiemöglichkeiten nach einer Operation mit durchgeführter systemischer Lymphknotenentfernung sind in *Tabelle 6* zu sehen.

Die neuesten AGO Leitlinien empfehlen keine adjuvante Strahlentherapie bei einem niedrigen Rezidivrisiko der Stadien 1a und G1-2, weil hierdurch kein Vorteil auf das Gesamtüberleben für die Frauen zu beobachten ist (AGO 2013).

TNM Stadium	Therapieempfehlung
pT1aG1/2	Keine adjuvante Therapie
pT1bG1Nx/cN0	
pT1bG2Nx/nN0	Brachytherapie
pT1aG3	Brachytherapie± Teletherapie
pT1bG3Nx/cN0	
pT1c, pT2 Nx/cN0	Teletherapie ± Brachytherapie
pT3/4a Nx/cN0 sowie alle cN1	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie
Seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Tabelle 5: Therapieindikation der AGO 2013 ohne systemische Lymphonodektomie

Stadium	Therapieempfehlung
pT1a G1/2, pT1b G1; pN0	keine adjuvante Therapie
pT1a G3, pT1b G2/3, pT1c, pT2; pN0	Brachytherapie
pT3, pT4; pN0 oder pN1	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie
Seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie ± Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Tabelle 6: Therapieindikation der AGO 2013 mit Lymphonodektomie

In diversen randomisierten Studien konnte zwar eine signifikante Reduktion der lokoregionären Rezidive für die beiden Stadien I und II nachgewiesen werden. Auf das Gesamtüberleben der Patientinnen hat sich die adjuvante Bestrahlung hier jedoch nicht signifikant ausgewirkt. (Aalders et al 1980, Nout et al. 2010, Sorbe et al. 2012). Bei allen anderen Stadien ist eine adjuvante Brachytherapie zur Senkung der Lokalrezidive die Methode der Wahl. Die Bestrahlung als primäre Therapieoption ist nur in inoperablen Fällen zulässig.

Mehreren Studien wiesen für die Stadien pT1 und pT2 nach, dass eine adjuvante Bestrahlung das Lokalrezidivrisiko signifikant senkt. Damit ist eine adjuvante RT indiziert für die genannten Stadien.

Die AGO legte für die Stadien pT3 und pT4a ebenfalls die Strahlentherapie fest, auch wenn entsprechende Studien bis zum Jahr 2012 fehlten (AGO 2013).

1.7.5. Brachytherapie

1.7.5.1. *Historischer Überblick*

Die Entstehungsgeschichte der vaginalen Brachytherapie reicht bis in das Jahr 1898 zurück. Marie und Pierre Curie entdeckten im Jahr 1898 das radioaktive Element Radium. Sie stellten es auf dem Treffen der „Academy of Science“ vor. Bereits im Jahr 1901 fanden Pierre Curie und Henri-Alexander Danlos heraus, dass eine Strahlenquelle einen Tumor verkleinern kann. Die Technik der Brachytherapie mittels Radium wurde in Paris durch Danlos und in New York durch Robert Abbe durchgeführt. Der Weg für die Brachytherapie war damit im frühen 20. Jahrhundert gebahnt (Gupta 1995).

Mitte des 20. Jahrhunderts ging das anfängliche Interesse an der Brachytherapie aufgrund der Strahlenbelastung für Patienten und Ärzte zunächst zurück (Aronowitz 2008). Im Jahr 1950 wurde das ferngesteuerte Nachladesystem (Afterloading) entwickelt. Die Strahlenbelastung nahm dadurch deutlich ab (Gupta 1995).

1.7.5.2. Durchführung der Brachytherapie

Eine Aufklärung über die Indikation, die Durchführung und der Nebenwirkungen stellt die Grundvoraussetzung zur Anwendung der Brachytherapie dar. Die Durchführung der Brachytherapie darf erst mit der schriftlichen Zustimmung der Patientin erfolgen.

Auch auf eine ausreichende Wundheilung und die anatomischen Voraussetzungen für die brachytherapeutische Behandlung sollte geachtet werden. Bei der Wahl des Applikatordurchmessers ist ein guter Kontakt von Applikator und Vaginalschleimhaut wichtig, um eine effektive Dosisverteilung gewährleisten zu können. Es sollte ein Applikator mit dem größtmöglichen Durchmesser verwendet werden. Er muss jedoch so bemessen werden, dass er der Patientin bei der Behandlung keine Schmerzen verursacht (Nag et al. 2000).

Bei der Afterloading-Technik wird ein hohler zylinderförmiger Applikator in die Vagina eingeführt. Anschließend wird ein Katheter, dessen Spitze das radioaktive Präparat beinhaltet, in den Applikator eingeführt. Der Tumor wird durch computergesteuertes vor- und zurückbewegen des Katheters bestrahlt. Die Ärzte und das Pflegepersonal befinden sich außerhalb des Behandlungsraumes (Gerbaulet et al. 2005). Die schrittweise Steuerung des Katheters ermöglicht eine genaue Position, optimale Verweildauer des Katheters und eine individuelle Dosisverteilung des radioaktiven Stoffes. Die Berechnung der Dosis kann entweder in 0,5cm Tiefe der Schleimhaut oder aber direkt auf der Applikatoroberfläche erfolgen. In der Regel handelt es sich bei der radioaktiven Quelle um das Iridium 192; einem Beta- und Gammastrahler mit einer Energie von 0,37 MeV (Vorwerk et al 2009).

Die Lagekontrolle des Applikators erfolgt über Röntgenbilder. Eine Rektum- und ggf. eine Blasensonde überwachen die Strahlenbelastung der Risikoorgane. Mit einem sogenannten Dummy run wird der Quellenfahrweg vor der endgültigen Bestrahlung der proximalen Vagina mit Ausschluss der Introitus kontrolliert.

1.7.5.3. Brachytherapie: Dosierung/Schema

Ein Goldstandard für ein Fraktionsschema und der Einzel-bzw. Gesamtdosis für die Brachytherapieanwendung wurden bisher nicht festgelegt. Die American Brachytherapy Society (ABS) empfiehlt die Durchführung der Brachytherapie in High-Dose-Rate (HDR) Technik. Hierbei liegt die Dosisleistung über 12 Gy pro Stunde. Ebenso wenig gibt es einen Goldstandard für die Gesamtbehandlungszeit (Anzahl der

Fraktionen pro Woche). Folgende Dosierungen werden von der ABS für die alleinige adjuvante HDR Brachytherapie bei einer Tiefe der Schleimhaut von 0,5cm vorgeschlagen (Nag et al. 2000).

Anzahl Fraktionen	Dosis/Fraktion	Äquivalente Dosis für Tumoreffekte
3	7,0 Gy	29,8 Gy
4	5,5 Gy	28,4 Gy
5	4,5 Gy	28,8 Gy

Tabelle 7: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante alleinige HDR Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe, (Nag, 2000)

Bei zusätzlicher Anwendung der EBRT mit 45 Gy werden folgende Dosierungen bei einer Tiefe der Schleimhaut von 0.5cm vorgeschlagen (Nag et al. 2000):

Anzahl/Fraktion	Dosis / Fraktion	Äquivalente Dosis für Tumoreffekte
2	5,5 Gy	58,5 Gy
3	4,0 Gy	58,3 Gy

Tabelle 8: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe mit zusätzlicher EBRT (45 Gy)

1.8. Nachsorge

Laut Literatur entwickelt sich bei etwa 25% aller Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Hierbei stellen die Fernmetastasen mit 51% die am häufigsten auftretenden Metastasen dar. Im Beckenbereich entstehen 32 % der Metastasen (z. B. Lymphknoten) und 17 % erscheinen als Lokalrezidive der Vagina. Eine engmaschige Nachsorge innerhalb der ersten 2 - 3 Jahren nach dem Entfernen des Primärtumors ist besonders wichtig, da bis zu 90% der Rezidive in diesem Zeitraum entstehen (Imesch et al.2008).

Auch bei frühzeitiger Diagnose eines Lokalrezidivs steht ein kurativer Ansatz im Mittelpunkt der Therapie. Daher empfiehlt die AGO in den ersten 3 Jahren nach erfolgreicher Behandlung eines Tumors eine regelmäßige Nachuntersuchung in einem dreimonatigen Rhythmus.

Einleitung

Ab dem 4. Jahr der Behandlung des Primärtumors reicht eine regelmäßige Kontrolle alle 6 Monate aus. Eine jährliche Kontrolle wird dann ab dem 6. Jahr empfohlen (AGO 2013).

2. Methode und Material

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der die postoperativen Behandlungsmethoden bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom analysiert wurden. Aus dem Krebsregister Magdeburg wurden die Daten von 1.736 Patientinnen mit Endometriumkarzinom ausgewertet. Der primäre Endpunkt der Arbeit war das Gesamtüberleben. Der sekundäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben.

2.2. Patientenkollektiv

Für die Analysen untersuchten wir die Daten von 1.736 Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zwischen den Jahren 2000 bis 2011 in folgenden 8 Kliniken diagnostiziert und therapiert wurden: Universitätsklinikum Magdeburg, Harzklinikum Dorothea Christiane Erxleben, Johanniter Klinik Genthin –Stendal, HELIOS Klinik Burg und die AMEOS Kliniken in Aschersleben, Halberstadt, Haldensleben und Schönebeck. Die Daten dieser Kliniken werden in einem gemeinsamen Krebsregister in Magdeburg gesammelt.

Die Patientinnen wurden abhängig von ihrer postoperativen Behandlungsmethode in drei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt nach der Operation keine Radiotherapie (keine_RT). Die zweite Gruppe bestand aus Patientinnen, die nur die vaginale Brachytherapie (VBT) als adjuvante Radiotherapie erhalten hatten. Die Patientinnen in der dritten Gruppe hatten eine Teletherapie (EBRT) alleine oder in Kombination mit einer VBT(EBRT±VBT) erhalten. Im weiteren Verlauf wurde das Kollektiv anhand verschiedener Kriterien weiter unterteilt. Um eine qualitativ gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden für die untersuchten Gruppen bezüglich verschiedener Parameter eine Abgleichung durchgeführt. Die VBT wurde als High-Dose Rate Brachytherapie mit 20-30 Gray durchgeführt. Dies entspricht einer Behandlung mit 5 Gray als Einzeldosis wöchentlich. Die angewandte radioaktive Quelle war Iridium 198. Bei der EBRT Therapie erhielten die Frauen eine Bestrahlung des Beckens von außen mit 50.4 Gray Gesamtdosis.

2.3. Datenauswertung

Die Datensätze des Tumorregisters wurden in eine eigene Datenbank generiert, in Microsoft Office Excel 2007 überführt und weiterbearbeitet. Anschließend wurden die Daten anonymisiert und sortiert. Um die statistischen Analysen durchzuführen, waren folgende Parameter aus diesem Register für uns von besonderer Bedeutung:

- Alter der Patientinnen,
- Operationsmethode (HE vs. LSK; mit LNE oder ohne LNE)
- Nebendiagnosen (Diabetes, Kardiovaskuläre Erkrankungen, etc.)
- rezidivfreies Überleben
- Metastasen (Fernmetastasen, Sekundärmetastasen)
- postoperative Behandlung (keine RT, Chemotherapie, RT)
- Bestrahlungsart (Teletherapie, Brachytherapie, Kombinationstherapie)
- Tumorart
- Charakteristik des Tumors (FIGO Stadium, Differenzierungsgrad, Histologie)

Die Parameter wurden in Spalten eingetragen und zur weiteren Bearbeitung in ein numerisches System umgewandelt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über das Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Die Ergebnisse wurden graphisch als Kreis und Balkendiagramme abgebildet. Zur Darstellung der Überlebenskurven der drei gebildeten Gruppen wurde die Kaplan-Meier Kurve verwendet. Mittels univariater Analyse konnten wir einzelne signifikante Prognosefaktoren identifizieren. Anschließend wurden noch über die multivariate Analyse die unabhängigen Prognosefaktoren bestimmt. Die Korrelation der Faktoren wurde mittels Fisher Test und Chi Quadrat Test gezeigt. Der Vergleich der drei Gruppen bezüglich der quantitativen Faktoren wurde durch den ANOVA Test durchgeführt und als Median innerhalb eines Streuungsintervalls dargestellt. Der Test war zweiseitig. Die Signifikanz eines Testergebnisses wurde mit dem p-Wert angegeben. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests mit $p \leq 0.05$ festgelegt. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Um eine qualitativ gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden für die untersuchten Gruppen bezüglich verschiedener Parameter eine Abgleichung (Matching) durchgeführt. Unsere Endpunkte rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden für alle Gruppen

mittels Log rank Test berechnet und anhand der Kaplan-Meier-Kurve gezeigt. Zur Einschätzung des relativen Risikos für ein Ereignis (rezidivfreies Überleben; Gesamtüberleben) wurde der Hazard Ratio (HR) verwendet. Ein HR größer 1 bedeutet ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines Ereignisses, Werte kleiner 1 bedeuten ein vermindertes Risiko für das Eintreten eines Ereignisses. Der Wert HR gleich 1 zeigt, dass das Risiko unverändert bleibt.

Zur Vermeidung von Verzerrungen bei den Berechnungen wurde zusätzlich die Multivariate Coxanalyse und die Regressionsanalyse verwendet.

2.4. Vermeidung von Verzerrungen

Um eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden wurden die vor dem Jahr 2009 operierten Patientinnen, in die neuen FIGO Stadien eingeteilt.

Die Behandlungsstandards blieben während des Beobachtungszeitraumes konstant. Eine systematische Verzerrung kann daher ausgeschlossen werden.

Um eine Verzerrung bei der Wahl der Patientinnen in der adjuvanten RT Gruppe mit unterschiedlichen demographischen und klinischen Faktoren zu vermeiden, wurde eine sogenannte Paarung der Daten durchgeführt. Die Paarungsanalyse erfolgte anhand von 5 prognostischen Faktoren. Die Faktoren waren Alter, Tumorstadium, Tumorgrad, Histologie des Tumors, und der Allgemeinzustand (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group). Während der Paarungsanalyse war das Outcome der Frauen nicht bekannt.

Das primäre Outcome war das Gesamtüberleben, also die Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod. Die Ursache des Todes wurde hierbei nicht berücksichtigt. Das Gesamtüberleben wurde als primären Endpunkt gewählt, da die Informationen über den Tod einer Patientin automatisch an das Register geleitet werden. Damit kann ein sehr niedriger Verlust an Follow up für das Gesamtüberleben gewährleistet werden. Zusätzlich wird eine Verzerrung der Daten durch die Form der Überlieferung sehr gering gehalten. Das Follow up endet mit dem Tod des Patienten. Das letzte Follow up war am 15.09.2014.

3. Ergebnisse

3.1. Entwicklung der Analysegruppen

Wir untersuchten Patientinnen mit Tumoren der Gebärmutter, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 in dem Tumorregister Magdeburg registriert wurden.

Es wurden die Daten von 1.736 Patientinnen gesammelt. Bis zur endgültigen Analyse wurden 186 Patientinnen ausgeschlossen. Fünfundneunzig dieser 186 Patientinnen hatten ein Sarkoma uteri. Bei 55 Frauen gab es keinerlei Informationen zu den radiotherapeutischen Verfahren und 36 Frauen hatten einen Zweitumor. In unsere endgültige Analyse wurden somit 1.550 Frauen eingeschlossen.

Eine adjuvante Radiotherapie wurde bei 848 Frauen (54.7%) durchgeführt. Bei den restlichen 702 Frauen (45.3%) wurde keine Radiotherapie angewandt (Abb.1). Es ergaben sich zwei annähernd gleich große Gruppen bezüglich der durchgeführten Radiotherapie.

