

Aus der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. D. Rades

Bereich Interdisziplinäre Brachytherapie

Leiter: Prof. Dr. Dr. György Kovács

**Der Einfluss der Dosis der adjuvanten vaginalen Brachytherapie
beim Endometriumkarzinom auf die strahlenbedingten
Nebenwirkungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Ramin Chafii-Badavi

aus Hannover

Lübeck 2018

**1. Berichterstatter: Prof. Dr.med. Dr. med. univ. (H), C. sc. (H)
György Kovacs**

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. Andreas Schröer

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2019

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 22.03.2019

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie.....	1
1.2. Risikofaktoren	1
1.3. Staging und Grading	2
1.4. Klinische Symptomatik	4
1.5. Diagnostik	4
1.6. Therapie.....	5
1.6.1. Operative Therapie	5
1.6.2. Radiotherapie	6
1.6.3. HDR-Brachytherapie.....	7
1.6.4. Teletherapie.....	9
1.6.5. Chemo- und Hormontherapie	9
1.7. Nebenwirkungen	10
2. Zielsetzung	11
3. Material und Methodik.....	12
3.1. Patientenkollektiv	12
3.2. Therapieschemata.....	12
3.3. Datenerhebung	15
3.4. Statistische Datenanalyse	16
4. Ergebnisse.....	17
4.1. Patientenkollektiv	17
4.1.1. Lebensalter bei Diagnosestellung.....	17
4.1.2. BMI	18
4.1.3. Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie	19
4.1.4. Menopausenstatus	19
4.1.5. Zweitkarzinome.....	19
4.1.6. Histologie	20
4.1.7. TNM-Stadien, FIGO-Klassifikation und Grading	20
4.1.8. Operative Therapie	21
4.1.9. Brachytherapie.....	22
4.2. Nebenwirkungen	23
4.2.1. Akute Nebenwirkungen.....	23

4.2.2.	Chronische Nebenwirkungen.....	25
4.2.3.	Einfluss des Therapieschemas auf die Nebenwirkungen	28
4.2.4.	Einfluss der Rektumdosen auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen	32
4.2.5.	Einfluss der Blasendosen auf die urologischen Nebenwirkungen	39
4.3.	Nachsorge.....	45
4.3.1.	Lokalrezidiv.....	45
4.3.2.	Metastasen	46
4.3.3.	Nachbeobachtungszeitraum	46
5.	Diskussion	47
5.1.	Diskussion der Methodik	47
5.2.	Diskussion der Ergebnisse des Patientenkollektivs	49
5.2.1.	Diskussion des Erkrankungsalters.....	49
5.2.2.	Diskussion der Risikofaktoren	49
5.3.	Diskussion der Nebenwirkungen.....	50
5.3.1.	Einfluss des Therapieschemas auf die Nebenwirkungen	50
5.3.2.	Einfluss der Rektumdosen auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen	54
5.3.3.	Einfluss der Blasendosen auf die urologischen Nebenwirkungen	56
5.4.	Diskussion der Nachsorge	58
6.	Zusammenfassung	60
7.	Literaturverzeichnis.....	62
8.	Anhang	68
8.1.	Abbildungsverzeichnis.....	68
8.2.	Tabellenverzeichnis.....	69
8.3.	Tabellen	72
8.4.	Fragebögen.....	75
8.4.1.	Version für behandelnde Ärzte	75
8.4.2.	Version für Patientinnen	78
9.	Danksagung.....	81
10.	Lebenslauf.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
aHT	arterielle Hypertonie
ANE.....	Adnexektomie
a.p.	anterior-posterior
BMI.....	Body-Mass-Index
BT.....	Brachytherapie
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
df.....	degrees of freedom
DM.....	Diabetes Mellitus
DVH.....	Dosis-Volumen-Histogramm
EBRT.....	External Beam Radiation Therapy
ED	Einzeldosis
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GD.....	Gesamtdosis
GIT	Gastrointestinal(e)
GOG-99.....	Gynecologic Oncology Group 99
Gy.....	Gray
HDR	High dose rate
HE	Hysterektomie
HNPPC	Hereditäres Nicht Polypöses Kolonkarzinom
ICRU	International Commission of Radiation Units and Measurement
LASH.....	laparoskopische suprazervikale Hysterektomie
LAVH.....	laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie
LK.....	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
mm.....	Millimeter
NW	Nebenwirkung/en
PORTEC	Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Carcinoma
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
Sig.....	Signifikanz
Tab.....	Tabelle
TLH	totale laparoskopische Hysterektomie
UICC	Union internationale contre le cancer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
URO	Urologisch(e)
VAG.....	Vaginal(e)
VBT	vaginale Brachytherapie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom stellt in Deutschland mit einer Inzidenz von jährlich circa 11.000 Neuerkrankungen die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen dar und steht bezogen auf die weiblichen Geschlechtsorgane an erster Stelle der bösartigen Neubildungen (1,2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren, wobei sich 75% der Patientinnen bei Diagnosestellung bereits in der Postmenopause befinden (1,3). Bedingt durch die relativ gute Prognose beträgt die Mortalität, bezogen auf alle Krebsbedingten Todesfälle, nur 2,7% (1). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland zwischen 77% und 81%. Im Schnitt wird sie mit 79% angegeben (1).

1.2. Risikofaktoren

Bei Betrachtung der Risikofaktoren muss zwischen dem östrogenabhängigen Typ-I und dem östrogenunabhängigen Typ-II Endometriumkarzinom unterschieden werden (4,5).

Gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung des östrogenabhängigen Endometriumkarzinoms sind ein hohes Alter, eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Nulliparität und Infertilität (5,6). Ein metabolisches Syndrom (Adipositas, Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie), eine Langzeitbehandlung mit Östrogenen ohne Gestagene und östrogenproduzierende Neoplasien erhöhen ebenfalls das Risiko zu erkranken (7–9). Auch genetische Dispositionen, wie im Rahmen eines Lynch-Syndroms, erhöhen das Risiko zu erkranken (10). Die Einnahme von Tamoxifen, bei der Therapie des Mammakarzinoms, ist ein weiterer Risikofaktor, insbesondere auch für die Entstehung von Typ-II Karzinomen (11,12).

Das Auftreten des östrogenunabhängigen Endometriumkarzinoms ist außerdem sowohl mit Bestrahlungen des kleinen Beckens als auch mit einer primären Radiotherapie des Zervixkarzinoms assoziiert (13). Aufgrund relativ geringer

Fallzahlen, sind nur wenige gesicherte Risikofaktoren für das Typ-II Karzinom bekannt (14).

1.3. Staging und Grading

Das Endometriumkarzinom wird anhand der klinischen FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und nach UICC (Union internationale contre le cancer) in vier Stadien eingeteilt (Tabellen 1, 2) (15). Das Staging stellt den wichtigsten Prognosefaktor dar (16,17). Da im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit eine Revision der TNM- und FIGO-Klassifikation stattgefunden hat, werden hier beide Auflagen gegenübergestellt.

Tabelle 1: TNM- und FIGO-Klassifikation, 6. Auflage, 2002 (Quelle: (18), modifiziert)

TNM-Klassifikation	FIGO-Klassifikation	Definition
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf das Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
T1b	IB	< 50 % Myometriuminfiltration
T1c	IC	> 50 % Myometriuminfiltration
T2	II	Zervixinfiltration (nicht jenseits Uterus)
T2a	IIA	Endozervikaler Drüsenbefall
T2b	IIB	Stromainvasion der Zervix
T3 und/oder N1	III	Ausbreitung außerhalb des Uterus, aber auf das Becken beschränkt.
T3a	IIIA	Serosa- oder Adnaxbefall/Tumorzellen in Aszites oder Peritoneallavage
T3b	IIIB	Vaginalbefall (direkt oder Metastasen)
N1	IIIC	Befall von pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Blasen- oder Darminfiltration
M1	IVB	Fernmetastasen

In der neuen Revision von 2010 beinhaltet die FIGO-Klassifikation IA die FIGO-Stadien IA und IB der Auflage von 2002, Stadium IC entfällt und wird durch IB dargestellt. Stadium II beinhaltet nun das frühere Stadium IIB. Der endozervikale Drüsenbefall (IIA) wird in der neuen Revision dem Stadium I zugerechnet (15).

Stadium IIIC wird in der neuen Revision weiter aufgeschlüsselt in IIIC1 und IIIC2, wobei hier eine Differenzierung zwischen der Metastasierung von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (LK) vorgenommen wird (15).

Tabelle 2: TNM- und FIGO-Klassifikation, 7. Auflage, 2010 (Quelle: (15), modifiziert)

TNM-Klassifikation	FIGO-Klassifikation	Definition
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Tumor beschränkt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor beschränkt auf Endometrium/ Myometriuminvasion von < 50 %
T1b	IB	Myometriuminvasion von ≥ 50 %
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix; jedoch keine Ausbreitung jenseits des Uterus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie folgt:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in pelvinen Lymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder pelvinen Lymphknoten)

Das östrogenabhängige Endometriumkarzinom umfasst die Gruppe der endometrioiden Adenokarzinome. Sie stellen mit 80% den größten Anteil und werden unterteilt in villoglanduläre, zilientragende und sekretorische Karzinome, so wie eine Variante mit plattenepithelialer Differenzierung (1,19). Sie weisen eine relativ gute Prognose auf, wobei das Grading neben der FIGO-Klassifikation eine große Relevanz hat (17). Unterschieden wird eine dreistufige histologische Differenzierung (Tabelle 3).

Tabelle 3: WHO (World Health Organization) Grading endometrioider Adenokarzinome (Quelle: (20), modifiziert)

G1 (Gut differenziert)	hochdifferenziertes Karzinom mit 5% oder weniger nichtplattenepithelialer, solider Tumoranteile
G2 (Mäßig differenziert)	mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% nichtplattenepithelialer, solider Tumoranteile
G3 (Schlecht differenziert)	undifferenziertes Karzinom mit mehr als 50% nichtplattenepithelialer, solider Tumoranteile.

Der östrogenunabhängige Subtyp umfasst das seröse (serös-papilläre) und das klarzellige Endometriumkarzinom. Sie stellen 10-15% aller Karzinome, weisen eine erheblich schlechtere Prognose als die endometrioiden Adenokarzinome auf und werden anhand des Ausmaßes der Zellkernatypien klassifiziert (16,21,22).

Das muzinöse Adenokarzinom stellt eine eigene Entität dar und kommt vergleichsweise selten vor. Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 1 – 9 % (19,23).

Weitere seltene Formen sind das kleinzellige-, das Plattenepithel-, das Übergangsepithelkarzinom und das undifferenzierte Karzinom (16).