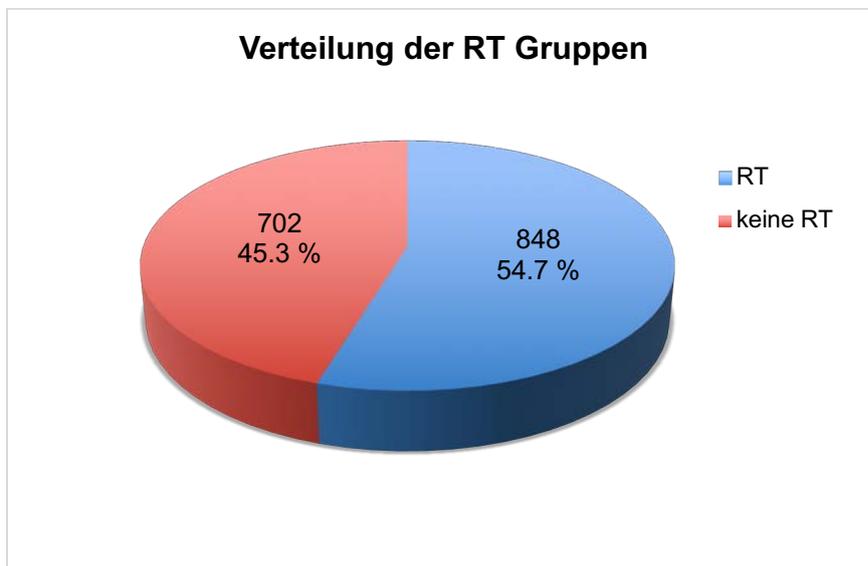


Abbildung 1: Darstellung der Gruppengrößen RT vs. keine_RT

Von den 848 radiotherapeutisch behandelten Frauen erhielten 430 Patientinnen (50.7%) die postoperative Therapie in Form einer alleinigen vaginalen Brachytherapie (VBT) und 418 Frauen (49.3%) eine alleinige perkutane Teletherapie (EBRT) oder eine Kombination aus EBRT±VBT(Abb.2).

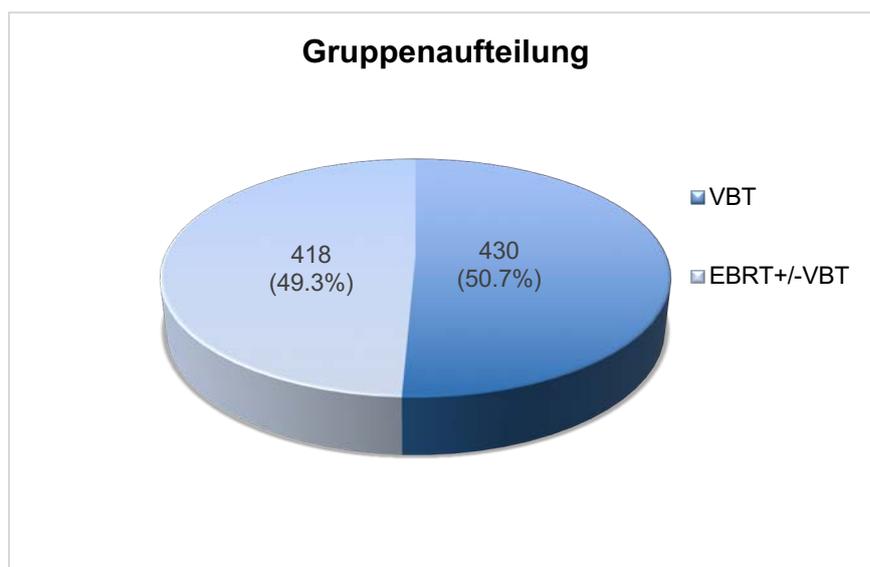


Abbildung 2: Darstellung der Gruppengrößen VBT vs. EBRT±VBT

Die Patientinnen wurden darüber hinaus bezüglich des Rezidivrisikos in drei Gruppen eingeteilt: *niedriges Risiko*, *mittleres Risiko* und *hohes Risiko*. Bei 192 Frauen konnte aufgrund fehlender Daten keine Risikostratifizierung ermittelt werden; sie wurden daher von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. In der Gruppe mit einem niedrigen Risiko befanden sich 611 (45.0%) Patientinnen. In der Gruppe mit einem mittleren Risiko 311 (23.0%) Patientinnen und in der Gruppe mit einem hohen Risiko 436 (32.1%) Patientinnen (Abb.3).

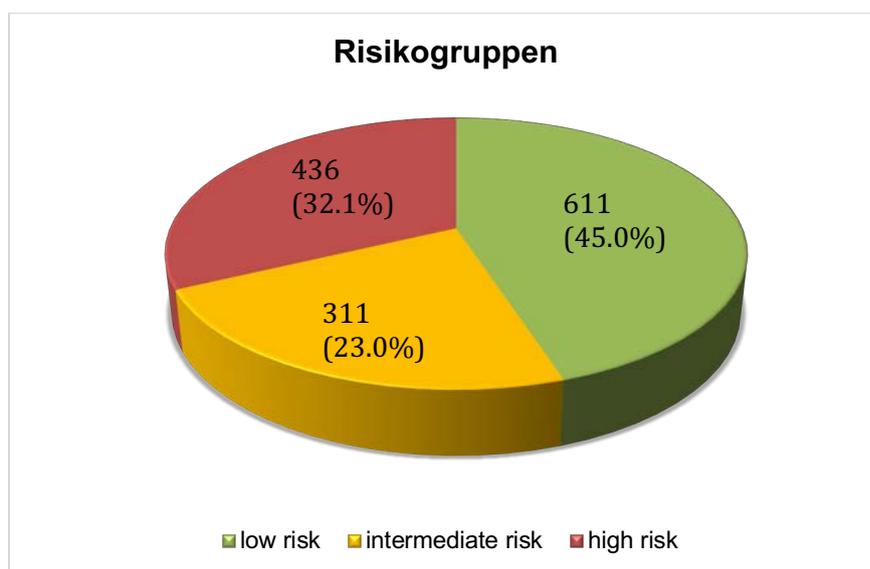


Abbildung 3: Darstellung der Gruppengrößen in den einzelnen Risikogruppen

3.2. Alter der Patientinnen

Mittels univariater Analyse wurden zunächst die klinischen und pathologischen Charakteristiken der Gruppen dargestellt. Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektives betrug 69 Jahre. Die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 29 Jahre alt, die älteste Patientin war 96 Jahre alt. Die größte Altersspanne war in der Gruppe keine _RT, während sie in der Gruppe EBRT±VBT am kleinsten war.

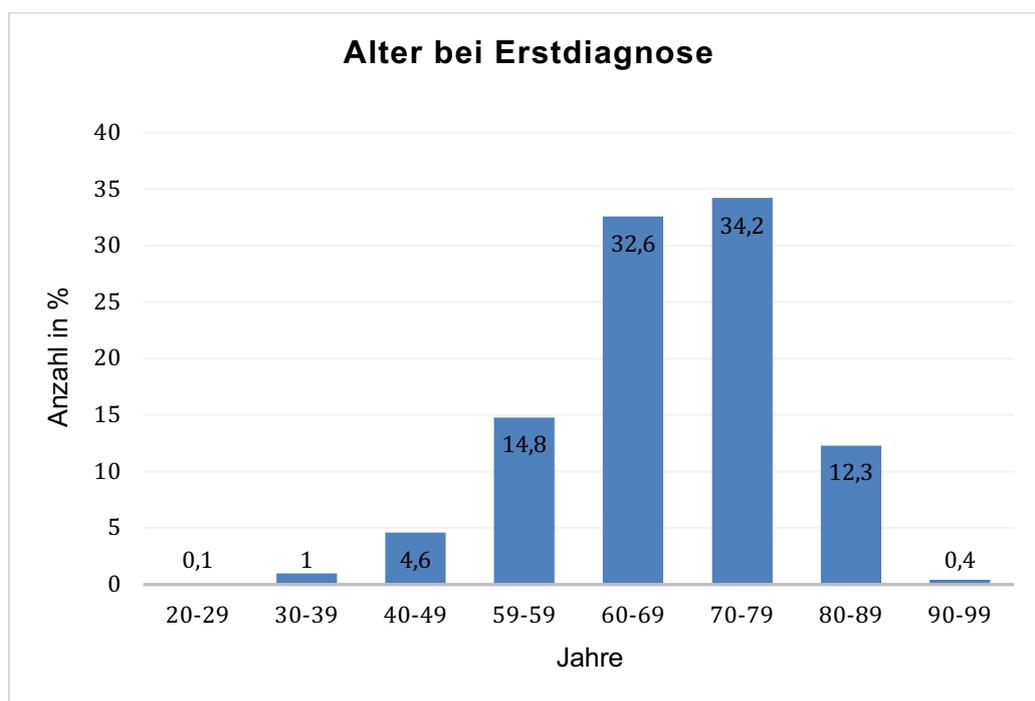


Abbildung 4: Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose

3.3. FIGO Stadium

Von den 1.550 Frauen hatten 1.178 Frauen zum Diagnosezeitpunkt einen Tumor im FIGO Stadium I. Bei 141 Frauen wurde der Tumor im Stadium II entdeckt. Mit einem Stadium III Tumor wurden 106 Patientinnen diagnostiziert. Nur sieben Frauen befanden sich bereits in einem FIGO Stadium IV. Folgende Verteilung ergibt sich hinsichtlich der FIGO Stadien innerhalb der einzelnen Therapiegruppen: Aus der Gruppe keine_RT befanden sich 85.1% (n=549) der Patientinnen im FIGO I Stadium der Erkrankung. Innerhalb der Bestrahlungsgruppen war mit einer statistischen Signifikanz von $p=0.0001$ eine ungleiche Verteilung zu sehen. Es befanden sich deutlich weniger Frauen mit einem FIGO I Stadium in der VBT (n=239, 64.6%,) Gruppe als in der EBRT±VBT Gruppe (n=390, 93.5%). Umgekehrt waren in der VBT Gruppe

Ergebnisse

mehr Frauen, die ein FIGO Stadium II (n=76, 20.5%) oder III (n=54, 14.6%) hatten. Unter den 106 Frauen mit einem Karzinom im FIGO Stadium III hatten 46 Frauen keine adjuvante Bestrahlung erhalten. Je eine Frau in der VBT und EBRT±VBT wurden mit einem FIGO Stadium IV identifiziert. In der Gruppe keine_RT waren es 5 Frauen.

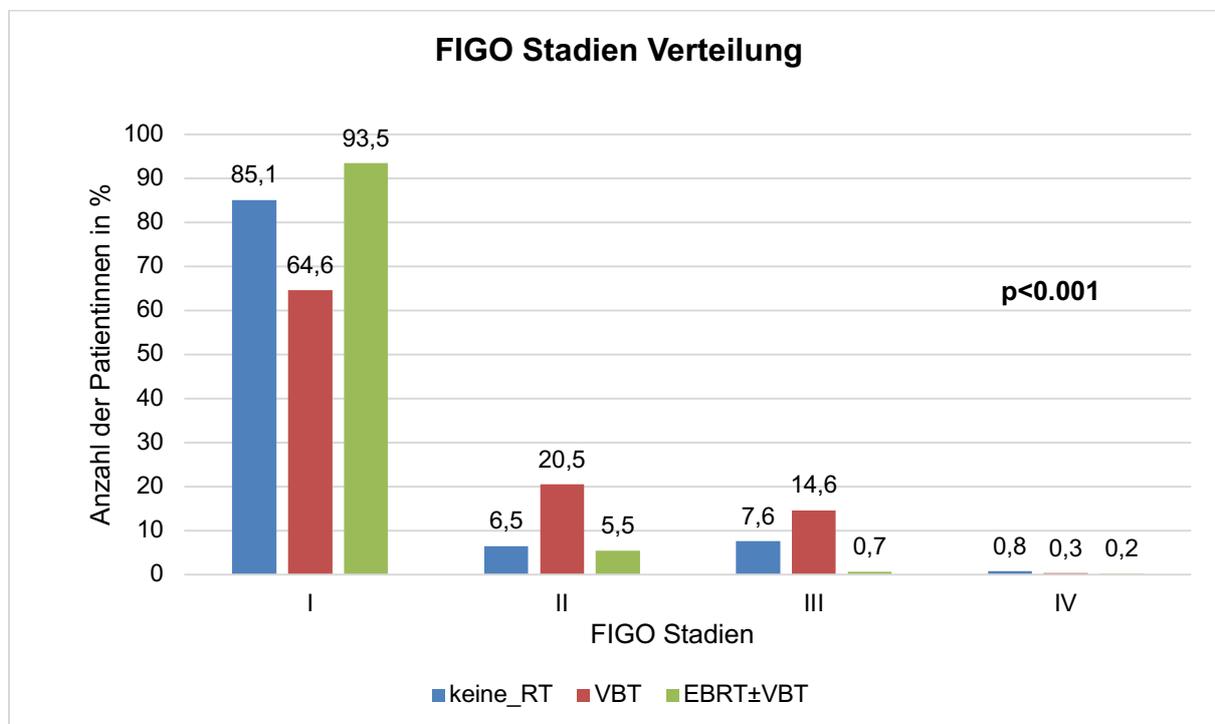


Abbildung 5: Relative Anzahl der behandelten Patientinnen in den einzelnen Gruppen für das jeweilige FIGO Stadium

3.4. Histologie des EC

Die häufigste Tumorform in allen drei Gruppen war histologisch der endometrioiden Tumor. In der Gruppe keine_RT betrug die Rate 83,9% (n=589), in der VBT Gruppe 80,1% (n=335) und in der Kombinationsgruppe 89,8% (n= 386).

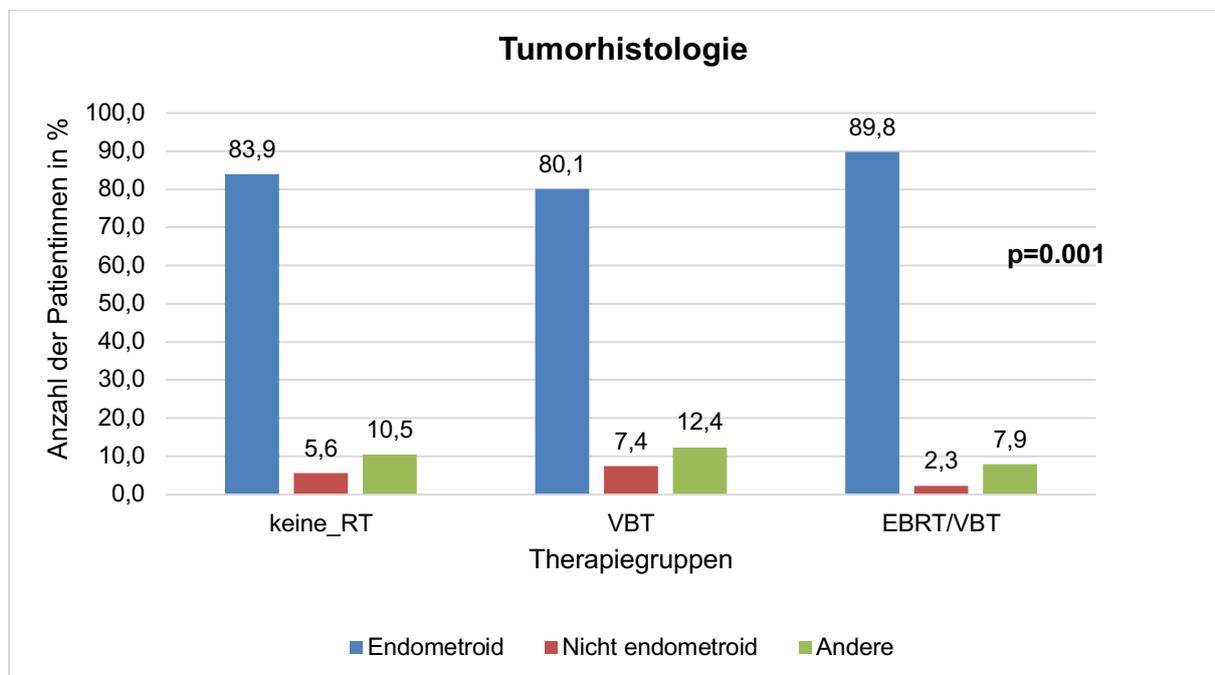


Abbildung 6: Relative Anzahl der Karzinomarten in den jeweiligen Therapiegruppen

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Radiotherapiegruppen konnte für die Verteilung der nicht endometrioiden Tumorform gesehen werden. In der EBRT±VBT Gruppe befanden sich 10 Patientinnen (2.3%) mit einem nicht endometrioiden Tumor wieder. Im Vergleich dazu waren 30 Patientinnen (7.4%) mit dem gleichen Tumor Typ in der VBT Gruppe (p=0.001) vertreten.

In allen drei Beobachtungsgruppen erhielten weniger als 10 % der Frauen eine zusätzliche Chemo- oder Hormontherapie.

3.5. Grading

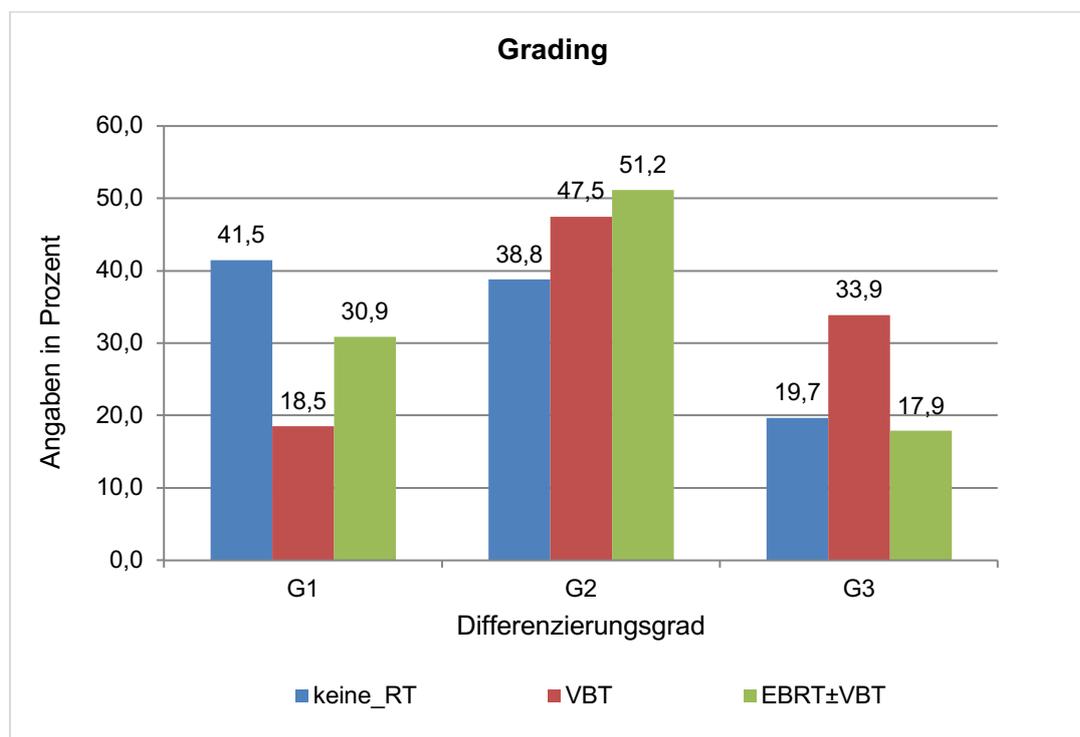


Abbildung 7: Verteilung des Tumorgradings in den jeweiligen Gruppen

Gemäß den Leitlinien hatten die meisten Patientinnen mit einem hoch differenzierten Tumor (G1) keine Bestrahlung erhalten. In der *Abbildung 7* ist aber auch zu sehen, dass fast 40% der Patientinnen mit einem mäßig differenzierten Tumor (G2) und fast 20% der Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Tumor (G3) ebenfalls keine Bestrahlung erhalten hatten. Innerhalb der Bestrahlungsgruppen hatten signifikant mehr Frauen die EBRT±VBT erhalten (n=126, 30,9%, p=0.0001). Darüber hinaus zeigt sich, dass in der VBT Gruppe deutlich mehr Frauen mit einem G3 Tumor waren als in der EBRT±VBT Gruppe (n=130, 33,9%).

3.6. Metastasen

Aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten konnten wir nur 131 Patientinnen mit einem Metastasenbefall identifizieren. Bei 49 Frauen konnten eine oder mehrere primäre Metastasen und bei 82 Frauen sekundäre Metastasen festgestellt werden. Die am häufigsten betroffenen Organe sind hier vor allem die Lunge mit 20,8% und das Peritoneum mit 18,5%. Häufig waren auch die Leber, die Knochen und das Gehirn

betroffen. Lymphknotenmetastasen wurden nur bei 2,3% der Frauen beobachtet. An mehr als einer Metastase erkrankten 33 der 131 Patientinnen.

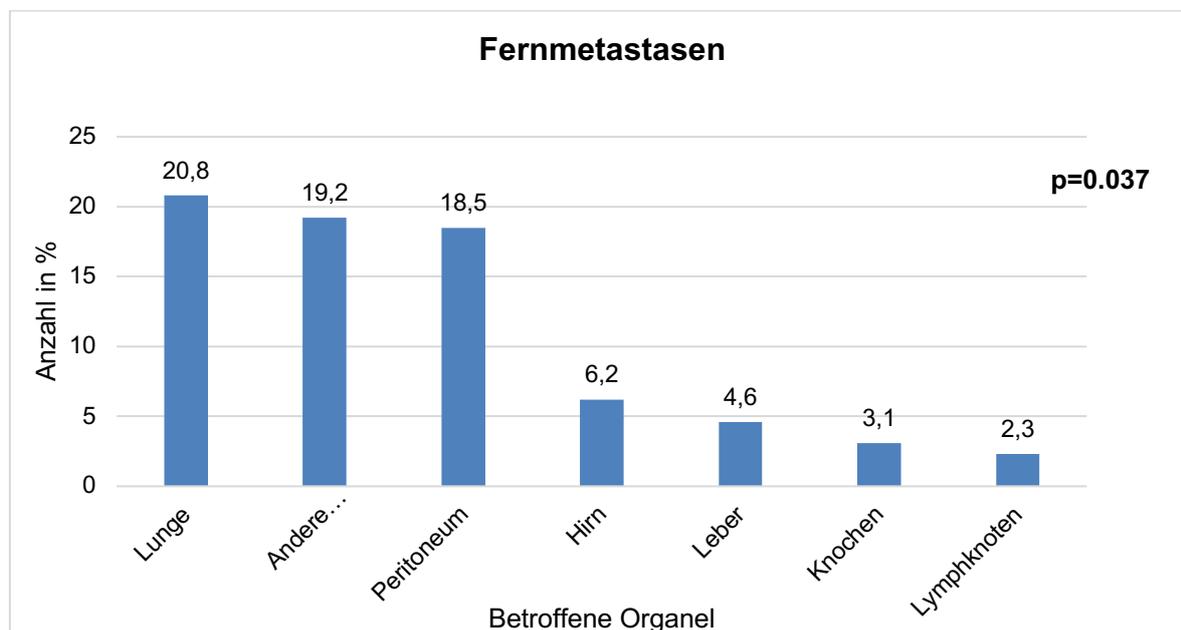


Abbildung 8: Darstellung der Fernmetastaseorten nach ihrer Häufigkeit

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Beobachtungsgruppen lieferten die Untersuchungen der sekundären Metastasen nach der Radiotherapie (Abb.13, $p=0.001$). In der VBT Gruppe wurden am häufigsten sekundäre Metastasen nachgewiesen (8,4%; $n=35$). In der EBRT±VBT Gruppen waren es 5,8% ($n=25$). Die wenigsten sekundären Metastasen wurden in der Gruppe keine_RT diagnostiziert (3,1%; $n=22$). Zweiunddreißig der 82 Frauen mit sekundären Metastasen wurden mit einer weiteren Bestrahlung behandelt.

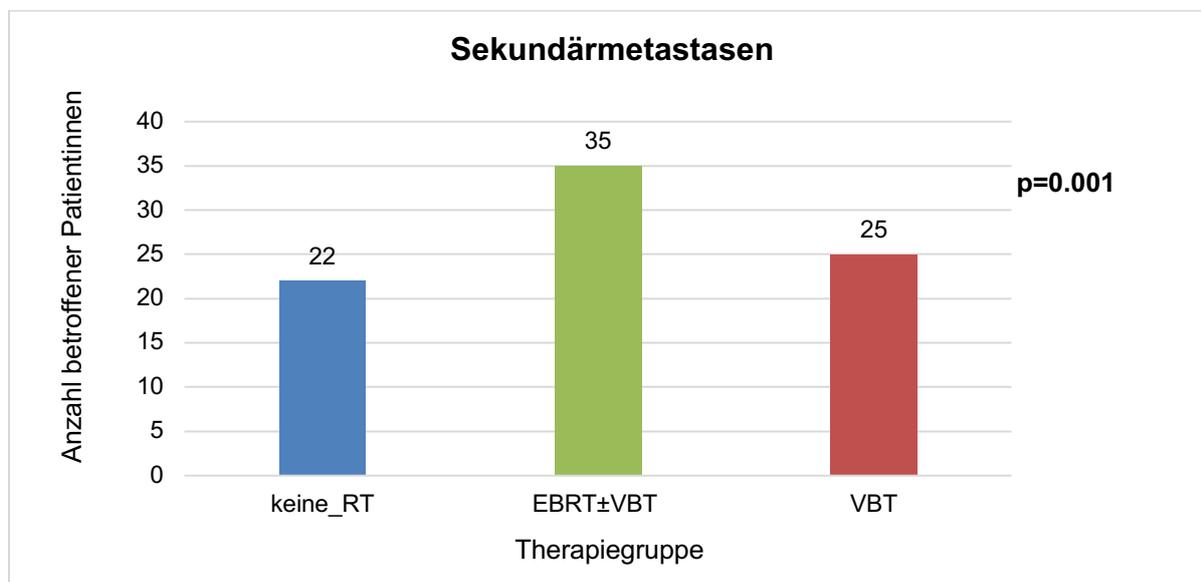


Abbildung 9: Absolute Anzahl der Frauen mit Sekundärmetastasen in den Therapiegruppen

3.7. Nebendiagnosen

Neben den tumorassoziierten Faktoren wurden die Gruppen auch bezüglich anderer Faktoren miteinander verglichen. Zu den nachfolgend beschriebenen Nebendiagnosen konnten keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der Gruppe keine_RT hatten insgesamt 161 Patientinnen (23.1%) einen Diabetes mellitus. Im Vergleich dazu, waren in der VBT Gruppe 82 (20.1%) und in der EBRT±VBT Gruppe 78 Patientinnen (18.2%) daran erkrankt.

Von den 697 Patientinnen in der Gruppe keine_RT konnten 279 (40.0%) mit einem arteriellen Hypertonus identifiziert werden. In der VBT Gruppe lag der Anteil für diese Diagnose bei 139 (34.1%) und in der EBRT±VBT Gruppe bei 155 Patientinnen (36.1%).

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren stellte sich folgende Verteilung dar: In der Gruppe keine_RT hatten 15.2% der Frauen (n=106) zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, in der VBT Gruppe waren es 15.4% (n=63) und in der EBRT±VBT Gruppe waren es 12.8% (n=55).

Eine Adipositas konnte bei 15.8% der Patientinnen (n=110) aus der Gruppe keine_RT bei 12.3% der Patientinnen (n=50) der EBRT±VBT Gruppe und bei 12.4% der Patientinnen (n=53) der VBT Gruppe festgestellt werden.

3.8. Rezidivfreiheit

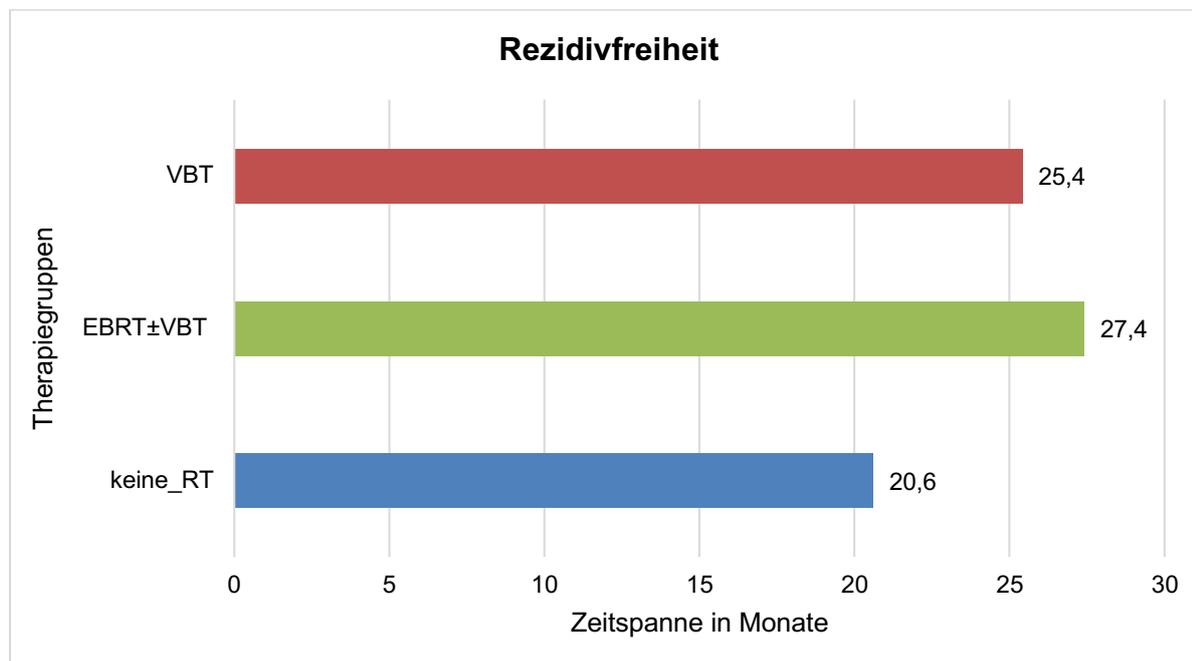


Abbildung 10: Darstellung der Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv in Monaten

Im weiteren Schritt untersuchten wir die Rezidivfreiheit nach einer jeweiligen Behandlung. In der EBRT±VBT Gruppe war die Zeitspanne mit 27,4 Monaten bis zu einem Rezidiv am längsten. In der VBT Gruppe lag sie bei 25,4 Monaten. Die Frauen ohne adjuvante Bestrahlung erkrankten bereits nach 20,6 Monaten an einem Rezidiv. Die statistische Signifikanz lag bei $p= 0.003$.

3.9. Lokalrezidive

Bei insgesamt 131 Frauen wurden Lokalrezidive dokumentiert. Bei der Betrachtung der Lokalrezidive ergaben sich in den drei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede ($p= 0.037$). Die Mehrzahl der Frauen ohne Rezidiv hatten keine adjuvante Bestrahlung erhalten. Insgesamt 6,8% der Frauen ($n=48$) aus der Gruppe keine_RT hatten einen Lokalrezidiv entwickelt.

Die EBRT±VBT Gruppe wies mit 11,2% (n= 47) die meisten Lokalrezidive auf. Die VBT Gruppe folgt mit 8,4% (n=36).

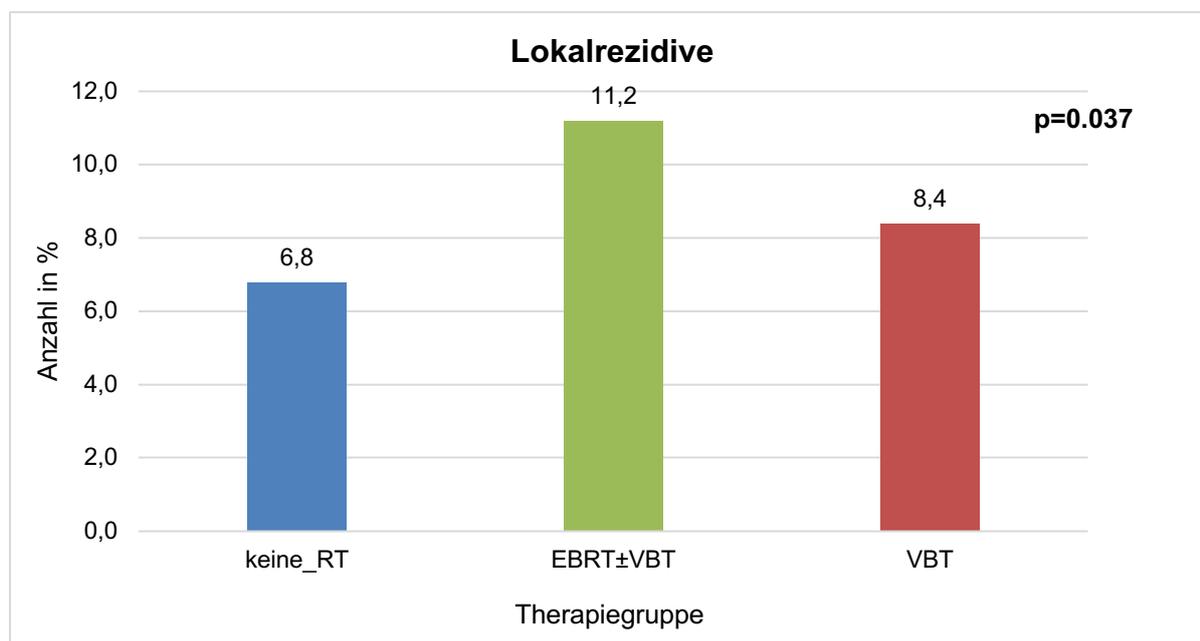


Abbildung 11: Darstellung der Lokalrezidive in den drei Behandlungsgruppen

3.10. Univariate Analyse

Die univariate Analyse zeigt, dass nicht alle Merkmale in den Gruppen homogen verteilt sind. Die Faktoren medianes Alter, Komorbiditäten und Rate der adjuvanten Therapie sind in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich verteilt.