1.4. Klinische Symptomatik

Das Endometriumkarzinom macht sich in den meisten Fällen durch Blutungsstörungen bemerkbar (24). Es handelt sich hierbei häufig um postmenopausale vaginale Blutungen (25). Bei Frauen in der Prämenopause sind irreguläre vaginale Blutungen, wie rezidivierende Metrorrhagien oder Menometrorrhagien, verdächtig (4). Durch die früh auftretenden Blutungen werden 80% aller Endometriumkarzinome im Stadium I diagnostiziert (1). Weitere Symptome können ein blutiger oder eitriger Fluor sein (25). Ein zuverlässiges Screeningverfahren, insbesondere für asymptomatische Frauen, existiert derzeit nicht (26,27).

1.5. Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht die gynäkologische Untersuchung mittels Spekulum, um einen etwaigen Tumor im Bereich des Zervikalkanals zu detektieren (28). Mit Hilfe einer transvaginal sonographisch durchgeführten Dickenmessung des Endometriums wird die Wahrscheinlichkeit für ein Endometriumkarzinom abgeschätzt (29). Die transvaginale Sonographie erlaubt ebenfalls die Beurteilung einer etwaigen Myometriuminvasion, der Adnexe und extrauteriner Metastasen. Mittels Saugkürettage lässt sich ohne vorherige Narkose eine Gewebeprobe entnehmen, allerdings schließt ein negatives Resultat ein Endometriumkarzinom

nicht aus (30). Der Goldstandard zur Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie mit fraktionierter Kürettage des Zervikalkanals und des Cavum Uteri, welche in Anästhesie durchgeführt wird (16,30). Weitere Untersuchungen sind ein Röntgen-Thorax zur Beurteilung von Lungenmetastasen und Pleuraergüssen. Eine Abdomensonographie oder Computertomographie (CT) ermöglichen die Darstellung von Leber- und Lymphknotenmetastasen (31). Bei Verdacht auf eine Tumorausdehnung auf die Blasen- oder Rektumwand wird eine Zysto- oder Rektoskopie durchgeführt (32,33).

1.6. Therapie

Das Endometriumkarzinom kann chirurgisch, mittels Radiotherapie (RT) und systemischer Chemotherapie behandelt werden. Welche Therapie beziehungsweise Therapiekombination gewählt wird, hängt entscheidend vom Staging und Grading ab. Nachfolgend werden die entsprechenden Therapieansätze kurz erläutert. Die Therapieempfehlungen beziehen sich auf die S3 Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie (34).

1.6.1. Operative Therapie

Das chirurgische Staging stellt den Grundstein der Behandlung dar. Durch Hysterektomie (HE) mit Adenexektomie (ANE), pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie (LNE) wird die weitere adjuvante Therapie bestimmt.

Die totale Hysterektomie mit Entfernung beider Adnexe stellt die Standardtherapie bei Typ-I Karzinomen dar. In Ausnahmefällen ist es möglich auf eine Entfernung der Ovarien zu verzichten. Eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie soll im Stadium IA, G1-G2, bei klinisch unauffälligen Lymphknoten, nicht durchgeführt werden. Im Stadium IA, G3 und IB, G1-G2 kann sie durchgeführt werden. Die Stadien IB, G3 und II bis IVA sollten einer systemischen LNE zugeführt werden, sofern makroskopisch Tumorfreiheit erreicht werden kann. Typ II-Karzinome sollten in jedem Stadium mittels systemischer LNE behandelt werden (34). Die Heilungsrate Stadium I beträgt 85–95% (16).

Bei Stromainvasion der Zervix (Stadium II) soll, ohne klinischen Nachweis auf eine Parametrieninfiltration, keine radikale Hysterektomie durchgeführt werden (34).

In fortgeschrittenen Stadien kann eine operative Tumorreduktion durchgeführt werden, um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen (34).

Als empfohlener Zugangsweg soll ein laparoskopisches Verfahren gewählt werden. Entsprechende Varianten sind die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH), die laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) und die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH). Alternativ besteht auch die Möglichkeit der operativen Sanierung über eine mediane Längslaparotomie. Die beiden Zugangswege sind hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens vergleichbar. Die Laparoskopie weist jedoch, trotz längerer Operationszeit, die geringere Komplikationsrate auf und führt zu einer kürzeren Hospitalisierung (34,35).

1.6.2. Radiotherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie ist abhängig vom Staging und Grading. Es wird unterschieden zwischen der perkutanen Radiotherapie und der Brachytherapie (BT), welche als primäre oder als adjuvante Behandlungen durchgeführt werden können. Die primäre Strahlentherapie ist bei Patientinnen indiziert, welche aufgrund von Komorbiditäten nicht operabel sind oder in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden und wird in der Regel als kombinierte Tele-Brachytherapie durchgeführt (36).

Die Indikation zur adjuvanten vaginalen Brachytherapie (VBT), bei Typ-I Karzinomen, besteht im FIGO Stadium IA, pNX/0, G3, mit oder ohne Myometriumbefall. Patientinnen im Stadium IB, pNX/0, G1-G2 sollten ebenfalls eine VBT zur Reduktion des Vaginalrezidivrisikos erhalten. Im Stadium IB pNX G3 und Stadium II pNX sollte eine VBT erfolgen, alternativ besteht die Möglichkeit einer perkutanen Bestrahlung. Bei histologisch negativem Lymphknotenstatus sollte in diesen beiden Stadien allerdings keine perkutane Bestrahlung erfolgen. Patientinnen im Stadium I, pNX, G1-G3 können bei höhergradiger Invasion der Lymphgefäße anstatt einer VBT eine perkutane Bestrahlung des Beckens erhalten.

Die Stadien IA, pNX/0, G1-G2, mit oder ohne LNE, sollten weder einer adjuvanten Perkutanbestrahlung noch einer vaginalen Brachytherapie zugeführt werden, da gegenüber einer alleinigen Operation kein Vorteil zu erwarten ist (34).

Im Stadium III und bei Befall der Rektum- oder Blasenschleimhaut (IVA), kann zusätzlich zur Chemotherapie eine perkutane Radiotherapie erfolgen, wenn histologisch ein gesicherter Befall der Lymphknoten vorliegt (34).

In den Stadien II und IIIB, mit knappen oder positiven Schnitträndern, kann aufgrund des erhöhten Risikos für ein vaginales Rezidiv, zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung, eine VBT erfolgen (34).

Die Empfehlungen der adjuvanten Strahlentherapie für Endometriumkarzinome vom Typ II orientieren sich an der Therapie der Typ-I Karzinome desselben Stadiums mit dem Grading G3 (34).

1.6.3. HDR-Brachytherapie

Die adjuvante vaginale Brachytherapie hat das Ziel Scheidenstumpfrezidiven vorzubeugen (16). Sie wird in Afterloading-Technik durchgeführt. Grundlage dieses Verfahrens ist das Einbringen eines Radionukleoids über einen Applikator in die Vagina. Bei der HDR-Brachytherapie (HDR; High dose rate) wird eine hoch-dosis-Strahlenquelle mit einer definitionsgemäßen Dosisleistung von über 12Gy/h benutzt. In der Regel handelt es sich hierbei um Iridium-192 (36). Der Applikatordurchmesser sollte so gewählt werden, dass ein ausreichender Kontakt zur Vaginalschleimhaut besteht, ohne dass die Patientin Schmerzen verspürt (37). Um die Strahlenbelastung der Risikoorgane zu dokumentieren, werden der Patientin eine Rektum- und eine Blasen-Messsonde für die in-vivo Dosimetrie eingeführt. Die Lage des Applikators und der Kontrollsonden wird durch bildgebende Verfahren, wie orthogonales Röntgen oder durch Computertomographie, überprüft.

Die International Commission of Radiation Units and Measurement (ICRU) hat zur standardisierten Dokumentation der Rektum- und Blasendosen im „ICRU 38 Report“ den sogenannten Rektum- und Blasenpunkt (Englisch: Rectal- and Bladderpoint) festgelegt. Der Blasenpunkt wird ermittelt, indem ein Foley-Katheter

in die Blase eingeführt wird und der Ballon mit 7 cm³ einer röntgendichten Flüssigkeit gefüllt wird. Anschließend wird der Katheter zurückgezogen, um den Ballon an die Urethra heranzuführen. Auf der seitlichen Röntgenaufnahme liegt der Blasenpunkt auf der Rückseite des Ballons, auf einer anterior-posterioren Linie durch den Mittelpunkt des Ballons. In der anterior-posterior (a.p.) Röntgenaufnahme liegt der Referenzpunkt im Zentrum des Ballons. Der Rektumpunkt wird auf der seitlichen Röntgenaufnahme 5 mm hinter der Rückwand der Vagina, hinter dem Vaginalapplikator, ermittelt (Abbildung 1) (38).

Die Afterloading-Methode beschreibt das ferngesteuerte Einbringen der Strahlenquelle aus seinem Tresor in den zuvor in die Patientin eingebrachten Applikator. Computergesteuert hält die Quelle an vorher im Bestrahlungsplan fest definierten Punkten für einen bestimmten Zeitraum. Dabei erfolgt die Berechnung der Dosis in der Regel entweder relativ zur Applikatoroberfläche oder in 5 mm Gewebetiefe (39). Die Patientin liegt während der Bestrahlung in einem abgeschirmten Raum und wird mittels Kameras überwacht. Diese Technik erlaubt es die Strahlenbelastung der Patientin und des Personals zu minimieren. Zusätzlich kann die Behandlung ambulant erfolgen.

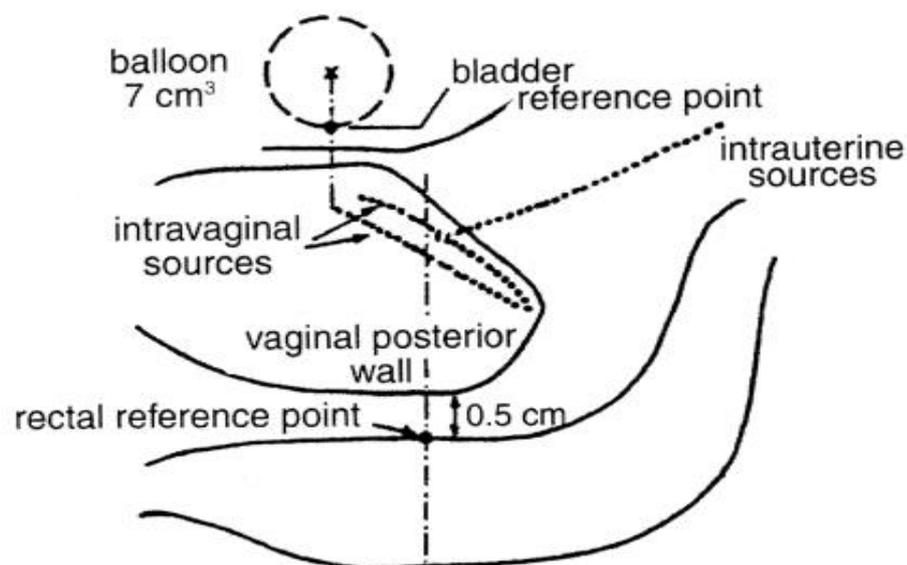


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rektum- und Blasenpunkte nach ICRU. Quelle: (38), modifiziert.