Die univariate Analyse zeigt außerdem, dass das Gesamtüberleben vor allem durch die Faktoren VBT, Alter, Tumorstadium, Tumorgrad, Lymphadnektomie Verfahren, adjuvante Chemo- oder Hormontherapie, Diabetes mellitus, Hypertonus und kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst wird (*Tabelle 9*). Sowohl im Vergleich zur Gruppe keine_RT (HR 0.42, CI 0.29-0.60, $p < 0.0001$) als auch zu der Gruppe mit EBRT±VBT (HR 0.50, CI 0.35-0.72, $p < 0.0001$), verbessert die VBT das Gesamtüberleben signifikant. Dagegen zeigte eine EBRT±VBT im Vergleich zu keine_RT Gruppe keinen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben in den beiden Risikogruppen ($p= 0.158$).

Parameter	Mittleres/hohes Rezidivrisiko	
	Hazard ratio (95%CI)	p-Wert
Radiotherapie keine-RT VBT	1 0.42 (0.29-0.60)	<0.0001
Radiotherapie keine-RT EBRT ± VBT	1 0.83 (0.64-1.01)	0.158
Radiotherapie EBRT±VBT VBT	1 0.50 (0.35-0.72)	<0.0001
Alter ≤60 >60	1 2.18 (1.48-3.23)	<0.0001
FIGO Stadium I II-IV	1 2.03 (1.58-2.60)	<0.0001
Tumorgrad 1-2 3	1 1.50 (1.02-2.20)	0.046
Lymphadenektomie Nein Ja	1 0.64 (0.49-0.84)	0.001
Adjuvante Therapie Nein Ja	1 1.96 (1.33-2.88)	0.001
Diabetes mellitus Nein Ja	1 1.88 (1.44-2.45)	<0.0001
Hypertonus Nein Ja	1 1.45 (1.14-1.85)	<0.0001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren Nein Ja	1 1.68 (1.26-2.25)	<0.0001
Adipositas Nein Ja	1 0.77 (0.50-1.18)	0.237

Tabelle 9: Univariate Analyse der Prognosefaktoren für die hohe und mittlere Risikogruppe

3.11. Multivariate Analyse

Die Berechnung der Multivarianzanalyse diente der näheren Untersuchung der Ergebnisse aus der Univarianzanalyse. Mit der Multivarianzanalyse wurde überprüft, ob die einzelnen Variablen der Univarianzanalyse unabhängig voneinander das Gesamtüberleben beeinflussen.

Parameter	Mittleres und hohes Risiko	
	Hazard ratio (95%CI)	p-Wert
Radiotherapie		
Nein	1	
VBT	0.63 (0.41-0.97)	0.039
Alter		
≤60	1	
>60	2.91 (1.38-6.16)	0.005
FIGO Stadium		
I	1	
II-IV	2.71 (1.82-4,05)	<0.0001
Tumorgrad		
1-2	1	
3	1.66 (1.14-2.43)	0.009
Lymphadenektomie		
Nein	1	
Ja	0.76 (0.50-1.14)	0.186
Adjuvante Therapie		
Nein	1	
Ja	1.73 (0.72-4.18)	0.221
Diabetes mellitus		
Nein	1	
Ja	1.36 (0.84-2.21)	0.21
Hypertonus		
Nein	1	
Ja	0.95 (0.62-1.46)	0.818
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Nein	1	
ja	1.51 (0.96-2.38)	0.75

Tabelle 10: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben in den high und intermediate risk Gruppen

Hier bestätigt sich erneut die Aussage, dass die VBT das Überlebensoutcome signifikant beeinflusst. (HR 0.63, CI 0.41-0.97, p=0.039). Auf das Gesamtüberleben wirken sich statistisch außerdem die Faktoren Alter über 60 Jahre (p=0.005), die FIGO Stadien II- IV (p=0.0001) und der Tumorgrad 3(p=0.009) aus.

Hingegen konnte ein Überlebensvorteil durch die Faktoren Lymphadenektomie, eine adjuvante Therapie an sich, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypertonus nicht gezeigt werden.

3.12. Kaplan- Meier- Kurven

Um den Überlebensvorteil der jeweiligen Therapie darzustellen, wurde die Kaplan-Meier- Kurven verwendet. Betrachtet man zunächst das Gesamtüberleben der Frauen in den drei Behandlungsgruppen unabhängig von der Risikoeinteilung, so zeigt sich folgendes:

Überlebenskurven

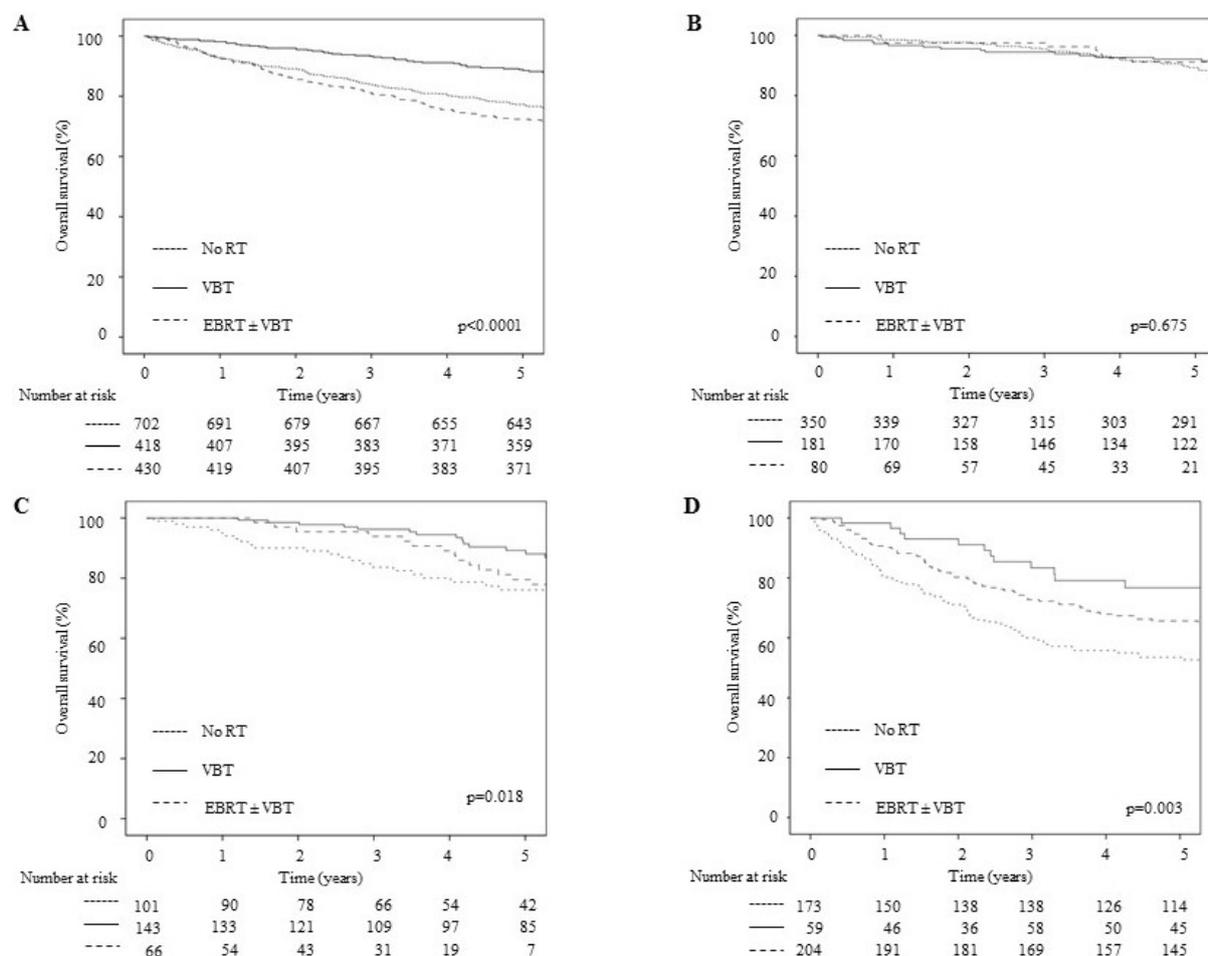


Abbildung 12: Darstellung der Überlebenskurven **A**: Überlebensvorteil unabhängig der Risikogruppen, **B**: in der niedrig-risiko Gruppe, **C**: in der mittleres-risiko Gruppe, **D** in der hoch-risiko Gruppe

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve sieht man, dass die VBT Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen EBRT±VBT und keine_RT ein signifikant besseres Überlebensoutcome hat ($p < 0.0001$). Das Gesamtüberleben war 80.2% ($n=345$) in der VBT Gruppe, 62.0% ($n=259$) in der EBRT±VBT Gruppe und 71.2% ($n=604$) in der Gruppe keine_RT.

Wir betrachteten auch das Outcome der drei Therapiegruppen in Abhängigkeit der jeweiligen Risikogruppe. Es zeigte sich für die Gruppe mit einem niedrigen Rezidivrisiko (*Abb.8B*) keinerlei Vorteil durch eine zusätzliche postoperative Bestrahlungsbehandlung ($p=0.675$).

Weiterhin wurde deutlich, dass die VBT für die mittlere (*Abb.8C*) und hohe (*Abb.8D*) Risikogruppe einen signifikant bedeutenden Überlebensvorteil bringt (mittleres Risiko $p= 0.018$, hohes Risiko $p=0.003$). Anhand der Überlebenskurven scheint die EBRT zunächst nur für die mittlere Risikogruppe einen ähnlichen Überlebensvorteil wie die VBT zu bieten (*Abb.8C*). Für die Frauen mit einem hohen Risiko erscheint dieser Effekt nicht mehr offensichtlich (*Abb.8D*).

Die Auswertung zeigt, dass vor allem die Frauen mit einem mittleren und hohen Risiko von der adjuvanten RT profitierten. Im nächsten Schritt wurde untersucht, welche weiteren Prognosefaktoren das Gesamtüberleben dieser Gruppen beeinflussen. Hierfür wurden die beiden Gruppen zusammengefasst und die Einflussfaktoren sowohl unabhängig als auch abhängig voneinander untersucht.

3.13. Überlebenskurve nach Matching

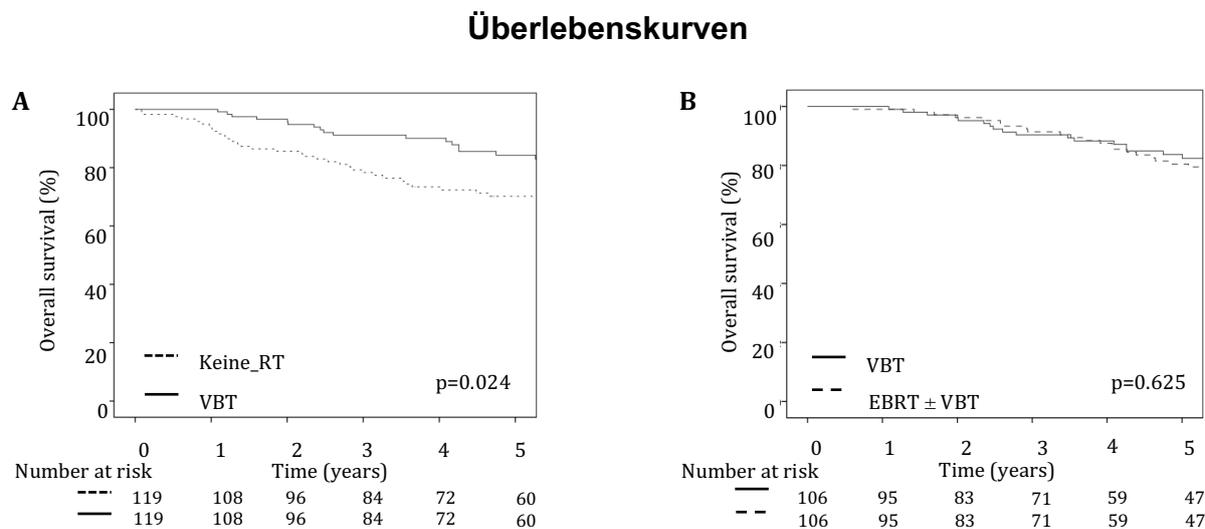


Abbildung 13: Darstellung der Überlebenskurven nach Matching A: Überlebenskurve VBT vs keine_RT, B: Überlebenskurve VBT vs EBRT±VBT.

Wegen der heterogen verteilten Charakteristiken innerhalb der Gruppen haben wir, um Verzerrungen zu meiden, die Gruppen keine_RT und VBT nach 5 prognostischen Kriterien gepaart. Diese Kriterien waren Alter, Histologie Typ, Tumor Stadium, Tumor Grade und der Allgemeinzustand der Patientinnen. Basierend auf dieser Analyse konnten aus 238 Patientinnen zwei charakteristisch identische Gruppen mit je 119 Patientinnen in der Gruppe VBT und in der Gruppe keine RT gebildet werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine VBT im Vergleich zu keiner RT ($p=0.024$). Die Überprüfung der Überlebenskurven erfolgte mittels Log rank Test. Es zeigt sich eine absolute Risikoreduktion für ein Rezidiv um 17.7% in der VBT Behandlungsgruppe. Je 106 Frauen der EBRT±VBT und VBT Gruppen wurden ebenfalls bezüglich diverser Merkmale gepaart. Hier konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenskurve nicht gefunden werden ($p=0.625$).

4. Diskussion

Nach wie vor wird das postoperative Management des Endometriumkarzinoms kontrovers diskutiert. Insbesondere die Meinungen über die postoperative Radiotherapieanwendung gehen deutlich auseinander. Bei der Entscheidung der Therapieanwendung spielen die Risikogruppen des Endometriumkarzinoms eine wichtige Rolle. Anhand unserer Analysen lässt sich sagen, dass vor allem die Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko von einer postoperativen Bestrahlungstherapie bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren. Im Konsens zur Literatur konnten auch wir keinen Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie in der niedrigen Risikogruppe nachweisen. Jedoch gibt es zahlreiche Arbeiten, die den positiven Effekt der Radiotherapie auch in den mittleren und hohen Risikogruppen nicht nachweisen können. Viele dieser Arbeiten haben in ihren Analysen dabei nicht an erster Stelle das Gesamtüberleben der Frauen betrachtet. Häufig wurde die lokoregionäre Rezidivrate, die vaginale Rezidivrate oder die Beckenrezidivrate als primäres Outcome gewählt. Einige Arbeitsgruppen haben als sekundäres Outcome zusätzlich das Gesamtüberleben analysiert. Der direkte Vergleich zwischen den beiden Radiotherapieformen VBT und EBRT in unseren Analysen zeigt, dass die EBRT Anwendung keinen Überlebensvorteil zur VBT bietet. In der Literatur wird gleichzeitig eine deutliche Reduktion der Lebensqualität durch die EBRT beschrieben. Aus diesem Grund empfehlen wir eine alleinige VBT Anwendung für Frauen mit einem mittleren und hohen Risiko. Insgesamt ist die Diskussion über das Therapiemanagement des Endometriumkarzinoms noch sehr kontrovers.

In unserer retrospektiven Arbeit wurden die Daten von insgesamt 1.550 Patientinnen, die zwischen 2000 und 2011 mit einem Endometriumkarzinom diagnostiziert und therapiert wurden, aus dem Krebsregister von Magdeburg näher analysiert und mit den Resultaten der bereits erfolgten Studien verglichen.

4.1. Methodenkritik

In unserer Arbeit wurden zur Analyse nur die im Tumorregister vorhandenen Daten verwendet. Eine Kontrolle bezüglich fehlerhafter Dokumentation oder Überlieferungsfehler konnte damit nicht mehr stattfinden. Fehlende Daten gingen somit als Missing Data in die Tabelle ein.

Die große Studienpopulation mit 1.550 Frauen kann als bedeutende Stärke der Arbeit gewertet werden. Aufgrund dieser großen Fallzahl wird bei unseren statistischen Auswertungen von einer verlässlichen Signifikanzprüfung ausgegangen. Die multivariate Analyse lieferte, aufgrund der hohen Fallzahlen, valide Ergebnisse zu prognostischen Faktoren und der adjuvanten Therapieform.