1.6.4. Teletherapie

Für die perkutane Radiotherapie wird mithilfe von CT und Planungsprogrammen das Zielvolumen unter Aussparung des gesunden Gewebes und der Risikoorgane bestimmt (39). Zum Zielvolumen zählen alle Lymphknotenregionen mit potenzieller mikroskopische Infiltration, die Parametrien bis zur Beckenwand und die proximale Hälfte bis 2/3 der Vagina. Beim Befall der distalen Vagina wird die Bestrahlung auf die gesamte Vagina, Vulva und die inguinalen Lymphknoten ausgedehnt (40). Die Indikation für die perkutane Radiotherapie besteht zur Prävention lokoregionärer Rezidive (41). In mehreren groß angelegten randomisierten Studien wie PORTEC-1 oder der GOG-99 wurde jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt (42,43).

Das Dosierungsschema an der Uni-Klinik Lübeck beinhaltet eine Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy, bei 25 - 28 Fraktionen zu je 1,8 Gy, über einen Zeitraum von 5 - 6 Wochen.

1.6.5. Chemo- und Hormontherapie

Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie ist beim Typ-I Karzinom in den Stadien IB G3, II und III gegeben. Außerdem soll bei Infiltration der Rektum- oder Blasenschleimhaut und bei Fernmetastasen eine Chemotherapie erfolgen. Unabhängig vom Tumorstadium sollten alle Typ-II Endometriumkarzinome einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden (34). Zu den häufig eingesetzten Chemotherapeutika zählen insbesondere Platinverbindungen (44).

Eine adjuvante Hormontherapie mit Gestagenen bringt keinen Überlebensvorteil und ist daher nicht indiziert (45).

In der palliativen Situation hingegen kann bei Progesteronrezeptor-positiven Endometriumkarzinomen eine Therapie mit Gestagenen sinnvoll sein. Bei Rezeptornegativität oder Nichtansprechen der Hormontherapie, ist eine Polychemotherapie zu erwägen (16).

1.7. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden anhand des Zeitpunkts ihres Auftretens unterteilt in akute und chronische Nebenwirkungen (NW) (Tabelle 4). Akute Nebenwirkungen treten definitionsgemäß innerhalb der ersten 90 Tage auf, chronische nach dem 90. Tag (46).

Tabelle 4: Akute und chronische Nebenwirkungen der Radiotherapie beim Endometriumkarzinom, Auszug (Quelle: (36), modifiziert)

Organ	Akut	Chronisch
Allgemein	Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit	
Haut	Rötung, trockene, feuchte Epitheliolysen	Teleangiektasien, Pigmentverschiebungen, trophische Störungen, Wundheilungsstörungen, Lymphödem
Gastrointestinaltrakt	Enteritis/Kolitis mit Diarrhö, Proktitis	Schleimhautatrophie, anorektale Dysfunktion, Ulzeration, Stenosierung, Fibrosierung, Fistelbildung, Fäkale Inkontinenz
Urogenitaltrakt	Zystitis, Blasenfunktionsstörungen, vermehrter Harndrang Vulvitis, Vaginitis, Dyspareunie	Ulzerationen, Stenosierung, Fibrosierung, Schrumpfblase, Fistelbildung, Verlust der Ovarialfunktion, Fertilitätsstörungen, sexuelle Dysfunktion

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die unterschiedlichen Behandlungsregime der adjuvanten Brachytherapie des Endometriumkarzinoms, welche an der Universität zu Lübeck von 2006 bis einschließlich 2014 zum Einsatz gekommen sind, hinsichtlich der Therapieergebnisse und der relevanten Nebenwirkungen zu vergleichen.

Die anonymisierten Behandlungsdaten und Nachsorgeergebnisse sollen hierzu dargestellt, analysiert und mit aktueller Literatur verglichen werden.

Da die Nebenwirkungen für die Patientinnen, sowohl akut als auch vor allem chronisch, zu Einschränkungen der Lebensqualität führen können, ist es wichtig, die einzelnen Bestrahlungsparameter so zu wählen, dass die Strahlenfolgen so gering wie möglich ausfallen.

Einzelne Ziele mit denen sich diese Arbeit beschäftigt sind:

- Erfassung eines geeigneten Patientenkollektivs
- Erhebung und Auswertung der akuten und chronischen Nebenwirkungen
- Vergleich der unterschiedlichen Bestrahlungsparameter
- Darstellung des Vaginalrezidivs und der Nachbeobachtungszeit

3. Material und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Dieser Arbeit liegen die Daten von 217 Patientinnen zu Grunde, die im Zeitraum von 2006 bis einschließlich 2014, im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Endometriumkarzinoms, strahlentherapeutisch im Universitätsklinikum Lübeck behandelt wurden. Berücksichtigt wurden dabei alle Patientinnen, die eine alleinige adjuvante vaginale Brachytherapie erhielten. Ein weiteres Einschlusskriterium war die regelmäßige Teilnahme an gynäkologischen Nachsorgeuntersuchungen, wobei als Endpunkt für diese Arbeit das Jahr 2016 ausgewählt wurde. Von den ursprünglich 217 Patientinnen flossen die Daten von 121 Patientinnen in diese Arbeit ein, deren Nachsorgeuntersuchungen zumindest über einen Zeitraum von 90 Tagen dokumentiert wurden.

3.2. Therapieschemata

Bezüglich des Dosierungsschemas gibt es keinen Goldstandard (37). An der Uniklinik Lübeck wurde bis Juli 2010 eine Gesamtdosis (GD) von 21 Gy, aufgeteilt in 3 Fraktionen zu je 7 Gy, in wöchentlichem Abstand, appliziert. Dabei wurden die oberen 2/3 der Vagina bestrahlt. Dieses Schema wurde abgelöst durch die Applikation einer Gesamtdosis von 20 Gy, aufgeteilt in 4 Fraktionen zu je 5 Gy, ebenfalls in wöchentlichem Abstand. Hierbei werden in der Regel die oberen 3 cm der Vagina bestrahlt. Hintergrund war eine in der Literatur beschriebene mögliche Reduktion der Bestrahlungsdosis bei gleichwertigem Einfluss auf das vaginale Rezidiv und vergleichbarer oder niedrigerer Rate an strahlenbedingten Nebenwirkungen (47,48).

Üblicherweise wird die Einzeldosis für die gesamte Dauer der Behandlung auf die intravaginale Applikatoroberfläche oder in einer Gewebetiefe von 5 mm appliziert. An der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck, wurde auf Grundlage einer zu hohen in-vivo gemessenen rektalen Strahlenmaximaldosis in der ersten Fraktion oder nach zweimal moderat

erhöhten Strahlendosen, für die weiteren Fraktionen entschieden, in welcher Tiefe die folgende Einzeldosis appliziert werden soll. Bei initialer Applikation in 5 mm Gewebetiefe wurde bei erhöhten Werten die Einzeldosis in der nächsten Fraktion auf die Applikatoroberfläche appliziert. Durch Anpassung der Dositiefe kam es konsekutiv zu einer Reduktion der Dosis an den Risikoorganen Rektum und Blase. Bei einer Strahlendosis von 4 x 5 Gy wurde der Applikationsort im Mittel bei Werten ab 2,61 Gy (SD: 0,79 Gy) gewechselt, bei Bestrahlung mit 3 x 7 Gy ab Rektumeinzeldosen von 5,52 Gy (SD: 0,88 Gy) (Tabelle 10). Bei 5 Patientinnen fand hingegen, aufgrund von zu niedrigen Messwerten, ein Wechsel des Applikationsorts von der Applikatoroberfläche auf 5 mm Gewebetiefe, mit nachfolgendem Anstieg der Rektumeinzeldosis, statt.

Ein weiterer Punkt, der bei der Planung der Dositiefe mitberücksichtigt wird, ist der Abstand zwischen Applikator und der Rektumsonde auf den präinterventionell angefertigten orthogonalen Röntgenbildern, welche zur Beurteilung der Lage der Rektumsonde angefertigt werden (Abbildung 2). Bei einem kleinen Abstand ist so bereits initial entweder eine Korrektur der Lage des Applikators möglich oder die Applikation der Dosis auf die intravaginale Applikatoroberfläche, um hohe Rektumdosen zu vermeiden.

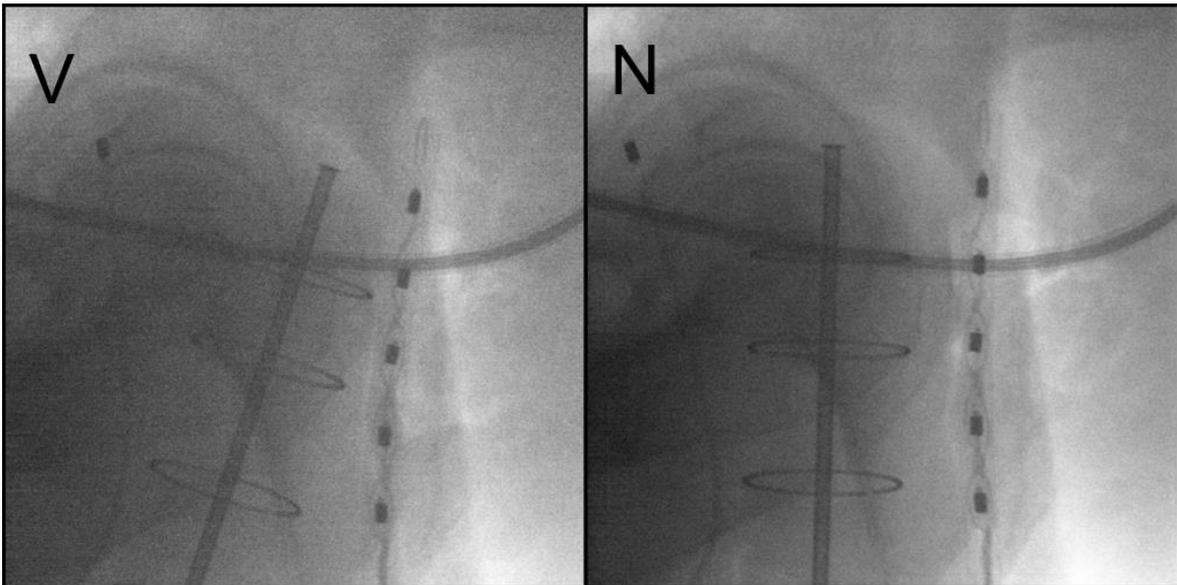


Abbildung 2: Seitansicht präinterventionelles Röntgen, links vor (V) und rechts nach (N) Lagekorrektur des Applikators mit konsekutiver Verringerung der applizierten Rektumdosis (Quelle: Aus der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Lübeck, modifiziert)

Zur Erhebung der Messwerte kommen Halbleitersonden der Firma PTW-Freiburg zum Einsatz. Bei der Rektumsonde handelt es sich um eine Fünffachsonde (Typbezeichnung T9112), bei der Blasensonde um eine Einfachsonde (Typbezeichnung T9113) (Abbildungen 3, 4).

Die zur Auswertung der Daten genutzten in-vivo-Rektumdosen sind abhängig von der Lage der Kammern zur intrakavitären Strahlenquelle. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten werden die Strahlenmaxima bei den Patientinnen nicht jedes Mal in den gleichen Messkammern (D1-D5) erreicht. Die dargestellten Werte entsprechen nicht unbedingt den realen Maximaldosiswerten im Rektum. Es wurde jeweils die höchste gemessene Dosis der Fünf Kammern als Grundlage der Berechnung herangezogen. Aufgrund des relativen Vergleichs der Rektumdosen zeigen die Ergebnisse jedoch eine richtungsweisende Tendenz.

Die Blasensonde besitzt lediglich eine Kammer, der verwendete Messpunkt in dieser Arbeit ist äquivalent zum ICRU Blasenpunkt (38).

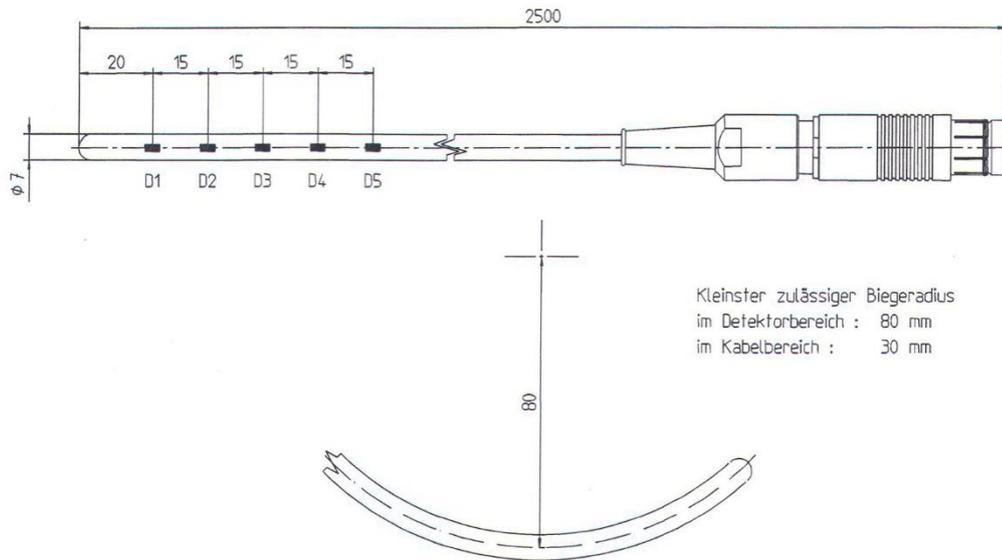


Abbildung 3: Rektumsonde T9112 (Maße in mm), Quelle: (49)

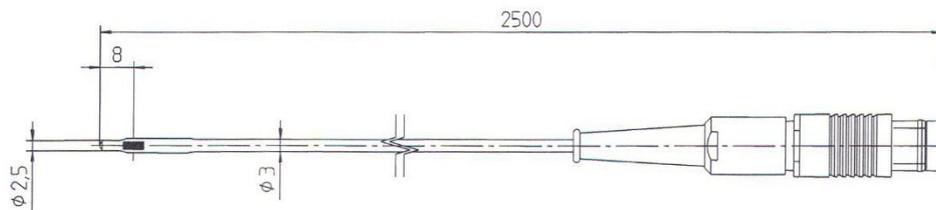


Abbildung 4: Blasensonde T9113 (Maße in mm), Quelle: (49)

3.3. Datenerhebung

Die Patientendaten entstammen aus den Akten der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck. Erfasst wurden dabei folgende Daten: allgemeine Patientenanamnese (Alter, Größe, Gewicht, Vorhandensein eines Diabetes Mellitus und eines arteriellen Hypertonus, Zweittumore, Menopausenstatus), die Operationsdaten (Datum der Erstdiagnose, Datum der Operation inklusive Zugangsweg), die Pathologie (Histologische Klassifikation, TNM Stadium, FIGO Stadium), die Daten zur Brachytherapie (Erster und letzter Tag der Brachytherapie, Durchmesser des Vaginalapplikators, Bestrahlungslänge der Vagina, Anzahl der Fraktionen und Dosis der Fraktion, die gemessene Blasen- und Rektumdosis), Chemotherapie (Chemotherapeutikum, Anzahl der Zyklen), Überlebensstatus (Datum des letzten Kontakts, Lokalrezidive, Metastasen).

Die Nebenwirkungen wurden freitextlich ohne Verwendung von qualitativen oder quantitativen Scores vermerkt. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen wurden im Rahmen dieser Arbeit sowohl die akuten als auch chronischen Nebenwirkungen in die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 4.0. überführt.

Zur Erhebung der langfristigen Nebenwirkungen wurden zusätzlich Fragebögen an die Patientinnen verschickt (siehe Anhang). In einem zeitlichen Abstand von 4 Wochen wurde, bei ausstehender Antwort, ein weiterer Fragebogen an den behandelnden Gynäkologen und den Hausarzt versandt. 36 Patientinnen meldeten sich persönlich zurück, bei 37 konnten die Daten vom behandelnden Facharzt oder dem Hausarzt ermittelt werden. Von 48 Patientinnen konnte über keinen der genannten Wege eine Antwort erhalten werden. Die Folgeuntersuchungen fanden jedoch zu einem ausreichend langen Zeitraum an der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Lübeck statt.

Da es im Laufe der Jahre 2006 bis 2014 zu einer Revision der FIGO- und TNM-Klassifikation gekommen ist, wurden zur besseren Vergleichbarkeit alle Daten die ursprünglich in der Version 6 vorlagen in die aktuelle 7. Version konvertiert.

In diese Arbeit sind zu keinem Zeitpunkt persönliche Daten der Patientinnen eingeflossen. Die gesammelten Daten wurden allesamt anonymisiert, sodass kein Rückschluss auf die entsprechenden Personen möglich ist.

3.4. Statistische Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden mittels „Microsoft Excel 2016“ dokumentiert und mit „IBM SPSS Statistics 20“ ausgewertet. Es wurde am Institut für medizinische Biometrie und Statistik an der Universität zu Lübeck eine biometrische Beratung in Anspruch genommen. Zur statistischen Auswertung der Gruppen wurden der χ^2 -Test und der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Einfluss der verschiedenen Bestrahlungsdosen auf die Nebenwirkungen wurde mittels binärer logistischer Regression bestimmt. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Lebensalter bei Diagnosestellung

Das Alter der ausgewerteten Patientinnen betrug bei Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms im Median 66 Jahre. Die jüngste Patientin war 44 Jahre und die älteste 87 Jahre alt. Im Altersbereich von 66 bis 70 Jahren waren mit 27,3 % die meisten Patientinnen vertreten, gefolgt von den 61 bis 65-jährigen mit 19,8% (Abbildung 5).

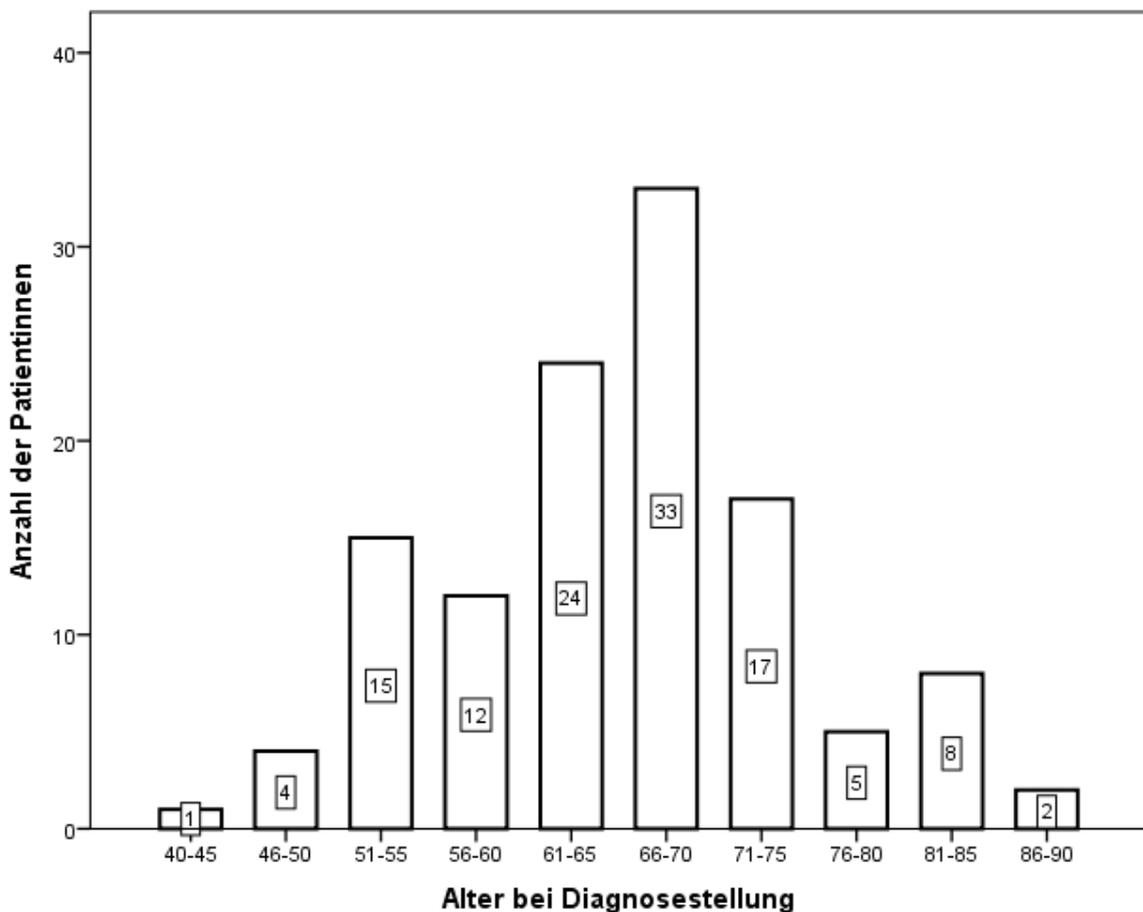


Abbildung 5: Lebensalter bei Diagnosestellung

4.1.2. BMI

Als einer der Bestandteile des metabolischen Syndroms lässt sich das Gewicht der Patientinnen anhand des Body-Mass-Index (BMI) objektivieren. Bei 93 Patientinnen konnte anhand des Körpergewichts und der Körpergröße der BMI bei Diagnosestellung bestimmt werden. 33,4% der Patientinnen hatten als Risikofaktor Adipositas vom Grad I oder höher. Normalgewichtig waren bei Diagnosestellung 35,5 % der Patientinnen. Im Mittel lag der BMI bei 29,9 (SD: 7,78), welcher noch dem Stadium der Präadipositas entspricht. (Abbildung 6)