Außerdem ist der lange mediane Follow-up Zeitraum mit 77 (0-179 Monate) Monaten bemerkenswert. Er reduziert einen Informationsverlust über die Daten der behandelten Frauen auf ein Mindestmaß.

Gleichzeitig ist an dieser Stelle festzuhalten, dass sich die FIGO Klassifikation ab dem Jahr 2009 änderte. Die Daten der Frauen, deren Krankheit vor dem Jahr 2009 festgestellt wurde, mussten entsprechend angepasst werden. Die Vergleichbarkeit unserer Daten mit der Literatur vor 2009 ist damit limitiert.

4.2. Diskussion des Studiendesigns

Unsere Arbeit hatte das Ziel, den Effekt der adjuvanten Radiotherapieformen auf das Gesamtüberleben des Endometriumkarzinoms zu analysieren. Hierfür haben wir den direkten Vergleich zwischen den drei möglichen postoperativen Therapieoptionen VBT alleine, EBRT alleine, oder in Kombination mit VBT (EBRT±VBT) und keine_RT durchgeführt. Die kontroversen Meinungen hinsichtlich des postoperativen Managements haben verschiedene Gründe. Unterschiedlich gewählte Endpunkte und Risikostratifizierungen der Arbeiten machen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse fast unmöglich. Zusätzlich variieren die untersuchten Gruppengrößen stark. Unser Ziel war es, an Hand der Ergebnisse, eine möglichst konkrete Aussage bezüglich der optimalen adjuvanten Therapie zu treffen. Hierfür haben wir die Frauen sowohl nach ihrer jeweiligen Therapieform, aber auch nach ihrem Risiko für ein Rezidiv eingeteilt. In der Literatur finden sich Arbeiten, die ihre untersuchten Gruppen zwar nach dem FIGO Stadium, aber nicht nach ihrer Risikostratifizierung für ein Rezidiv eingeteilt haben.

Andere Arbeiten wiederum haben häufig nur Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko untersucht. Der direkte Vergleich zwischen den beiden Radiotherapieformen und keiner adjuvanten Therapie wurde in der Literatur am seltensten durchgeführt.

Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten miteinander erschwert, ist ein fehlender Standard zur Risikoeinteilung der Frauen mit einem Endmetriumkarzinom. In unserer Arbeit wurden die Risikogruppen folgend definiert: Die Gruppe mit einem niedrigen Risiko hatte einen endometrioiden Tumor im Stadium IA und Tumorgrad 1-2. Die Gruppe mit einem hohen Rezidivrisiko waren die Frauen mit einem FIGO Stadium IB und Tumorgrad 3, Stadium III und IV und alle Stadien mit einer nicht-endometrioiden Histologie. Alle anderen Tumorformen wurden in die Gruppe mittleres Risiko eingeteilt.

In der PORTEC 1 Studiengruppe war die Hochrisikogruppe mit folgenden Kriterien definiert worden: Stadium I mit Alter > 60, Grad 1 oder 2 und Invasion in das Myometrium >50% und Frauen mit Alter >60 und Grad 3 und Invasion in das Myometrium < 50%. Die primären Endpunkte war das lokoregionäre Rezidiv und das Gesamtüberleben. In den Analysen wurden die Gruppen keine adjuvante RT(NAT) vs. EBRT miteinander verglichen (Latif et al. 2014).

In eine EBRT und NAT (No adjuvant Therapy) Gruppe hatten auch die Autoren von ASTEC und EN.5 insgesamt 905 Frauen eingeteilt. Sie hatten Frauen mit FIGO Stadien IA, IB und Grad 3, oder FIGO Stadium IC, II A und Grad 1-2 in die mittlere Risikogruppe eingeschlossen. Die hohe Risikogruppe bestand aus Frauen mit einem FIGO Stadium IC, Grad 3 oder FIGO Stadium IIA, Grad 3, oder FIGO Stadium IIB Tumor. (Latif et al. 2014)

In der PORTEC 2 Studie waren 427 Frauen in die beiden Gruppen VBT und EBRT eingeteilt worden. An Hand von Fragebögen wurde nach 7 und 10 Jahren die Lebensqualität der jeweiligen Behandlungsmethode analysiert. Kriterien für Frauen mit einem mittleren- hohen Risiko waren Alter > 60, FIGO Stadium IC mit Grad 1 oder 2, oder FIGO Stadium IB und Grad 3.(Creutzberg et al. 2011)

Die GOG99 Gruppe definierte die mittlere Risikogruppe folgendermaßen: myometriale Invasion (unabhängig der Tiefe), FIGO IB, IC, IIA, IIB nach alter FIGO Klassifikation. Die mittlere bis hohe Risikogruppe: Alter <50, Grad 2 oder 3, positive lymphovaskuläre Invasion und Invasion des Myometriums bis in das äußere Drittel. Es waren 392

Frauen postoperativ in eine EBRT und eine Beobachtungsgruppe (NAT) eingeteilt. (Latif et al. 2014).

4.3. Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektives lag bei 69 Jahren. Bei der Diagnosestellung war die jüngste Frau 29 Jahre und die Älteste 96 Jahre alt. Das Durchschnittsalter deckt sich mit den angegebenen Alterszahlen in der Literatur für das mittlere Erkrankungsalter an dem Endometriumkarzinom. Die PORTEC 2 Gruppe hatte in ihrer Arbeit 427 Patientinnen mit einem mittleren oder hohen Rezidivrisiko im Stadium I oder IIA des EC untersucht. Das Durchschnittsalter dieser Population war ebenfalls 69 Jahre. Allerdings zeigte sich eine deutlich geringere Altersspanne als in unserem Kollektiv, welches zwischen 29 und 96 Jahren betrug. Die jüngste Patientin war bei der Diagnose in der PORTEC 2 Gruppe 46 Jahre und die Älteste 89 Jahren alt. Die Ursache können u. a. darin liegen, dass wir ein sehr viel größeres Patientenkollektiv untersuchten. Im Vergleich lag das Durchschnittsalter in dem Patientenkollektiv in der PORTEC 1 Studie bei 66 Jahren. In dieser Studie waren 714 Frauen im Stadium IB Grad 2-3 und IC Grad 1-2 in eine EBRT Gruppe und keine postoperative Therapie Gruppe eingeteilt. Sie untersuchten das Langzeitoutcome und die Lebensqualität der Frauen. Noch jünger, mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren, zeigte sich ein Kollektiv aus einer neuesten Studie aus den USA. Darin wurden die prognostischen Faktoren von 521 Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium I untersucht (Han et al. 2017) (Nout et al. 2011).

Das immer jünger werdende Diagnosealter kann an den weiterentwickelten Diagnosemöglichkeiten der letzten Jahre liegen. Außerdem lassen sich heute immer mehr junge Frauen routinemäßig gynäkologisch untersuchen. Damit werden Frauen die verantwortungsbewusst und regelmäßig ihre gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, schon in sehr jungen Jahren mit einem EC diagnostiziert. Gleichzeitig werden die Menschen in den Industrienationen immer älter, sodass auch eine Diagnose in sehr späten Jahren wie in unserer Arbeit erfolgen kann.

4.4. Prognostische Faktoren

Mittels univariater Analyse zeigten sich die meisten Parameter in den beiden Gruppen mittleres und hohes Risiko als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben. Eine multivariate Analyse konnte uns im Anschluss die unabhängigen Prognosefaktoren liefern. Die VBT war weiterhin signifikant als Prognosefaktor mit $p=0.039$. Das Alter ab 60 Jahren mit $p=0.005$ (HR 2.91, CI 1.38-6.16), das FIGO Stadium $> II$ mit $p < 0.0001$, der Tumorgrad mit $p=0.009$

In einer Studie von Han et al. waren Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium I analysiert worden. Die Arbeitsgruppe lieferte den Hinweis, dass lediglich die beiden Faktoren myometriane Invasionsstiefe und histologischer Grad als unabhängige Faktoren in diesem Stadium der Erkrankung das rezidivfreie Überleben verbessern. In ihrer Arbeit konnten sie nicht nachweisen, dass eine adjuvante Therapie überhaupt einen Effekt auf das rezidivfreie Überleben hatte. Interessanterweise waren die beiden Faktoren myometriane Invasionsstiefe und histologischer Grad jedoch in zwei unterschiedlichen Stadien des EC als unabhängige Faktoren gesehen worden. Während sich die myometriane Invasionsstiefe nur im Stadium IA signifikant auf das rezidivfreie Überleben zeigte ($p=0.003$), war der histologische Grad nur im Stadium IB signifikant als unabhängiger Faktor gesehen worden ($p=0.02$) (Han et al. 2017).

In der Literatur sind noch weitere Prognosefaktoren zu finden. Jedoch muss hier beachtet werden, dass häufig nur das Stadium I betrachtet wurde. Während die erwähnte Studie das FIGO Stadium nicht als unabhängigen prognostischen Faktor identifizieren konnte, zeigte sich in unseren Analysen eine deutlich negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben bei Frauen mit einem FIGO Stadium $\geq II$ ($p < 0.0001$).

Hier werden unsere Ergebnisse diesbezüglich von der Arbeitsgruppe Ouldamer et al. unterstützt. In ihren Analysen konnten sie ebenfalls das FIGO Stadium eindeutig als signifikanten Faktor für das Rezidivrisiko identifizieren (Ouldamer et al. 2016).

Die PORTEC 1 Gruppe hatte ebenso wie wir als prognostische Faktoren myometriane Invasionsstiefe, das Alter, und den Tumorgrad identifiziert. Unabhängig der Risikogruppe zeigte sich ein Alter >60 Jahre mit einem schlechteren Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens und der lokoregionären Rezidivrate (HR 3.90, 95% CI 1.67-9.11, $p=0.010$). Für Frauen mit einem EC Grad 3 und einem hohen

Rezidivrisiko zeigte sich ein signifikant schlechteres Überlebensoutcome. (HR 2.15, 95% CI 1.10-4.21, $p < 0.0001$). Nach Angleichung der Gruppen für die Faktoren Alter, Grad, und myometriane Invasion, konnte kein zusätzlicher Nutzen der EBRT für das Gesamtüberleben oder tumorspezifisches Überleben gesehen werden. Damit stimmen ihre Ergebnisse mit unserer Aussage überein (Creutzberg et al. 2011).

In unserer Arbeit hatten die Patientinnen mindestens eine der folgend genannten Nebendiagnose: art. Hypertonus, Adipositas oder Diabetes mellitus. All diese Erkrankungen wurden bereits in der frühen Vergangenheit als individuelle Risikofaktoren bei der Erkrankung des EC angesehen (Kucera 1991). Wir konnten diese jedoch nicht als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. Auch wenn sich das Merkmal kardiovaskuläre Risikofaktoren in der univariaten Analyse noch als signifikanter Faktor des Gesamtüberlebens zeigte, konnte dieses Ergebnis in der multivariaten Analyse nicht mehr bestätigt werden (HR 1.51, CI 0.96-2.38, $p = 0.75$). Dennoch sollten diese Faktoren hinsichtlich des individuellen Therapieansatzes miteinbezogen werden, da sie sehr häufig in Assoziation mit dem Endometriumkarzinom stehen.

Eine koreanische Studie hatte in der univariaten Analyse die Faktoren lymphovaskuläre Beteiligung, Alter ≥ 60 und histologischer Grad 3 als Risikofaktoren für das Gesamtüberleben herausgefunden. Die Autoren untersuchten 122 Patientinnen im Stadium II des EC, die mit einer adjuvanten RT behandelt worden waren (Jung et al. 2017).

Trotz der Empfehlung der FIGO einer routinemäßigen Lymphadenektomie bei der Operation des Endometriumkarzinoms, wird der Nutzen in der Literatur stark diskutiert und noch nicht routinemäßig an allen Kliniken durchgeführt. Die Gründe hierfür sind vielfältig. So spielen unter anderem die Operationsdauer, die Invasivität und die Multimorbidität eine Rolle bei der Entscheidung. In unserer Arbeit hatte die Lymphadenektomie als unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Überlebensoutcome keine Signifikanz gezeigt. Die Arbeitsgruppe Chino et al. untersuchte 2011 den Einfluss von Lymphknotendisektion (LND) und adjuvanter Radiotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Eine intraoperative Lymphknotendisektion verbesserte die Überlebenschancen von Frauen mit einem niedrigen Risiko. Auch im Vergleich zu der Gruppe, die eine adjuvante RT erhalten hatte, profitierten die Frauen von einer LND. Für Frauen mit einem hohen

Rezidivrisiko, die keine intraoperative Lymphknotendisektion erhielten, spielte die Form der Radiotherapie eine entscheidende Rolle. Hier zeigte nur die Anwendung einer EBRT einen Überlebensvorteil für diese Gruppe. Für die Brachytherapie ergab sich keine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens. In der Hochrisiko-Gruppe scheint eine Lymphknotendisektion also einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben der Frauen zu haben. Kritisch zu interpretieren sind diese Ergebnisse sicherlich unter dem Aspekt der inhomogenen Gruppengrößen (Chino et al. 2012). Schlussfolgernd sehen die Autoren dieser Arbeit für die intermediate Gruppe eine alleinige Kontaktbestrahlung (VBT) als ausreichend an, unabhängig von der Tatsache, ob eine LND stattgefunden und ob der Lymphknotenstatus bekannt ist. Diese Schlussfolgerung untermauert unsere Analysen bezüglich der adjuvanten RT bei Frauen mit einem mittleren Risiko. Bei dieser Schlussfolgerung sollte jedoch berücksichtigt werden, dass wir bei der Betrachtung der Überlebenskurven den Aspekt der Lymphknotendisektion vernachlässigt haben.

Gegenüber den Ergebnissen von Cino et al. konnten die beiden Studiengruppen (GOG99 und ASTEC/EN), obwohl eine Lymphknotenentfernung in ihrer chirurgischen Versorgung stattgefunden hatte, keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen (Creutzberg et al. 2011).

Bei weiterhin kontroversen Meinungen bezüglich des Effektes der Lymphonodektomie beim EC kam die Gruppe Eggemann et al. zu dem Ergebnis, dass eine Lymphknotenentfernung in Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko keinen Überlebensvorteil bietet. Gleichzeitig lieferte ihre Arbeit signifikante Ergebnisse für die Gruppen mittleres und hohes Rezidivrisiko. In beiden Gruppen konnte die Mortalitätsrate durch die Anwendung der kombinierten pelvinen und paraaortalen Lymphknotenentfernung deutlich reduziert werden (mittleres Risiko: HR 0.50, CI 0.43-0.81, $p < 0.0001$, hohes Risiko: HR 0.62, CI 0.48-0.82, $p = 0.005$). Zusätzlich konnten sie zeigen, dass die Lymphadnektomie die Mortalität in diesen beiden Risikogruppen auch dann reduzierte, wenn die Patientinnen keine postoperative Therapie erhalten hatten. (HR 0.52, CI 0.37-0.73, $p < 0.0001$. Für die Niedrigrisikogruppe zeigte sich kein Effekt der Lymphadnektomie (Eggemann et al. 2016).

Die Arbeitsgruppe um Benedetti et al. hatte den Effekt der zusätzliche pelvinen Lymphknotenentfernung in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die postoperativen

Komplikationen signifikant häufiger in der Gruppe auftraten, die eine zusätzliche pelvine LND erhalten hatte. Obwohl eine systematische pelvine Lymphknotenentfernung zu einer Verbesserung des chirurgischen Staging führte, konnten die Autoren keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben nachweisen (Benedetti et al. 2008).

In unserer Arbeit war die Anzahl der durchgeführten Lymphadnektomien nicht ausreichend, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse vorzuweisen. Dennoch sehen wir ein, dass die Ergebnisse der bisherigen Studien in der Literatur ausreichen, um diesen Punkt kritisch zu diskutieren. Die kontroversen Meinungen zeigen die Relevanz einer besseren Studienlage, um diesen wichtigen therapeutischen Punkt in die klinische Praxis einzubinden. Für die Zukunft ließe sich durch weitere Untersuchungen gegebenenfalls herausfinden, ob die Lymphknotendissektion auch einen therapeutischen Effekt hat, oder aber als reine Stagingmaßnahme ihren Stellenwert findet.

4.5. Lokalrezidiv

Bezüglich der Lokalrezidive lieferten unsere Analysen signifikante Ergebnisse. Die meisten Lokalrezidive wies die Gruppe der EBRT±VBT Behandlung mit 11.2 % (n= 47) auf, gefolgt von der Gruppe der VBT Behandlungen (8,4%, n=36). Die wenigsten Lokalrezidive konnten in der Gruppe der Frauen ohne eine adjuvante Therapie (6,8%, n=48) nachgewiesen werden. Es wurden die relativen Häufigkeiten betrachtet.