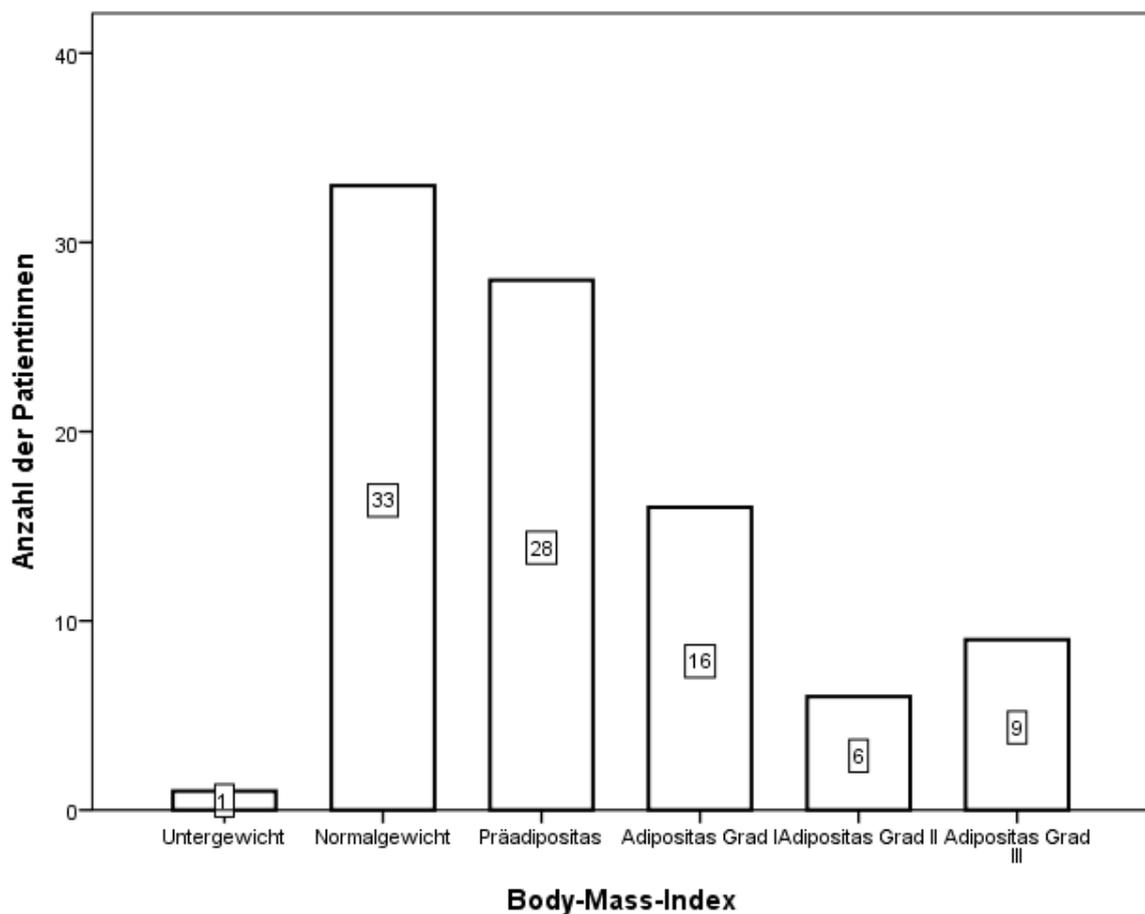


Abbildung 6: Body-Mass-Index der Patientinnen in Kategorien bei der Erstuntersuchung (fehlend: n=28)

Bei 15 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lediglich dokumentiert, dass die Patientin „adipös“ sei, ohne ein Gewicht zu vermerken. Bei

weiteren 13 Patientinnen war es nicht möglich das Gewicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu eruieren.

4.1.3. Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie

Als weitere Merkmale des metabolischen Syndroms und damit Risikofaktoren für die Entstehung des Endometriumkarzinoms, sind Diabetes Mellitus (DM) und arterielle Hypertonie (aHT) bekannt. Einen manifesten DM zeigten 19 Patientinnen (8,8%). Arterielle Hypertonie ließ sich anamnestisch bei 66 Patientinnen (30,4%) feststellen. Insgesamt bestanden bei 41 Patientinnen (33,9 %) keine Risikofaktoren und bei 39 Patientinnen (32,2 %) ein Risikofaktor für die Entstehung des Gebärmutterkrebses. Das gleichzeitige Vorliegen von zwei der oben genannten Risikofaktoren zeigte sich bei 31 Patientinnen (25,6 %), bei 10 Patientinnen (8,3 %) bestanden parallel drei Risikofaktoren.

4.1.4. Menopausenstatus

Bei Diagnosestellung befanden sich 113 Patientinnen (93,4 %) in der Postmenopause, 8 (6,6 %) waren prämenopausal.

4.1.5. Zweitkarzinome

Vierzehn (11,6 %) Patientinnen hatten anamnestisch ein Zweitkarzinom. Am häufigsten kamen Mammakarzinome vor, welche bei 9 Patientinnen (7,4%) auftraten. Bei 3 Patientinnen (2,5 %) wurde ein Urothelkarzinom der Blase diagnostiziert und bei 2 Patientinnen (1,7 %) trat metachron ein Kolonkarzinom auf. Bei einer der Patientinnen wurde molekulargenetisch ein HNPCC nachgewiesen. Zu den weiteren Tumorentitäten gehörten das Nierenzellkarzinom und das maligne Melanom.

4.1.6. Histologie

Histologisch zeigte das Endometriumkarzinom bei 104 Patientinnen (86,0 %) eine endometrioide Differenzierung. Bei 5 Patientinnen (4,1 %) lag histologisch ein seröses Adenokarzinom vor. Das undifferenzierte und das klarzellige Karzinom wurden jeweils bei einer Patientin festgestellt. Bei 10 Patientinnen (8,3 %) zeigten sich Mischtypen, darunter auch mit neuroendokriner und plattenepithelialer Differenzierung.

4.1.7. TNM-Stadien, FIGO-Klassifikation und Grading

Da es während des Beobachtungszeitraums zu einer Revision der TNM-Klassifikation gekommen ist, wurden 82 der 122 Patientinnen von der 6. Auflage in die aktuelle 7. Version nachklassifiziert. Die Mehrheit der Patientinnen (57,0%) wurde im Tumor-Stadium pT1a diagnostiziert, gefolgt von pT1b (33,1%). Tabelle 5 gibt die genaue Verteilung an.

Tabelle 5: Verteilung der T-Stadien

T-Stadium	Häufigkeit	Prozent
pT1a	69	57,0
pT1b	40	33,1
pT2	12	9,9
Gesamt	121	100,0

Der histologische Nodalstatus war bei den Patientinnen mehrheitlich negativ (81,8%). Bei 17 Patientinnen (14,0%) wurde kein Lymphknotenstatus erhoben (Tabelle 6)

Tabelle 6: Verteilung der N-Stadien

N-Stadium	Häufigkeit	Prozent
cN0	4	3,3
Nx	17	14,0
pN0	99	81,8
pN1	1	0,8
Gesamt	121	100,0

79 Patientinnen (65,3 %) wiesen zum Diagnosezeitpunkt klinisch keine Fernmetastasen auf (cM0). Bei 19 (15,7 %) Patientinnen wurde keine Diagnostik hinsichtlich der Metastasierung durchgeführt (Mx) und bei 23 (19,0%) fehlte die Angabe.

Wie auch bei der TNM-Klassifikation wurden 82 der 122 Patientinnen auf die aktuelle FIGO Version nachklassifiziert, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Per definitionem war der Status von 69 Patientinnen (57,0 %) bei Diagnosestellung vereinbar mit dem FIGO-Stadium IA. 39 Patientinnen (32,2 %) waren dem Stadium IB zuzuordnen. 12 Patientinnen (9,9 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium II und eine Patientin (0,8 %) im Stadium IIIC1 (Tabelle 7).

Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes wurde bei allen Patientinnen dokumentiert, wobei G1 und G2 Tumore am häufigsten vorkamen (Tabelle 7).

Tabelle 7: FIGO Stadien und Grading

FIGO-Stadium	Grading			Gesamt
	G1	G2	G3	
IA	19	29	21	69
IB	20	13	6	39
II	8	2	2	12
IIIC1	0	0	1	1
Gesamt	47	44	30	121

4.1.8. Operative Therapie

Im Rahmen der operativen Therapie erhielt die Mehrheit der Patientinnen (55,4 %) eine abdominelle Hysterektomie mit Lymphonodektomie (Tabelle 8).

Bei 8 Patientinnen (6,6 %) wurde im Verlauf eine laparoskopische LNE und bei 3 Patientinnen (2,5 %) eine Abdominelle LNE angeschlossen.

Tabelle 8: Verteilung des Operationszugangs

Operationszugang	Häufigkeit	Prozent
Abdominelle HE	17	14,0
Abdominelle HE mit LNE	67	55,4
Laparoskopische HE	17	14,0
Laparoskopische HE mit LNE	20	16,5
Gesamt	121	100,0

Insgesamt wurde bei 98 der Patientinnen (81,0 %) eine Lymphonodektomie durchgeführt, Bei 23 Patientinnen (19,0 %) wurde auf eine LNE verzichtet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ausmaß der Lymphonodektomie

Ausmaß der LNE	Häufigkeit	Prozent
Keine LNE	23	19,0
Nur Pelvine LNE	35	28,1
Pelvine und Paraaortale LNE	64	52,9
Gesamt	121	100,0

4.1.9. Brachytherapie

An der der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Lübeck, standen im Auswertungszeitraum zwei verschiedene Bestrahlungsregime zur Verfügung.

Bis zum Juli 2010 wurde die Bestrahlung mit 3 x 7 Gy (GD: 21 Gy) durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden 82 Patientinnen (67,8 %) mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie behandelt.