Wie wir, hatte die PORTEC 2 Studie mit 427 Frauen den Vergleich zwischen VBT und EBRT untersucht, und konnten keine signifikante Reduktion der lokoregionären Rezidive für eine der beiden Methoden aufzeigen (Nout et al. 2010).

Kong et al. führten 2012 eine Metaanalyse mit 8 inkludierten Studien durch. In der EBRT Gruppe konnte im Vergleich zur VBT eine Reduktion des lokoregionären Rezidivs nachvollzogen werden. (Kong et al 2012)

Auch die PORTEC Arbeitsgruppe konnte einen signifikanten Vorteil der 5 Jahres lokoregionären Rezidivrate für die EBRT Gruppe nachweisen (4% in der RT Gruppe vs. 14% in der Kontrollgruppe, $p < 0.001$) (Creutzberg et al. 2000, Creutzberg et al. 2011). Die Ergebnisse werden durch die Studien ASTEC und EN.5 unterstützt. Es wurden 905 Frauen mit einem mittleren und hohen Risiko in eine adjuvante EBRT und

eine Beobachtungsgruppe eingeteilt. Die EBRT Gruppe zeigte eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate (EBRT 3.2% vs Beobachtungsgruppe 6.1%). Es sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass in beiden Gruppen eine VBT bei über 50% der Frauen angewendet worden ist. (Blake et al. 2009)

Unsere Ergebnisse stimmen nicht mit den meisten Ergebnissen aus der Literatur überein. Die Autoren mehrerer Studien sind sich einig, dass die EBRT nachweislich die Lokalrezidivrate senken kann. Gleichzeitig wird die Lebensqualität der Frauen durch akute und chronische Nebenwirkungen signifikant reduziert. Daher ist die Empfehlung zur bevorzugten Anwendung dieser Radiotherapieform sehr zurückhaltend. (Creutzberg et al. 2000; Nout et al. 2011; Keys et al. 2004)

Unsere Empfehlung zur bevorzugten Anwendung der VBT beruht auf dem nachweislichen Überlebensvorteil.

4.6. Rezidivfreiheit

Wir haben die rezidivfreie Zeit in Monaten berechnet und in Form eines Balkendiagrammes dargestellt. Aus diesem Diagramm ist ersichtlich, dass die Gruppe der EBRT±VBT Therapie mit durchschnittlich 27,4 Monaten am längsten ohne Rezidiv war. Die Frauen mit einer VBT Behandlung postoperativ waren im Schnitt 25.4 Monate rezidivfrei. Die Gruppe ohne eine postoperative Therapie zeigte bereits nach 20.6 Monaten Zeichen eines Rezidivs. Es fand sich eine Risikoreduktion um 17.7% durch eine adjuvante RT. Da unsere Daten aus dem Tumorregister Magdeburg stammen, muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass diese Daten nicht ausreichend für eine valide Aussage sind, da nicht bei allen Frauen die Rezidiv-freie-Zeit konsequent erfasst worden war. Zudem haben wir in unseren Analysen bei der Betrachtung der Rezidivfreiheit keine Risikostratifizierung gemacht.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten mit Augenmerk auf das rezidivfreie Überleben als primären Endpunkt. Dadurch wird eine Vergleichbarkeit der Literatur mit unserer Arbeit deutlich erschwert. Es gibt viele Arbeiten, die eine Form der Radiotherapie mit der adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens vergleichen. In unserer Arbeit hatten in jeder Therapiegruppe weniger als 10% der Frauen eine adjuvante Chemo- oder Hormontherapie bekommen. Auf diese

Weise konnte eine Verzerrung der Ergebnisse in unseren Analysen deutlich reduziert werden.

Randall et al. haben die beiden Gruppen EBRT versus Chemotherapie gebildet und hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens analysiert. Während in der Chemotherapiegruppe die Hälfte der Frauen nach 60 Monaten noch frei von einem Rezidiv war, waren es in der Gruppe mit einer EBRT Behandlung nur 38%. (Randall et al. 2006)

Aufgrund ihrer Ergebnisse hatten die Autoren folgender Arbeit ebenfalls die Empfehlung zur Chemotherapie bei Frauen mit einem mittleren Risiko ausgesprochen. Bei Frauen mit den Kriterien Stadium IC und über 70 Jahre oder einem G3 Tumor oder Stadium II oder III hatten Susumu et al. eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens durch eine Chemotherapie zeigen können. (Susumu et al. 2008)

Bei gleicher Tendenz bezüglich des Gesamtüberlebens haben die Autoren der PORTEC 3 Studie eine deutlich schlechtere Lebensqualität für die Frauen mit einer Chemotherapiebehandlung nachgewiesen. (De Boer et al. 2015)

Zwei Studien aus dem Jahr 2006 hatten einen positiven Effekt der kombinierten Chemoradiotherapie in ihren Analysen bezüglich des rezidivfreien Überlebens herausgefunden. Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens betrug 81%, bei Frauen mit einem Hochrisikotumor waren es 72% (Greven et al. 2006) Auch Hogberg et al. hatten zwei randomisierte Studien miteinander verglichen und die Ergebnisse analysiert. Beide untersuchten Studien waren zum Ergebnis gekommen, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben durch eine kombinierte Chemoradiotherapie verbessert werden kann. (Hogberg et al. 2010)

Eine englische Studie aus dem Jahr 2006 konnte in ihrer Arbeit keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der beiden Therapieformen adjuvante RT versus Chemotherapie liefern. Es handelte sich in der Arbeit um 345 Frauen mit einem hochrisiko klassifizierten EC. Ihre primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Auch nach 3, 5 und 7 Jahren war kein signifikanter Unterschied festzustellen. (Maggi et al. 2006)

Die folgenden Autoren wiederum konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass gerade für die EC Stadien III und IV eine kombinierte Therapieform aus Chemotherapie und RT

eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens mit sich bringt. Während das rezidivfreie Überleben mit einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie 19% betrug, konnte das Überleben durch eine alleinige adjuvante RT auf 59% verbessert werden. Diese Ergebnisse ließen sich durch eine Kombinationstherapie aus RT und Chemotherapie für das rezidivfreie Überleben auf 62% signifikant mit $p < 0.001$ steigern. (Secord et al. 2007)

Für Frauen mit einem EC im Stadium I hat eine adjuvante Therapie an sich keinerlei Auswirkungen auf das Rezidivrisiko ($p=0.17$), so die Autoren Han et al. Sie gehen noch einen Schritt weiter und erklären, dass die Methode der adjuvanten Therapie keinen unabhängigen Risikofaktor für das Rezidivaufreten für die Frauen in diesem Stadium darstellt. (Han et al 2017) Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der PORTEC 1 Studie untermauert. Hier konnte ebenfalls kein Unterschied der beiden Gruppen VBT und EBRT bezüglich des Rezidiv freien Überlebens nachgewiesen werden (VBT 82,7%, EBRT 78,1%, $p= 0.74$) (Creutzberg et al. 2011). Damit bestätigen sie unsere Annahme, dass es auch bezüglich des rezidivfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede der beiden Radiotherapieformen gibt. Gleichzeitig zeigen unsere Ergebnisse, dass die VBT als unabhängiger prognostischer Faktor das Gesamtüberleben signifikant verbessert. Mit diesen statistisch signifikanten Ergebnissen erscheint die alleinige adjuvante VBT Anwendung des EC bei Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko sinnvoll.

Insgesamt herrscht noch Unklarheit und kontroverse Aussagen bezüglich des Rezidivfreien-Überlebens. Hier sollten noch weitere Arbeiten folgen, die dazu beitragen einen Konsens zu schaffen und bestenfalls Therapiestandards aufzustellen.

4.7. Adjuvante Radiotherapie in der niedrigen Risikogruppe des Endometriumkarzinoms

Um zu prüfen, ob ein Überlebenseffekt durch eine adjuvante Radiotherapie nachweisbar ist, betrachteten wir zunächst alle Frauen, ohne die Risikostratifizierung zu berücksichtigen. Mittels Kaplan Meyer Kurve konnten wir zeigen, dass im Vergleich zu keine_RT eine adjuvante Brachytherapie das Überleben deutlich verbessert im Vergleich zu keine_RT. Das Gesamtüberleben lag bei 80,2% in der VBT Gruppe, bei 62.0% in der EBRT±VBT Gruppe und bei 71.2% in der Gruppe keine_RT ($p < 0.0001$).

Im Anschluss führten wir die Analyse mit Berücksichtigung der Risikogruppen hohes, mittleres und niedriges Risiko durch. Für die Gruppe niedriges Rezidivrisiko konnte in unseren statistischen Untersuchungen kein Überlebensvorteil durch eine adjuvante RT gezeigt werden. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur.

In der PORTEC 1 Studie wurden die Daten von 715 Frauen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium IB und IC analysiert. Die Patientinnen hatten nach der Operation entweder eine EBRT oder keine RT erhalten. Fünfzehn Jahre danach konnte die Arbeitsgruppe keinen Überlebensvorteil durch eine adjuvante EBRT für die niedrige (EBRT 51%, keine RT 60%, $p=0.14$) und mittlere bis hohe Risikogruppe (EBRT 41%, keine RT 48%, $p=0.51$) nachweisen. (Creutzberg et al. 2011).

Die Studiengruppe um Sorbe et al. hatte den direkten Vergleich zwischen einer reinen chirurgischen Behandlung (= Kontrollgruppe) und einer zusätzlich postoperativen vaginalen Brachytherapie (= VBT Gruppe) durchgeführt. In der untersuchten Gruppe befanden sich 645 Frauen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium IA und IB. Die Kriterien entsprachen einer Niedrigrisikogruppe. Als sekundäres Outcome hatten sie das Gesamtüberleben gewählt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nachgewiesen werden (Kontrollgruppe 98.4%; VBT 96.1%, $p=0.862$). Das primäre Outcome der Arbeit war die vaginale Rezidivrate. Hier zeigte sich zwar eine Tendenz zugunsten der VBT (VBT 1.2%; Kontrollgruppe 3.1%; $p=0.114$); das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (Sorbe et al. 2009). Einen Nachteil der Arbeit ist sicherlich, dass nur Frauen mit den Kriterien eines niedrigen Rezidivrisikos eingeschlossen worden waren. Damit ist nicht feststellbar, ob die Ergebnisse in den anderen beiden Risikogruppen unsere Arbeit bestätigt hätten.

Auch die Studiengruppe Chino et al bestätigt unsere Ergebnisse für das Überleben in der Gruppe niedriges Risiko. Es wurden 56.369 Patientinnen im Stadium I des Endometriumkarzinoms untersucht und der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Eine Gruppe hatte eine postoperative Bestrahlung erhalten, die Vergleichsgruppe intraoperativ eine Lymphknotenentfernung. In der Gruppe niedriges Risiko wurde durch eine Lymphonodektomie signifikant das Überleben gesteigert (93.7% LND vs. 92.7% no LND, $p<0.001$). Eine postoperative Bestrahlung konnte

diesen Überlebensvorteil für die niedrige Risikogruppe nicht aufzeigen (91.6% RT vs. 92.9% keine_RT, $p= 0.23$). Einen Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungsformen EBRT und VBT konnten sie hierbei nicht nachweisen (Chino et al. 2011). Die Arbeit hatte den Vergleich zwischen einer Lymphknotenentfernung und der postoperativen Bestrahlung durchgeführt. Sie ist aber einer der wenigen Arbeiten, die ebenfalls das Gesamtüberleben als primäres Outcome gewählt hatte. In ihren Analysen haben sie auch die Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungsformen EBRT und VBT untersucht. Insofern ist eine Abgleichung ihrer Ergebnisse mit unseren Ergebnissen sinnvoll.

In einer jüngsten Arbeit von Harkenrider et al. wurde das bisher größte Kollektiv mit 132.976 Patienten untersucht. Das Ziel war den Einfluss der adjuvanten Radiotherapie bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Für die Patientinnen mit einem niedrigen Risiko konnte auch hier für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Anhand ihrer Analysen konnte die Arbeitsgruppe sich klar für eine adjuvante Radiotherapie für die Gruppen mit mittleren und hohen Rezidvrisiko aussprechen. Sowohl für das mittlere Risiko (HR 0.796, CI 0.73 – 0.867, $p<0.001$) als auch für die Gruppe mit einem hohen Risiko (HR 0.738, CI 0.693 – 0.885, $p<0.001$) verbesserte eine adjuvante Radiotherapie das Überleben signifikant (Harkenrider et al. 2017).

In der Literatur werden die untersuchten Gruppen häufig nach den FIGO Stadien unterteilt. Das führt dazu, dass in Stadium I, welches am häufigsten untersucht worden ist, sich Frauen mit einem niedrigen und mittleren Risiko befinden. In unserer Arbeit haben wir Wert darauf gelegt, die Behandlungsmethoden für jede Risikogruppe einzeln zu betrachten. Wir konnten mit unserer Analyse zeigen, dass nur die niedrige Risikogruppe nicht von einer adjuvanten Bestrahlungstherapie profitiert. Diese Tatsache erleichtert später die klare Trennung beim Optimieren der Therapie und Anlegen der Therapiestandards. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, dass es einheitliche Risikostratifizierungen gibt, die bis heute nicht existieren.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt unter folgenden Voraussetzungen auf der adjuvanten Radiotherapie zu verzichten: bei Endometriumkarzinomen mit Grad 1 oder 2 und $<50\%$ Infiltration des Myometriums oder wenn eine vollständige operative Entfernung des Tumors histologisch gesichert

wurde. Die genannten Kriterien entsprechen einem niedrigen Rezidivrisiko (Meyer et al. 2015).

4.8. Adjuvante RT in der mittleren und hohen Risiko-Gruppe

In unserer Arbeit zeigt sich ein deutlicher Überlebens effekt für die Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko durch eine adjuvante Bestrahlungstherapie. Es zeigte sich sowohl für die EBRT±VBT Gruppe als auch der VBT Gruppe eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Option keine_RT. Mittels Kaplan-Meier-Kurven konnte der signifikante Überlebens effekt der VBT für beide Risikogruppen dargestellt werden (mittleres Risiko $p=0.018$; hohes Risiko $p=0.003$). Dieser Überlebensvorteil gilt für den Vergleich mit keiner_RT nach Abgleichen der Prognosefaktoren Alter, Tumortyp, Tumorgrading, Tumorstadium und Allgemeinzustand. Zudem liefern unsere Analysen den Nachweis, dass die EBRT im direkten Vergleich zur VBT keinen Überlebensvorteil bietet.

Dieses Ergebnis bestätigt nicht die Ergebnisse der meisten bisherigen Studien. In vielen nachfolgend diskutierten Arbeiten wird überwiegend ein fehlender Effekt auf das Gesamtüberleben durch eine adjuvante RT in diesen Risikogruppen beschrieben.

Die Arbeitsgruppe Aalders et al. hat in ihrem Vergleich zwischen keine RT und EBRT herausgefunden, dass die Frauen von einer adjuvanten Radiotherapie hinsichtlich der vaginalen- und Beckenrezidivrate profitieren. Es handelte sich um Patientinnen mit einer Hochrisikokonstellation für ein Rezidiv, nämlich FIGO Stadium III Infiltrationstiefe $>50\%$ und einer Gefäßbeteiligung. Einen signifikanten Überlebensvorteil konnte in der EBRT Behandlungsgruppe nicht nachgewiesen werden (Aalders et al. 1980).

Ebenso hatten Creutzberg et al. in der PORTEC 1 Studie den Vergleich zwischen einer adjuvanten EBRT Therapie und keine adjuvante Therapie untersucht. Obwohl sie nur für die lokoregionäre Rezidivrate einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (65% EBRT vs. 15.5% NAT, $p < 0.0001$) finden konnten, empfehlen sie nur für die Hochrisikogruppe eine adjuvante Radiotherapie. Weder für das Gesamtüberleben, noch für die vaginale Rezidivrate konnten sie einen Vorteil durch die adjuvante EBRT Behandlung nachweisen (Creutzberg et al.2011). Jedoch liefern unsere Analysen Erkenntnisse, dass auch die intermediate Gruppe von einer adjuvanten RT profitiert. Es konnte mittels Kaplan Meier Kurve gezeigt werden, dass

das Gesamtüberleben signifikant in dieser Gruppe durch eine Radiotherapieanwendung verlängert werden kann. Die EBRT zeigt gegenüber der VBT hierbei keinen Überlebensvorteil.