Ab Juli 2010 wurde das Bestrahlungsregime auf 4 x 5 Gy (GD: 20 Gy) umgestellt. 39 Patientinnen (32,2 %) erhielten die adjuvante Brachytherapie nach diesem Schema.

Bei den meisten Patientinnen wurde die Einzeldosis unabhängig vom genutzten Schema auf die Applikatoroberfläche appliziert. Der Ort der Dosierung variierte insgesamt bei 33 Patientinnen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Ort der Dosierung bezogen auf die applizierte Einzeldosis

Einzeldosis in Gy		Ort der Dosierung			Gesamt
		Applikatoroberfläche	5 mm Gewebetiefe	Wechselnd	
5	Anzahl	16	7	16	39
	%	41,0%	17,9%	41,0%	100,0%
7	Anzahl	54	11	17	82
	%	65,9%	13,4%	20,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	70	18	33	121
	%	57,9%	14,9%	27,3%	100,0%

Drei Patientinnen (2,5 %) erhielten additiv zur alleinigen adjuvanten Brachytherapie mit 4 x 5 Gy eine Chemotherapie. Zu den genutzten Chemotherapeutika gehörten hauptsächlich Taxane und Platinverbindungen.

4.2. Nebenwirkungen

4.2.1. Akute Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlung auftraten, betrafen 72 Patientinnen (59,5 %). 49 der Behandelten (40,5 %) berichteten über keine akuten Nebenwirkungen.

Zu den abgefragten akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen gehörten Diarrhö und Proktitis. Die urologischen Nebenwirkungen umfassten eine erhöhte Urinfrequenz, radiogene Zystitis, Dysurie und das Auftreten von Harnwegsinfekten. Als Nebenwirkungen die den Reproduktionsapparat betreffen, wurden vaginale Trockenheit, Vaginitis und vermehrter vaginaler Ausfluss beurteilt.

Von gastrointestinalen Nebenwirkungen waren 14 Patientinnen (11,6 %) betroffen, welche über Diarrhö berichteten. Eine strahlenbedingte Proktitis wurde nicht diagnostiziert.

Die meisten der Patientinnen gaben eine leichte Ausprägung der Diarrhö an (n =10) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Schweregrad der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE
Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Diarrhö	10	4	0	0	0

Akute urologische Nebenwirkungen wurden bei 45 Patientinnen (37,2 %) dokumentiert. Mit 31 betroffenen Patientinnen stellte Dysurie die häufigste Nebenwirkung dar. 14 Patientinnen berichteten über eine erhöhte Urinfrequenz, 9 Frauen hatten einen Harnwegsinfekt und bei einer Patientin wurde eine radiogene Zystitis diagnostiziert.

26 der Patientinnen waren von einer leichten Dysurie betroffen. Ein medikamentös behandlungsbedürftiger Harnwegsinfekt war bei allen betroffenen Patientinnen vorhanden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Schweregrad der akuten urologischen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Dysurie	26	5	0	-	-
Erhöhte Urinfrequenz	14	0	-	-	-
Harnwegsinfekt	0	9	0	-	-
Radiogene Zystitis	1	0	0	-	-

Acht Patientinnen waren von 2 urologischen Nebenwirkungen betroffen. Bei einer Patientin wurden 3 der oben genannten akuten Nebenwirkungen dokumentiert.

Akute vaginale Nebenwirkungen traten bei 28 der Patientinnen (23,1 %) auf, wobei Symptome einer Entzündung der vaginalen Schleimhaut (u.a. Rötung und Schwellung) bei 14 Patientinnen festgestellt wurden. Vaginale Trockenheit wurde bei 10 Frauen dokumentiert, Ausfluss bestand bei 7 Patientinnen. Eine Frau war von vaginaler Striktur betroffen.

Die vaginale Entzündung war bei allen Betroffenen leicht ausgeprägt. Bei einer der Patientinnen war die vaginale Trockenheit so schwer, dass sie zu Dyspareunie führte (Tabelle 13).

Tabelle 13: Schweregrad der akuten vaginalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Vaginale Trockenheit	8	1	1	-	-
Vaginale Entzündung	14	0	0	0	0
Vaginale Striktur	1	0	0	-	0
Vaginaler Ausfluss	7	0	-	-	-

Vier Patientinnen berichteten über 2 akute vaginale Nebenwirkungen. Ein positiver vaginaler Abstrich auf den Hefepilz *Candida Albicans* wurde bei 3 Patientinnen dokumentiert.

4.2.2. Chronische Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, welche 90 Tage nach der Bestrahlung auftraten und demnach per definitionem als chronisch einzustufen sind, traten bei 42 Patientinnen auf (34,7 %). 79 Frauen (65,3 %) gaben keine Nebenwirkungen an.

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei 14 Patientinnen (11,6 %) auf. Jeweils 6 der behandelten Frauen gaben Obstipation oder fäkale Inkontinenz an. Diarrhö war bei 5 Patientinnen zu eruieren.

Von den 5 Patientinnen, die als chronische Nebenwirkung Diarrhö angaben, waren 3 von moderater Ausprägung betroffen. Obstipation und fäkale Inkontinenz waren mehrheitlich von leichter Ausprägung (Tabelle 14).

Tabelle 14: Schweregrad der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Diarrhö	2	3	0	0	0
Obstipation	4	2	0	0	0
Fäkale Inkontinenz	4	2	0	-	-

Bei 3 Patientinnen wurden 2 gastrointestinale Nebenwirkungen dokumentiert.

Chronische urologische Nebenwirkungen wurden bei 18 Patientinnen (14,9 %) dokumentiert. Über eine erhöhte Urinfrequenz berichteten 16 Frauen. Die Diagnose einer radiogenen Zystitis wurde bei 3 Frauen gestellt.

Die Zystitis war bei einer Patientin als schwer einzustufen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Schweregrad der chronischen urologischen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Erhöhte Urinfrequenz	16	0	-	-	-
Radiogene Zystitis	2	0	1	0	0

Bei einer Patientin wurden 2 urologische Nebenwirkungen dokumentiert.

Nebenwirkungen des Genitaltraktes waren bei 23 Frauen (19,0 %) zu eruieren, wobei jede dieser Patientinnen über vaginale Trockenheit berichtete.

Eine Striktur der Vagina wurde bei 3 Patientinnen nachgewiesen.

Vaginale Trockenheit war bei den meisten Patientinnen (n = 14) nur leicht ausgeprägt. 2 Frauen zeigten eine moderate Verengung des Vaginalkanals (Tabelle 16).

Tabelle 16: Schweregrad der chronischen vaginalen Nebenwirkungen nach CTCAE
Version 4.0

Nebenwirkung	CTCAE 1	CTCAE 2	CTCAE 3	CTCAE 4	CTCAE 5
Vaginale Trockenheit	14	6	3	-	-
Vaginale Striktur	1	2	0	-	-

Drei Patientinnen gaben sowohl vaginale Trockenheit als auch eine Striktur an.

4.2.3. Einfluss des Therapieschemas auf die Nebenwirkungen

Nachfolgend werden die Häufigkeiten und Ausprägungen der Nebenwirkungen auf das verwendete Therapieschema dargestellt. Auf eine Untergliederung des Applikationsortes wird auf Grund der geringen Fallzahlen verzichtet.

In Tabelle 17 sind die Häufigkeiten der akuten Nebenwirkungen den beiden Therapieschemata 4 x 5 Gy und 3 x 7 Gy gegenübergestellt.

Tabelle 17: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit des verwendeten Therapieschemas

Akute Nebenwirkungen	4 x 5 Gy (n=39)	3 x 7 Gy (n=82)
Insgesamt	22 (56,4%)	50 (61,0%)
Diarrhö	4 (10,3 %)	10 (12,2 %)
Dysurie	5 (12,8 %)	26 (31,7 %)
Erhöhte Urinfrequenz	5 (12,8 %)	9 (11,0 %)
Harnwegsinfekt	7 (17,9 %)	2 (2,4 %)
Radiogene Zystitis	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)
Vaginale Entzündung	3 (7,7 %)	11 (13,4 %)
Vaginale Trockenheit	4 (10,3 %)	6 (7,3 %)
Vaginaler Ausfluss	3 (7,7 %)	4 (4,9 %)
Vaginale Striktur	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)

Es zeigen sich mit 61,0 % gegenüber 56,4 % relativ betrachtet mehr akute Strahlenfolgen in der Gruppe mit einer Dosis von 3 x 7 Gy als in der Gruppe mit 4 x 5 Gy. Der Zusammenhang zwischen der Nebenwirkungshäufigkeit und der Gruppenzugehörigkeit ist jedoch nicht signifikant, $\chi^2 (1, N = 121) = 0.23, p = .633$.

Differenziert man die akuten urologischen Nebenwirkungen, bestehen in der Gruppe mit 3 x 7 Gy bei 26 Patientinnen dysurische Beschwerden, wohingegen in der Gruppe mit 4 x 5 Gy lediglich 5 Patientinnen betroffen sind.

Der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Dysurie und dem verwendeten Therapieschema ist signifikant, $\chi^2 (1, N = 121) = 0.48, p = .026$.

Der exakte Test nach Fisher zeigt ein signifikant häufigeres Auftreten von Harnwegsinfekten in der Gruppe mit 4 x 5 Gy im Vergleich zu der Gruppe mit 3 x 7 Gy ($p = 0.05$).

Die übrigen aufgeführten Nebenwirkungen zeigen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Therapieschemata.

Sieben Patientinnen mit einer Bestrahlungsdosis von 3 x 7 Gy entwickelten eine leicht ausgeprägte Diarrhö entsprechend CTCAE Stadium 1. 3 Patientinnen waren mäßig betroffen (CTCAE 2). Im Vergleich zeigten 3 Patientinnen mit einer Dosis von 4 x 5 Gy eine leichte Ausprägung der Diarrhö, eine Frau war von Diarrhö im Stadium 2 betroffen. Der exakte Test nach Fisher zeigt keinen Zusammenhang der Ausprägung bezüglich des verwendeten Therapieschemas ($p = 0.99$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Schweregrad der akuten Diarrhö nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema

Dosis		Diarrhö nach CTCAE		Gesamt
		1	2	
4 x 5 Gy	Anzahl	3	1	4
	%	75,0%	25,0%	100,0%
3 x 7 Gy	Anzahl	7	3	10
	%	70,0%	30,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	10	4	14
	%	71,4%	28,6%	100,0%

Es besteht ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Dysurie und der applizierten Dosis ($p = 0.99$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Schweregrad der akuten Dysurie nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema

Dosis		Dysurie nach CTCAE		Gesamt
		1	2	
4 x 5 Gy	Anzahl	4	1	5
	%	80,0%	20,0%	100,0%
3 x 7 Gy	Anzahl	22	4	26
	%	84,6%	15,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	26	5	31
	%	83,9%	16,1%	100,0%

Die beiden Patientinnen mit mäßiger und starker vaginaler Trockenheit wurden mit einer Dosis von 3 x 7 Gy bestrahlt. Die übrigen akuten urologischen und vaginalen Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht in der Art ihrer Ausprägung nach CTCAE (Tabellen 12,13).

Die Häufigkeiten der chronischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 20 gegenübergestellt.

Tabelle 20: Häufigkeit der chronischen Nebenwirkungen bezogen auf das verwendete Therapieschema

Chronische Nebenwirkung	4 x 5 Gy (n=39)	3 x 7 Gy (n=82)
Insgesamt	12 (30,8%)	30 (36,6%)
Diarrhö	1 (2,6 %)	4 (4,9 %)
Obstipation	2 (5,1 %)	4 (4,9 %)
Fäkale Inkontinenz	1 (2,6 %)	5 (6,1 %)
Erhöhte Urinfrequenz	2 (5,1 %)	14 (17,1%)
Radiogene Zystitis	0 (0,0 %)	3 (3,7 %)
Vaginale Trockenheit	8 (20,5 %)	15 (18,3 %)
Vaginale Striktur	2 (5,1 %)	1 (1,2 %)

Bei Betrachtung des Therapieschemas im Hinblick auf die Gesamtheit der chronischen Nebenwirkungen, ist ein relativ häufigeres Auftreten der Strahlenfolgen in der Gruppe mit 3 x 7 Gy zu erkennen. Dies lässt sich auch bei den akuten Nebenwirkungen beobachten. Der Zusammenhang der verwendeten Dosis und der Häufigkeit der chronischen Strahlenfolgen ist jedoch ebenfalls nicht signifikant, $\chi^2(1, N = 121) = 0.40, p = .530$.

Eine erhöhte Urinfrequenz zeigte sich bei 2 Patientinnen mit einer Bestrahlungsdosis von 4 x 5 Gy, wohingegen in der Gruppe mit 3 x 7 Gy 14 Patientinnen betroffen waren. Es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der erhöhten Urinfrequenz und dem verwendeten Therapieschema, $\chi^2(1, N = 121) = 3.29, p = .070$.

Das Auftreten der übrigen dokumentierten chronischen Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht in einem relevanten Ausmaß zwischen den Gruppen.

Eine erhöhte Urinfrequenz wurde unabhängig von der Dosis im CTCAE Stadium 1 diagnostiziert. (Tabelle 15)

Die Ausprägung der vaginalen Trockenheit ist in Tabelle 21 dargestellt. Der Unterschied zwischen den beiden applizierten Dosen ist nicht signifikant ($p = 0.99$).

Tabelle 21: Schweregrad der chronischen vaginalen Trockenheit nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema

Dosis		Vaginale Trockenheit nach CTCAE			Gesamt
		1	2	3	
4 x 5 Gy	Anzahl	5	2	1	8
	%	62,5%	25,0%	12,5%	100,0%
3 x 7 Gy	Anzahl	9	4	2	15
	%	60,0%	26,7%	13,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	14	6	3	23
	%	60,9%	26,1%	13,0%	100,0%

Aufgrund der geringen Fallzahlen wird auf eine detaillierte tabellarische Darstellung der übrigen chronischen Nebenwirkungen verzichtet. Der Schweregrad der Diarrhö ($p = 0.40$), der Obstipation ($p = 0.99$), der fäkalen Inkontinenz ($p = 0.99$) und der vaginalen Striktur ($p = 0.99$) sind in der untersuchten Stichprobe nicht vom Therapieschema abhängig.

4.2.4. Einfluss der Rektumdosen auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen

Die brachytherapeutische Bestrahlung fand entweder bezogen auf die Applikatoroberfläche oder in 5 mm Gewebetiefe statt. Bei einem Teil der Patientinnen wurde der Applikationsort auf Grundlage der gemessenen Rektumdosen interfraktionell gewechselt. Bei 9 Patientinnen waren die Messwerte nicht vollständig zu erheben. In die Darstellung der Ergebnisse fließen daher nur die Datensätze von 112 Patientinnen ein. In Tabelle 22 sind die Rektumdosen bezogen auf den Applikationsort der Bestrahlung dargestellt.

Tabelle 22: Mittlere Rektumdosen bezogen auf den Applikationsort der Bestrahlung

Dosis in Gy	Applikationsort	Mittlere Rektum-GD	SD	Mittlere Rektum-ED	SD	n
4 x 5	Applikatoroberfläche	10,63 Gy	2,05	2,66 Gy	0,51	15
	5 mm Gewebetiefe	12,76 Gy	2,06	3,19 Gy	0,52	7
	Wechselnd	8,71 Gy	2,17	2,23 Gy	0,54	13
	Gesamt	10,34 Gy	2,53	2,6 Gy	0,62	35
3 x 7	Applikatoroberfläche	11,49 Gy	1,60	3,85 Gy	0,50	53
	5 mm Gewebetiefe	12,41 Gy	1,11	4,14 Gy	0,37	8
	Wechselnd	12,91 Gy	1,37	4,30 Gy	0,47	16
	Gesamt	11,88 Gy	1,61	3,98 Gy	0,51	77

In der Gruppe mit 4 x 5 Gy sind die Rektumdosen bei einem Wechsel des Applikationsorts am geringsten, bei Bestrahlung mit 3 x 7 Gy hingegen am höchsten.

Fasst man die Applikationsorte zusammen, ist die Rektumgesamtdosis in der Gruppe mit 3 x 7 Gy im Mittel um 1,54 Gy höher als bei einer Dosis von 4 x 5 Gy. Die Rektumeinzeldosis im Mittel um 1,38 Gy höher.

Tabelle 23 zeigt außerdem die Differenz der Rektumeinzeldosen zwischen den Fraktionen, in welchen ein Wechsel des Applikationsorts stattgefunden hat. Um die Relation zu verdeutlichen, wurden zusätzlich die Differenzen bei Applikation in 5 mm Gewebetiefe und bei Applikation auf die Applikatoroberfläche berechnet.

Grundlage für diese Berechnung waren die Messwerte der ersten und zweiten Fraktion.

Tabelle 23: Differenz der Rektumeinzeldosen zwischen den Fraktionen bezogen auf den Applikationsort der Referenzisodose

Dosis in Gy	Applikationsort	Differenz der Rektum-einzeldosen zwischen den Fraktionen (\emptyset)	SD	n
4 x 5	Applikatoroberfläche	0,41 Gy	1,09	15
	5 mm Gewebetiefe	0,41 Gy	1,16	7
	Wechselnd	-0,56 Gy	1,01	13
3 x 7	Applikatoroberfläche	-0,46 Gy	1,16	53
	5 mm Gewebetiefe	0,10 Gy	1,62	8
	Wechselnd	-1,28 Gy	1,78	16

Sowohl in der Gruppe mit einer Dosis von 4 x 5 Gy als auch in der Gruppe mit 3 x 7 Gy kommt es durch die Änderung des Applikationsortes konsekutiv zur größten Reduktion der Rektumeinzeldosis in der folgenden Fraktion.

Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen soll im Folgenden den Rektumdosen gegenübergestellt werden.

Diarrhö, als akute gastrointestinale Nebenwirkung, nimmt bis zu einer Rektumgesamtdosis von 12,51 – 13,00 Gy, relativ betrachtet, zu. Ein weiterer Dosisanstieg führt zu einer Abnahme der Nebenwirkungshäufigkeit (Tabelle 24).

Tabelle 24: Häufigkeiten der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis

Mittlere Rektumgesamtdosis in Gy		Diarrhö		Gesamt
		Nein	Ja	
<9,50	Anzahl	16	1	17
	%	94,1%	5,9%	100,0%
9,51 - 10,00	Anzahl	6	1	7
	%	85,7%	14,3%	100,0%
10,01 - 10,50	Anzahl	6	1	7
	%	85,7%	14,3%	100,0%
10,51 - 11,00	Anzahl	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%
11,01 - 11,50	Anzahl	12	2	14
	%	85,7%	14,3%	100,0%
11,51 - 12,00	Anzahl	8	2	10
	%	80,0%	20,0%	100,0%
12,01 - 12,50	Anzahl	11	0	11
	%	100,0%	0,0%	100,0%
12,51 - 13,00	Anzahl	6	4	10
	%	60,0%	40,0%	100,0%
13,01 - 13,50	Anzahl	7	1	8
	%	87,5%	12,5%	100,0%
>13,51	Anzahl	17	1	18
	%	94,4%	5,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	99	13	112
	%	88,4%	11,6%	100,0%

Bei Betrachtung der Rektumeinzeldosis liegt das relative Maximum der Diarrhö im Bereich 3,01 Gy - 3,50 Gy. Steigt die Dosis weiter an, kommt es auch hier zu einer relativen Abnahme der Nebenwirkungshäufigkeit (Tabelle 25).

Tabelle 25: Häufigkeiten der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumeinzeldosis

Mittlere Rektumeinzeldosis in Gy		Diarrhö		Gesamt
		Nein	Ja	
<3,00	Anzahl	27	1	28
	%	96,4%	3,6%	100,0%
3,01 Gy - 3,50	Anzahl	14	4	18
	%	77,8%	22,2%	100,0%
3,51 Gy - 4,00	Anzahl	25	4	29
	%	86,2%	13,8%	100,0%
>4,01	Anzahl	33	4	37
	%	89,2%	10,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	99	13	112
	%	88,4%	11,6%	100,0%

Die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse zeigen, dass die Häufigkeit der akuten Diarrhö weder eine signifikante Abhängigkeit von der Rektumgesamt- ($p=0,848$) noch von der Rektumeinzeldosis ($p=0,708$) aufweist (Tabelle 37).

Abbildung 7 zeigt die Ausprägung der akuten Diarrhö nach CTCAE in Abhängigkeit von der mittleren Rektumgesamtdosis. Eine leichte Ausprägung ($n=10$), entsprechend Stadium 1 nach CTCAE, kommt im Median bei einer mittleren Rektumgesamtdosis von 11,64 Gy vor, wohingegen der Median bei moderater Ausprägung (CTCAE 2) ($n=3$), bei 12,72 Gy liegt.

Tendenziell kommen schwerere Verläufe eher bei höheren Rektumgesamtdosen vor, wohingegen eine leichte Ausprägung einen größeren Interquartilbereich aufweist. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine allgemeingültige Aussage jedoch nicht möglich. Die Abhängigkeit der Ausprägung von der mittleren Rektumeinzeldosis, ergibt aufgrund des Zusammenhangs von Einzel- und Gesamtdosis, ein vergleichbares Ergebnis und ist nicht dargestellt.