In unserer Arbeit haben wir zum bestmöglichen Vergleich der Therapiegruppen zwei charakteristisch identische Gruppen gebildet. Es befanden sich 106 Patientinnen in der EBRT Gruppe und 106 Patientinnen in der VBT Gruppe. Ein besserer Überlebensvorteil durch die VBT gegenüber der EBRT konnte nicht gezeigt werden. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Daten aus der PORTEC 2 Studie aus dem Jahr 2015. Es wurde ein Vergleich zwischen der Brachytherapie und der perkutanen Teletherapie bei Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko durchgeführt. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte für beide Therapieformen gezeigt werden. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es dabei nicht (84.8% EBRT vs. 79.6% VBT; $p=0.57$). Zusammenfassend wurde in der PORTEC 2 Studie für 30% der Frauen mit einem mittleren bis hohen Risiko EC eine alleinige Brachytherapie empfohlen. Gleichzeitig kann die EBRT als Therapieform bei den hochrisiko Gruppen oder bei Frauen mit weiter fortgeschrittenen Karzinomen empfohlen werden (Nout et al. 2010).

In dieser Studie kamen ähnliche Werte für lokale Metastasen in beiden Bestrahlungsformen heraus. Jedoch zeigte sich eine signifikante Risikominimierung der gastrointestinalen Nebenwirkungen in der VBT Gruppe. Daher wurde die VBT von den Autoren dieser Studie als die bevorzugte Therapiemethode für Patientinnen mit einem mittleren und hohen Risiko empfohlen (Nout et al. 2010; Boer et al. 2015). Wichtig anzumerken an dieser Stelle ist sicherlich, dass wir ebenso wie in der PORTEC 2 Studie den Vorteil von VBT als adjuvante Therapieform im Vergleich zu der nebenwirkungsreicheren EBRT anerkennen. Diese Erkenntnis basiert in unserer Arbeit jedoch nicht auf den Analysen nachgewiesener Nebenwirkungen in den beiden Therapiearmen, sondern allein auf der Tatsache, dass die EBRT im direkten Vergleich keinen Überlebensvorteil bietet.

Zu ähnlichen Ergebnissen waren bereits die Studiengruppen ASTEC und EN.5 gekommen. Sie hatten wie wir das Gesamtüberleben als primäres Outcome gewählt. Es wurden 905 Frauen mit einem mittleren bis hohen Risiko in die Studie eingeschlossen. Sie verglichen sie das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen EBRT und keine adjuvante Therapie(NAT). Auch diese beiden Arbeitsgruppen kamen

anhand ihrer Ergebnisse zu der Erkenntnis, dass die Empfehlung für eine perkutane routinemäßige postoperative Bestrahlung, also eine EBRT, für die Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko nicht ausgesprochen werden konnte. Diese Erkenntnis basierte auf dem fehlenden Nachweis eines Überlebensvorteils durch die EBRT (HR1.05, 95% CI 0.75 – 1.48, $p=0.77$) im Vergleich zur Option keine adjuvante Therapie (NAT). Das 5-Jahres-Überleben war für beide Beobachtungsgruppen 84%. Sie weisen darauf hin, dass eine alleinige Brachytherapie bei geringerer Toxizität durchaus ausreichend sein kann (Blake et al. 2009). Bei der Interpretation der Analyse sollte jedoch ein wichtiger Kritikpunkt der Studie beachtet werden. Obwohl die untersuchten Gruppen in eine EBRT und eine Beobachtungsgruppe eingeteilt waren, wurde in beiden Gruppen parallel auch teilweise eine Brachytherapie durchgeführt. So erhielt in der Gruppe keine adjuvante Therapie 51% der Frauen eine Brachytherapie. Umso erstaunlicher ist das Ergebnis bezüglich der vaginalen und Beckenrezidive in den beiden Gruppen. Man könnte erwarten, dass in der NAT Gruppe die Rezidivrate gleich oder sogar niedriger war. Es zeigte sich jedoch ein Ergebnis zu Gunsten der EBRT Gruppe (NAT Arm 6.1% vs. EBRT 3.2% $p=0.02$). Diese Verzerrung wurde in unserer Arbeit weitestgehend minimiert, da nur insgesamt 73 Frauen (4,7%) eine adjuvante Chemo- oder Hormontherapie erhalten hatten.

Chino et al. konnten in ihrer Arbeit ebenso aufzeigen, dass ein Überlebensvorteil für die beiden Gruppen mittleres (80.6% RT vs. 74.9% no RT, $p<0.001$) und hohes Rezidivrisiko (66.6% RT vs. 57.2% no RT, $p<0.001$) durch eine zusätzliche postoperative Bestrahlungstherapie gegeben ist. Dabei hatte sich kein Unterschied in der Art der Bestrahlungstherapie gezeigt. Damit bestätigen die Autoren die Gleichwertigkeit der beiden Therapieformen bezüglich des Gesamtüberlebens, die wir ebenfalls aufzeigen konnten (Chino et al 2011).

Aus dem Tumorregister des Roswell Park Krankenhaus hatte die Arbeitsgruppe um Susan et al. 87 Frauen mit hochrisiko EC aus den Jahren 1992 bis 2006, die eine alleinige adjuvante VBT erhalten hatten, analysiert. Die Hochrisikoeigenschaften entsprachen dabei den Kriterien aus den Arbeiten der PORTEC, GOG99 und Aalders Gruppe. Dabei wurde die Gruppe die eine alleinige VBT erhalten hatten als die Kontrollgruppe gesehen im Vergleich zur EBRT behandelten Gruppe. Das Ergebnis war, dass alle Frauen die eine alleinige Brachytherapie erhalten keinem Überlebensvorteil hatten (McCloskey et al. 2009). Diese Daten widerlegen unsere These, dass auch die Hochrisikogruppe von einer postoperativen Bestrahlung

profitiert. Eine Erklärung für die Diskrepanz könnte in dem sehr kleinen Patientenkollektiv mit nur 87 Frauen liegen. Hier haben unsere Daten mit einem Kollektiv von insgesamt 1.550 Frauen deutlich mehr Gewicht. Dabei befanden sich alleine in der Hochrisikogruppe 436 Frauen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate in den Arbeiten von Creutzberg et al. war in beiden Gruppen ähnlich (81% RT vs. 85% Kontrollgruppe, $p=0.37$). Ein signifikantes Ergebnis hingegen lieferte das 2-Jahres-Überleben nach einem vaginalen Rezidiv ($p=0.02$). Bei deutlich erhöhter Komplikationsrate in der EBRT Gruppe hatten sich die Autoren gegen eine adjuvante Radiotherapie für das Stadium I des EC unter 60 Jahren und einem Grad 2 Tumor mit geringer Invasionsstiefe ausgesprochen (Creutzberg et al. 2000) (Creutzberg et al. 2011).

Neueste Studienergebnisse von 2016 konnten bei einer untersuchten Gruppengröße von 44.309 Frauen die VBT in den Stadien IA und IB als unabhängigen Faktor zur Risikoreduktion der Mortalität identifizieren. Wir hatten nicht die Mortalitätsrate als solche analysiert, dennoch unterstützen diese Ergebnisse die Tendenz unserer Ergebnisse bezüglich der Risikoreduktion durch die postoperative Anwendung der VBT. In unseren Analysen konnte nachweislich gezeigt werden, dass die VBT das Rezidivrisiko um 17.7% reduzieren und damit signifikant senken kann (Rydzewski et al 2016).

Die Empfehlung der ASCO lautet: Für Frauen mit einem EC Grad 1 oder 2 und >50% Infiltrationstiefe des Myometrium, oder Grad 3 und <50% Infiltrationstiefe sollte bei gleicher Effektivität des vaginalen Rezidivrisikos die Brachytherapie bevorzugt angewendet werden.

Aber auch durch eine alleinige EBRT können die Frauen laut ASCO profitieren, wenn der Tumor einem Grad 3 und Infiltrationstiefe <50% entspricht. Konkret soll vor allem die Reduktion der Beckenrezidive bei diesen Frauen statistisch signifikant sein (Meyer et al 2015).

Nout et al. hatten mit Hilfe des SF-36 Fragebogens Daten zur Lebensqualität über 10 Jahre nach der Radiotherapiebehandlung evaluiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die EBRT die Lebensqualität auch nach 15 Jahren einschränkt. Bei Patientinnen nach EBRT Behandlung konnten statistisch signifikante Folgeerkrankungen erkannt werden. Zu diesen zählten eine Blasen- und Darminkontinenz ($p<0.001$) Auch wurden im SF - 36 Fragebogen signifikant häufig eine deutlich niedrigere physische Verfassung

angegeben ($p=0.004$). Mit diesen statistisch signifikanten Ergebnissen konnte die Studiengruppe die EBRT für die Gruppen mittleres und niedriges Risiko nicht empfehlen (Nout et al. 2011).

Nach diesen Ergebnissen kamen die Resultate der PORTEC 2 Studie, in welcher der direkte Vergleich zwischen VBT und EBRT in Bezug auf die Langzeiteffekte untersucht worden waren. Die Autoren hatten für die mittlere Risikogruppe des Endometriumkarzinoms gleich gute Behandlungsergebnisse bei jedoch geringerer Nebenwirkungsrate der Brachytherapie im direkten Vergleich zur postoperativen EBRT aufgezeigt. In dieser Studie waren 427 Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium I oder IIa untersucht worden. Weder bezüglich des Gesamtüberlebens, noch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens hatte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden gezeigt. Wo sich signifikante Ergebnisse gezeigt hatten, waren die Nebenwirkungen der jeweiligen Behandlungsmethode. So zeigten 12.6% (27/215 Frauen) in der VBT Gruppe im Vergleich zur EBRT Gruppe mit 53.8% (N=112/208 Frauen) gastrointestinale Nebenwirkungen (De Boer et al. 2015).

Auch ein Review aus dem Jahr 2012 mit 8 inkludierten Studien kam zu dem Ergebnis, dass die EBRT zwar das lokoregionäre Rezidiv senkt, aber im Vergleich deutlich mehr sowohl akute als auch langfristige Nebenwirkungen verursacht. Diese Nebenwirkungen hatte die Lebensqualität der Frauen deutlich reduziert (Kong et al. 2012).

In der Arbeit von Sorbe et al. 2009 wurde beschrieben, dass die Tendenz der Nebenwirkungen insgesamt im Vergleich zu keiner adjuvanten RT höher ist, auch wenn sie statistisch nicht signifikant waren (2.8% VBT vs. 0.6% no RT). Hier zeigt sich, dass auch die Behandlung mit VBT nicht völlig ohne Nebenwirkungen ablaufen kann. Um den Unterschied der Lebensqualität näher zu untersuchen, sollte die beiden Therapieformen in einer möglichst großen Population untersucht werden. Nur so kann für die Zukunft eine bessere Aussage bezüglich der einen oder anderen Therapieform gemacht werden (Sorbe et al. 2009).

Um die unterschiedlichen Therapie und Managementansätze zu verdeutlichen, hatte eine Arbeitsgruppe einen Fragebogen weltweit an alle wichtigen gynäkologischen Krebsgesellschaften verschickt. Insgesamt hatten 618 Institutionen aus Europa, Asien, UK, Kanada und USA teilgenommen.

In Zentraleuropa (74.6%) und Asien (67.2) wird die pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung sowohl als therapeutische Maßnahme, als auch im Rahmen des Staging durchgeführt. Dagegen erfolgt sie in Großbritannien und den USA (53.5%)als reines Staging Verfahren. Dieser Unterschied war mit $p < 0.001$ statistisch signifikant. In beiden zuerst genannten Kontinenten wird die Lymphknotendissektion signifikant häufiger bis zu den Gefäßabgängen der Nieren durchgeführt.

Bei fortgeschrittenen Erkrankungen wählen die Asiaten in 93.6% der Fälle eine alleinige Chemotherapie als adjuvante Therapieform. Hingegen führen die Europäer, Amerikaner und Engländer meist eine kombinierte Chemo- Radiotherapie durch (90.9%, $p < 0.001$ (Fotopoulou et al. 2015).

Diese Daten veranschaulichen die Dringlichkeit eines leitliniengerechten Konzeptes zur internationalen Therapie und Management des Endometriumkarzinoms.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend können wir durch unsere Arbeit den Überlebens effekt der adjuvanten Radiotherapie für Frauen mit einem mittleren und hohen Rezidivrisiko eines Endometriumkarzinoms bestätigen.

Übereinstimmend mit der Literatur konnten wir für die Frauen mit einem niedrigen Rezidivrisiko keinen positiven Effekt durch eine postoperative Radiotherapie beschreiben. Bei diesen Frauen reicht eine alleinige chirurgische Therapie des Endometriumkarzinoms. Eventuelle Nebenwirkungen mit Langzeitfolgen durch eine unnötige adjuvante Radiotherapie ohne eine Verbesserung des Gesamtüberlebens kann bei diesen Frauen so vermieden werden.

Ebenso geht aus unseren Analysen hervor, dass eine EBRT gegenüber der VBT unter gleichen Voraussetzungen keinen Mehrwert für die Frauen zeigt. Die adjuvante VBT allein kann beim Endometriumkarzinom mit einem mittleren und hohen Risiko für Rezidive das Gesamtüberleben statistisch signifikant verbessern im Vergleich zu keiner Radiotherapie. Gleichzeitig hat sie nachweislich weniger akute Nebenwirkungen als die EBRT. Auch wenn wir uns für die bevorzugte Anwendung der VBT als adjuvante Radiotherapieform aussprechen, muss dies weiterhin unter strenger Berücksichtigung aller individuellen Risikofaktoren erfolgen.

Die Meinungen hinsichtlich der postoperativen Therapie des Endometriumkarzinoms verlaufen weiterhin sehr kontrovers. Eine Tendenz durch bereits erschiene und zuvor diskutierte Arbeiten ist erkennbar, dennoch braucht es noch weitere Arbeiten, die sich mit den Therapieaspekten auseinandersetzen. Das Ziel sollte sein, eines Tages einen Konsens zu schaffen aus denen internationale Leitlinien zur Therapie des Endometriumkarzinoms hervorgehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010). Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034I_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (2013). Empfehlung für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlung der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinien (Version 1.0,1.6.2008) Retrieved from https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf
3. Aalders, J., Abeler, V., Kolstad, P., & Onsrud, M. (1980). Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*, 56(4), 419-427.
4. Aronowitz, J. N. (2008). The "Golden Age" of prostate brachytherapy: a cautionary tale. *Brachytherapy*, 7(1), 55-59. doi:10.1016/j.brachy.2007.12.004
5. Benedetti Panici, P., Basile, S., Maneschi, F., Alberto Lissoni, A., Signorelli, M., Scambia, G., Mangioni, C. (2008). Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 100(23), 1707-1716. doi:10.1093/jnci/djn397
6. Chino, J. P., Jones, E., Berchuck, A., Secord, A. A., & Havrilesky, L. J. (2012). The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5), 1872-1879. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.054

7. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., Group, E.-E.-E. E. C. C. W. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(1), 16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
8. Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Group, E. G. W. (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi33-38. doi:10.1093/annonc/mdt353
9. Creasman, W. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 105(2), 109. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.010
10. Creutzberg, C. L., & Nout, R. A. (2011). The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep*, 13(6), 472-478. doi:10.1007/s11912-011-0191-y
11. Creutzberg, C. L., Nout, R. A., Lybeert, M. L., Warlam-Rodenhuis, C. C., Jobsen, J. J., Mens, J. W., Group, P. S. (2011). Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(4), e631-638. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.013
12. Creutzberg, C. L., van Putten, W. L., Koper, P. C., Lybeert, M. L., Jobsen, J. J., Warlam-Rodenhuis, C. C., van Lent, M. (2000). Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*, 355(9213), 1404-1411.
13. De Boer, S. M., Nout, R. A., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Creutzberg, C. L. (2015). Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results from the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93(4), 797-809. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.023

14. Denschlag, D., Ulrich, U., & Emons, G. (2010). The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*, 108(34-35), 571-577. doi:10.3238/arztebl.2011.0571
15. Eggemann, H., Ignatov, T., Kaiser, K., Burger, E., Costa, S. D., & Ignatov, A. (2016). Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 142(5), 1051-1060. doi:10.1007/s00432-015-2109-9
16. Eltabbakh, G. H., Garafano, L., Moody, J., & Shamonki, M.I. (2001). Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer*, 91(2), 378-387.
17. Fotopoulou, C., Kraetschell, R., Dowdy, S., Fujiwara, K., Yaegashi, N., Larusso, D., Sehouli, J. (2015). Surgical and systemic management of endometrial cancer: an international survey. *Arch Gynecol Obstet*, 291(4), 897-905. doi:10.1007/s00404-014-3510-3
18. Furness, S., Roberts, H., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Hickey, M., & Farquhar, C. (2009). Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000402. doi:10.1002/14651858.CD000402.pub3
19. Gerbaulet, A. P., R. ; Mazon, J. ; Limbergen , E.V. (Hrsg). (2005). The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy .General aspects. ACCO , Belgium.
20. Greven, K., Winter, K., Underhill, K., Fontenesi, J., Cooper, J., & Burke, T. (2006). Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 103(1), 155-159. doi:10.1016/j.ygyno.2006.02.007
21. Group, A. E. S., Blake, P., Swart, A. M., Orton, J., Kitchener, H., Whelan, T., Qian, W. (2009). Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials):

- pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 373(9658), 137-146. doi:10.1016/S0140-6736(08)61767-5
22. Group, S. G. O. C. P. E. C. W., Burke, W. M., Orr, J., Leitao, M., Salom, E., Gehrig, P., Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice, C. (2014). Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*, 134(2), 385-392. doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.018
23. Gupta, V., McGunigal, M., Prasad-Hayes, M., Kalir, T., & Liu, J. (2017). Adjuvant radiation therapy is associated with improved overall survival in high-intermediate risk stage I endometrial cancer: A national cancer data base analysis. *Gynecol Oncol*, 144(1), 119-124. doi:10.1016/j.ygyno.2016.10.028
24. Gupta, V. K. (1995). Brachytherapy-past, present and future. *Journal of Medical Physics*, 20, 31-38.
25. Haag, P. H., N.; Müller, M. (2008/2009). Gynäkologie und Urologie: Für Studium und Praxis. *Medizinische Verlags und Informationsdienste*.
26. Han, K. H., Kim, H. S., Lee, M., Chung, H. H., & Song, Y. S. (2017). Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)*, 96(21), e6976. doi:10.1097/MD.0000000000006976
27. Harkenrider, M. M., Adams, W., Block, A. M., Kliethermes, S., Small, W., Jr., & Grover, S. (2017). Improved overall survival with adjuvant radiotherapy for high-intermediate and high risk Stage I endometrial cancer. *Radiother Oncol*, 122(3), 452-457. doi:10.1016/j.radonc.2016.12.003
28. Hogberg, T., Signorelli, M., de Oliveira, C. F., Fossati, R., Lissoni, A. A., Sorbe, B., Kristensen, G. (2010). Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*, 46(13), 2422-2431. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.002
29. Horowitz, N. S., Dehdashti, F., Herzog, T. J., Rader, J. S., Powell, M. A., Gibb, R. K., Mutch, D. G. (2004). Prospective evaluation of FDG-PET for detecting

- pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*, 95(3), 546-551. doi:10.1016/j.ygyno.2004.08.009
30. Hübener, F. (2010). Kontroverse um die Lymphknotendisektion. *Onkologie aktuell*, 13(3), 60-63.
31. Imesch, P., Fink, D. (2008). Das Endometriumkarzinom: Epidemiologie, Präkanzerosen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, 5, 6-10.
32. Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T., Ghafoor, A., Samuels, A., Ward, E., . . . American Cancer, S. (2004). Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*, 54(1), 8-29.
33. Johann, S. S., A.; et al. (2010). Das Endometriumkarzinom - Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Schweizer Med.Forum*, 10(7), 129-133.
34. Jolly, S., Vargas, C., Kumar, T., Weiner, S., Brabbins, D., Chen, P., Martinez, A. A. (2005). Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 97(3), 887-892. doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.021
35. Jung, J., Kim, Y. S., Joo, J. H., Park, W., Lee, J. H., Kim, J. H., Kim, Y. B. (2017). Oncologic Outcomes After Adjuvant Radiotherapy for Stage II Endometrial Carcinoma: A Korean Radiation Oncology Group Study (KROG 14-10). *Int J Gynecol Cancer*, 27(7), 1387-1392. doi:10.1097/IGC.0000000000001030
36. Keys, H. M., Roberts, J. A., Brunetto, V. L., Zaino, R. J., Spirtos, N. M., Bloss, J. D., Gynecologic Oncology, G. (2004). 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(3), 744-751. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.048
37. Kim, H. S., & Song, Y. S. (2009). International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically

- for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol*, 20(3), 135-136.
doi:10.3802/jgo.2009.20.3.135
38. Kong, A., Johnson, N., Kitchener, H. C., & Lawrie, T. A. (2012). Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003916. doi:10.1002/14651858.CD003916.pub4
39. Kucera, H. (1991). [The value of and indications for radiotherapy in endometrial carcinoma]. *Strahlenther Onkol*, 167(7), 381-386.
40. Kumar, S., Shah, J. P., Bryant, C. S., Seward, S., Ali-Fehmi, R., Morris, R. T., & Malone, J. M., Jr. (2009). Radiation-associated endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 113(2 Pt 1), 319-325. doi:10.1097/AOG.0b013e3181954c5b
41. Kurman, R. J., & McConnell, T. G. (2010). Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*, 456(1), 1-12. doi:10.1007/s00428-009-0824-9
42. Latif, N. A., Haggerty, A., Jean, S., Lin, L., & Ko, E. (2014). Adjuvant therapy in early-stage endometrial cancer: a systematic review of the evidence, guidelines, and clinical practice in the U.S. *Oncologist*, 19(6), 645-653. doi:10.1634/theoncologist.2013-0475
43. Maggi, R., Lissoni, A., Spina, F., Melpignano, M., Zola, P., Favalli, G., . . . Fossati, R. (2006). Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*, 95(3), 266-271. doi:10.1038/sj.bjc.6603279
44. McCloskey, S. A., Tchabo, N. E., Malhotra, H. K., Odunsi, K., Rodabaugh, K., Singhal, P., Jaggernauth, W. (2010). Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol*, 116(3), 404-407. doi:10.1016/j.ygyno.2009.06.027
45. Meyer, L. A., Bohlke, K., Powell, M. A., Fader, A. N., Franklin, G. E., Lee, L. J., Wright, A. A. (2015). Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer:

- American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*, 33(26), 2908-2913. doi:10.1200/JCO.2015.62.5459
46. Mutter, G. L. (2000). Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol*, 19(4), 301-309.
47. Nag, S., Erickson, B., Parikh, S., Gupta, N., Varia, M., & Glasgow, G. (2000). The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(3), 779-790.
48. Nout, R. A., Smit, V. T., Putter, H., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., Group, P. S. (2010). Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 375(9717), 816-823. doi:10.1016/S0140-6736(09)62163-2
49. Nout, R. A., van de Poll-Franse, L. V., Lybeert, M. L., Warlam-Rodenhuis, C. C., Jobsen, J. J., Mens, J. W., Creutzberg, C. L. (2011). Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*, 29(13), 1692-1700. doi:10.1200/JCO.2010.32.4590
50. Ouldamer, L., Bendifallah, S., Body, G., Touboul, C., Graesslin, O., Raimond, E., Ballester, M. (2016). Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the FRANCOGYN study group. *Br J Cancer*, 115(11), 1296-1303. doi:10.1038/bjc.2016.337
51. Pitson, G., Colgan, T., Levin, W., Lockwood, G., Manchul, L., Milosevic, M., Fyles, A. (2002). Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4), 862-867.

52. Prat, J. (2004). Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*, 35(6), 649-662.
53. Randall, M. E., Filiaci, V. L., Muss, H., Spirto, N. M., Mannel, R. S., Fowler, J., Gynecologic Oncology Group, S. (2006). Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 24(1), 36-44. doi:10.1200/JCO.2004.00.7617
54. Robert Koch-Institut (RKI), G., & (GEKD), d. e. K. i. D. e. V. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. doi:10.17886/rkipubl-2017-007
55. Rydzewski, N. R., Strohl, A. E., Donnelly, E. D., Kanis, M. J., Lurain, J. R., Nieves-Neira, W., & Strauss, J. B. (2016). Receipt of vaginal brachytherapy is associated with improved survival in women with stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A National Cancer Data Base study. *Cancer*, 122(23), 3724-3731. doi:10.1002/cncr.30228
56. Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F., Bielska Lasota, M., Carli, P. M., Faivre, J., Group, E. W. (2003). EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol*, 14 Suppl 5, v61-118.
57. Schneider, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 107(44), 776-782. doi:10.3238/arztebl.2010.0776
58. Secord, A. A., Havrilesky, L. J., Carney, M. E., Soper, J. T., Clarke-Pearson, D. L., Rodriguez, G. C., & Berchuck, A. (2007). Weekly low-dose paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical and endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*, 12(1), 31-36. doi:10.1007/s10147-006-0619-9
59. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 64(1), 9-29. doi:10.3322/caac.21208

60. Sorbe, B., Horvath, G., Andersson, H., Boman, K., Lundgren, C., & Pettersson, B. (2012). External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *82*(3), 1249-1255. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.014
61. Sorbe, B., Nordstrom, B., Maenpaa, J., Kuhelj, J., Kuhelj, D., Okkan, S., . . . Frankendal, B. (2009). Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*, *19*(5), 873-878. doi:10.1111/IGC.0b013e3181a6c9df
62. Straughn, J. M., Jr., Numnum, T. M., Kilgore, L. C., Partridge, E. E., Phillips, J. L., Markman, M., Gynecologic Oncology Disease Site, T. (2005). The use of adjuvant radiation therapy in patients with intermediate-risk Stages IC and II uterine corpus cancer: a patient care evaluation study from the American College of Surgeons National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol*, *99*(3), 530-535. doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.034
63. Susan, A., Harris, R., Sawyer, A., Parfitt, Y., & Ford, E. (2009). Posttraumatic stress disorder after childbirth: analysis of symptom presentation and sampling. *J Affect Disord*, *119*(1-3), 200-204. doi:10.1016/j.jad.2009.02.029
64. Susumu, N., Sagae, S., Udagawa, Y., Niwa, K., Kuramoto, H., Satoh, S., Japanese Gynecologic Oncology, G. (2008). Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, *108*(1), 226-233. doi:10.1016/j.ygyno.2007.09.029
65. Vasen, H. F., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., Mallorca, g. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, *62*(6), 812-823. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356

66. Vorwerk H., H., C-F. (2009). Kapitel 5: Brachytherapie [Buchabschnitt]. *Tabellenbuch der Radioonkologie.-München.*
67. Zaino, R. J., Brady, W. E., Todd, W., Leslie, K., Fischer, E. G., Horowitz, N. S., Duska, L. R. (2014). Histologic effects of medroxyprogesterone acetate on endometrioid endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol*, 33(6), 543-553. doi:10.1097/PGP.0000000000000177
68. Zaino, R. J., Kurman, R. J., Diana, K. L., & Morrow, C. P. (1996). Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 77(6), 1115-1121.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die 5 Jahres-Überlebensraten der Tumorstadien in Prozent.....	2
Tabelle 2: Histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms durch die WHO 2003.....	4
Tabelle 3: Alte und neue FIGO Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	5
Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppen	7
Tabelle 5: Therapieindikation der AGO 2013 ohne systemische Lymphonodektomie	9
Tabelle 6: Therapieindikation der AGO 2013 mit Lymphonodektomie	9
Tabelle 7: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante alleinige HDR Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe, (Nag, 2000).....	12
Tabelle 8: ABS-Dosierungsschemata für adjuvante HDR-Brachytherapie in 0,5 cm Tiefe mit zusätzlicher EBRT (45 Gy)	12
Tabelle 9: Univariate Analyse der Prognosefaktoren für die hohe und mittlere Risikogruppe.....	27
Tabelle 10: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben in den high und intermediate risk Gruppen	28

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Gruppengrößen RT vs. keine_RT	17
Abbildung 2: Darstellung der Gruppengrößen VBT vs. EBRT±VBT	18
Abbildung 3: Darstellung der Gruppengrößen in den einzelnen Risikogruppen	18
Abbildung 4: Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose	19
Abbildung 5: Relative Anzahl der behandelten Patientinnen in den einzelnen Gruppen für das jeweilige FIGO Stadium	20
Abbildung 6: Relative Anzahl der Karzinomarten in den jeweiligen Therapiegruppen	21
Abbildung 7: Verteilung des Tumorgradings in den jeweiligen Gruppen	22
Abbildung 8: Darstellung der Fernmetastaseorten nach ihrer Häufigkeit	23
Abbildung 9: Absolute Anzahl der Frauen mit Sekundärmetastasen in den Therapiegruppen	23
Abbildung 10: Darstellung der Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv in Monaten	25
Abbildung 11: Darstellung der Lokalrezidive in den drei Behandlungsgruppen	26
Abbildung 12: Darstellung der Überlebenskurven A : Überlebenseffekt unabhängig der Risikogruppen, B : in der niedrig-risiko Gruppe, C : in der mittleres-risiko Gruppe, D in der hoch-risiko Gruppe	29
Abbildung 13: Darstellung der Überlebenskurven nach Matching A: Überlebenskurve VBT vs keine_RT, B: Überlebenskurve VBTvs EBRT±VBT.	31

7.3. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa, Chefarzt der Universitätsfrauenklinik Magdeburg, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt OA Dr. med. Atanas Ignatov, der mir diese Arbeit erst ermöglicht hat und mir bis zum Schluss in allen Belangen unterstützend zur Seite stand.

Allen Mitarbeitern in der statistischen Abteilung des Krebsregister Magdeburg, welche die tägliche Datenerfassung, -erhebung durchführen danke ich ganz herzlich.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und Freunden, die durch Korrekturlesen, motivierende Worte und Unterstützung einen großen Beitrag zur Fertigstellung des Manuskripts geleistet haben.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Partner Julian Klockow für seine ständige Hilfsbereitschaft, mentale Unterstützung und Motivation bedanken!

7.4. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Stellenwert der adjuvanten Brachy- versus Teletherapie beim Endometriumkarzinom“ in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban Dan Costa und OA Dr. med. Atanas Ignatov ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 07.07.2018

7.5. Lebenslauf

Geburtsdatum: 12.12.1985
Geburtsort: Negombo/Sri Lanka
Familienstatus: ledig, 8 Geschwister
Nationalität: deutsch

Beruflicher Werdegang

08.2017 – 03.2018 **Praxis Chirurgie Osterstrasse**

07.2016 – 07.2017 **Assistenzärztin in der Inneren Medizin an der Heliosklinik Hamburg**

10/2015 – 05/2016 **Assistenzärztin in der Geburtshilfe der Universitätsklinik Eppendorf**

Akademische Ausbildung

03/ 2015 **Approbation zur Ärztin**

12/12/2014 **Staatsexamen**
Friedrich-Schiller-Universität Jena

08/2010 – 12/2014 **Zweiter Studienabschnitt** der Humanmedizin
Friedrich-Schiller-Universität Jena

09/2008 – 06/2010 **Erster Studienabschnitt** der Humanmedizin
Universität Pecs / Ungarn

Praktisches Jahr

06/2014 – 08/2014 **Innere Medizin** an der FSU Jena (8 Wochen)

05/2014 – 06/2014 **Innere Medizin** im Kantonspital Luzern (8 Wochen)

01/2014 – 05/2014 **Gynäkologie** / Geburtshilfe im Klinikum Altona (16 Wochen)

08/2013 – 01/2014 **Chirurgie** im Israelitischen Krankenhaus Hamburg (16 Wochen)

Famulaturen

- 08/2012 – 09/2012 **Internistische Notaufnahme** im Klinikum rechts der Isar München
(4 Wochen)
- 03/2012 – 04/2012 **Gynäkologie** / Geburtshilfe im Klinikum Dritter Orden München (4 Wochen)
- 08/2011 – 09/2011 **Pädiatrie** im Mbsambweni District Hospital Kenia (4 Wochen)
- 02/2011 – 03/2011 **Kardiologie** in der Friedrich-Schiller-Universität Jena (4 Wochen)

Praktika

- 10/2006 – 05/2007 **Krankenpflegedienst** im Clemenshospital Münster (12 Wochen)
- Allgemeinmedizinische Praxis** München (4 Wochen)
- Psychiatrische Klinik** Furthbachkrankenhaus Stuttgart (4 Wochen)
- Chirurgische Praxis** Lindau (B) (8 Wochen)

Schulische Ausbildung

- 09/2005 – 06/2006 **Allgemeine Hochschulreife**
Gymnasium Sacre Couer Bregenz
- Abschluss: Matura (Abitur)
- 08/2004 – 08/2005 **College**
Melbourne St. Leonards /Australien
- 09/2000 – 06/2004 **Gymnasium**
München
- 09/1997 – 06/2000 **Gymnasium**
Lindau

Hamburg, den 07.07.18