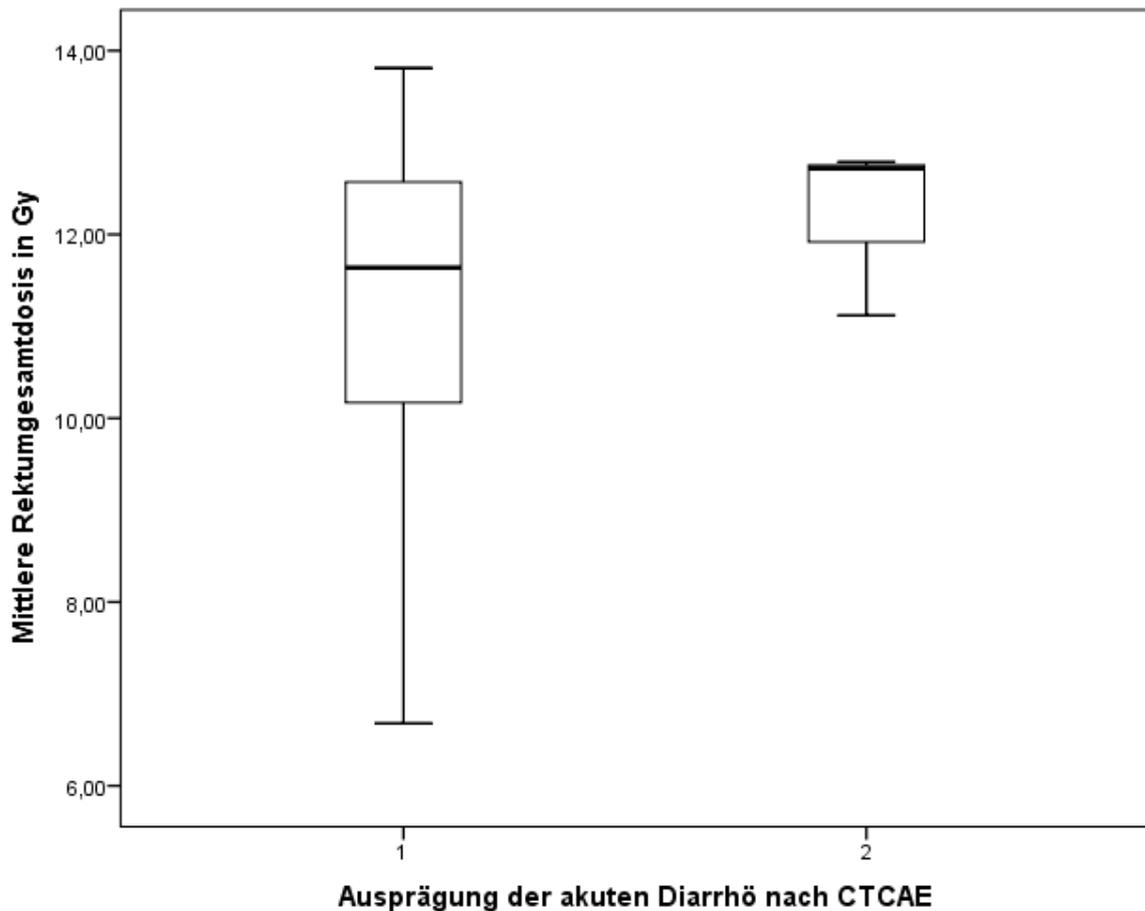


Abbildung 7: Ausprägung der akuten Diarrhö bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis

Der Zusammenhang zwischen den chronischen Nebenwirkungen und der Rektumdosis wird im Folgenden dargestellt.

Die relativen Maxima der Diarrhö, Obstipation und fäkalen Inkontinenz liegen im Bereich einer Rektumgesamtdosis von 12,01 – 12,50 Gy auf. Fäkale Inkontinenz kommt zudem auch bei niedrigen Dosen unterhalb von 9,50 Gy gehäuft vor (Tabelle 26).

Tabelle 26: Häufigkeiten der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis

Mittlere Rektum-GD in Gy		Diarrhö		Obstipation		Inkontinenz		Gesamt
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	
<9,50	Anzahl	16	1	16	1	15	2	17
	%	94,1%	5,9%	94,1%	5,9%	88,2%	11,8%	100,0%
9,51 - 10,00	Anzahl	7	0	6	1	7	0	7
	%	100,0%	0,0%	85,7%	14,3%	100,0%	0,0%	100,0%
10,01 - 10,50	Anzahl	6	1	7	0	7	0	7
	%	85,7%	14,3%	100%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
10,51 - 11,00	Anzahl	10	0	10	0	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
11,01 - 11,50	Anzahl	13	1	13	1	13	1	14
	%	92,9%	7,1%	92,9%	7,1%	92,9%	7,1%	100,0%
11,51 - 12,00	Anzahl	10	0	10	0	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
12,01 - 12,50	Anzahl	9	2	9	2	9	2	11
	%	81,8%	18,2%	81,8%	18,2%	81,8%	11,8%	100,0%
12,51 - 13,00	Anzahl	10	0	9	1	9	1	10
	%	100,0%	0,0%	90,0%	10,0%	90,0%	10,0%	100,0%
13,01 - 13,50	Anzahl	8	0	8	0	8	0	8
	%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
>13,51	Anzahl	18	0	18	0	18	0	18
	%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	107	5	106	6	106	6	112
	%	95,5%	4,5%	94,6%	5,4%	94,6%	5,4%	100,0%

Diarrhö und Obstipation treten relativ betrachtet am häufigsten bei Rektumeinzeldosen zwischen 3,01 und 3,50 Gy auf. Das Maximum der Inkontinenz liegt über einer Dosis oberhalb von 4,01 Gy (Tabelle 27).

Tabelle 27: Häufigkeiten der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumeinzeldosis

Mittlere Rektumeinzeldosis in Gy		Diarrhö		Obstipation		Inkontinenz		Gesamt
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	
<3,00	Anzahl	27	1	27	1	26	2	28
	%	96,4%	3,6%	96,4%	3,6%	92,9%	7,1%	100,0%
3,01 - 3,50	Anzahl	17	1	16	2	18	0	18
	%	94,4%	5,6%	88,9%	11,1%	100,0%	0,0%	100,0%
3,51 - 4,00	Anzahl	28	1	28	1	28	1	29
	%	96,6%	3,4%	96,6%	3,4%	96,6%	3,4%	100,0%
>4,01	Anzahl	35	2	35	2	34	3	37
	%	94,6%	5,4%	94,6%	5,4%	91,9%	8,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	107	5	106	6	106	6	112
	%	95,5%	4,5%	94,6%	5,4%	94,6%	5,4%	100,0%

Weder die Rektumgesamt- ($p=0.229$) noch die Rektumeinzeldosis ($p=0.407$) haben einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von chronischer Diarrhö bei den Patientinnen (Tabelle 38).

Der Einfluss der Rektumgesamt- ($p=0.701$) und der Rektumeinzeldosis ($p=0.993$) auf die Entstehung chronischer Obstipation ist ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 39).

Auch fäkale Inkontinenz zeigt weder eine signifikante Abhängigkeit von der Rektumgesamt- ($p=0.143$) noch von der Rektumeinzeldosis ($p=0.306$) (Tabelle 40).

Aufgrund der geringen Fallzahlen wird bei der nachfolgenden Beschreibung der Nebenwirkungsausprägung auf die Darstellung mittels eines Box-Whisker-Plots verzichtet.

Zwei Patientinnen waren von einer leichten Ausprägung der chronischen Diarrhö, entsprechend CTCAE Stadium 1 betroffen. Im Median betrug die mittlere Rektumgesamtdosis 9,47 Gy, wobei die Minimaldosis 6,68 Gy und die Maximaldosis 12,26 Gy betrug.

Drei Frauen berichteten über eine moderate Ausprägung der Diarrhö (CTCAE 2), mit einem Median der mittleren Rektumgesamtdosis von 11,27 Gy. Die Spannweite der Werte betrug 2,12 Gy. Tendenziell konnten schwerwiegendere Ausprägungen der chronischen Diarrhö bei höheren Rektumdosen beobachtet werden.

Von leichter chronischer Obstipation (CTCAE 1) waren 4 Patientinnen betroffen. Im Median lag die mittlere Rektumgesamtdosis bei 10,36 Gy, mit einem Interquartilbereich von 4,46 Gy. Eine

moderate Ausprägung, entsprechend Stadium 2 nach CTCAE, wurde bei 2 Frauen festgestellt. Im Median lag die mittlere Rektumgesamtdosis bei 12,45 Gy, wobei die Dosen 12,09 Gy und 12,78 Gy betrugten. Tendenziell kamen höhergradige Ausprägungen bei höheren mittleren Rektumgesamtdosen vor.

Vier Patientinnen mit fäkaler Inkontinenz waren dem Stadium 1 nach CTCAE zuzuordnen. Im Median lag die mittlere Rektumgesamtdosis bei 9,87 Gy mit einem Interquartilbereich von 5,76 Gy. Zwei Frauen waren von einer moderaten Form der fäkalen Inkontinenz betroffen (CTCAE 2). Die mittlere Rektumgesamtdosis lag bei 11,78 Gy, mit einem Minimum bei 11,26 Gy und Maximum von 12,29 Gy. Erneut zeigt sich der Trend, dass schwerwiegendere Ausprägungen bei höheren Rektumgesamtdosen vorkommen.

Zu beachten sind erneut die geringen Fallzahlen. Eine signifikante Abhängigkeit des Schweregrades von der Rektumgesamtdosis lässt sich nicht ableiten.

4.2.5. Einfluss der Blasendosen auf die urologischen Nebenwirkungen

Der Zusammenhang zwischen den urologischen Nebenwirkungen und den Blasendosen wird nachfolgend dargestellt. In die Auswertung fließen die vollständigen Datensätze von 91 Patientinnen ein.

Bei Betrachtung der Blasendosen, bezogen auf das verwendete Bestrahlungsschema, zeigt sich im Mittel eine um 0,73 Gy höhere Blasengesamtdosis bei Bestrahlung mit einer Dosis 3 x 7 Gy verglichen mit einer Dosis von 4 x 5 Gy.

Die Blaseneinzeldosis ist im Mittel um 0,84 Gy höher. Die Differenzierung des Applikationsortes ergibt die niedrigsten Blasendosen bei Bestrahlung auf die Applikatoroberfläche. In 5 mm Gewebetiefe waren die Messwerte am höchsten. Zu beachten sind jedoch die zum Teil niedrigen Fallzahlen. (Tabelle 28).

Tabelle 28: Mittlere Blasengesamt- und Blaseneinzeldosen bezogen auf den Applikationsort

Dosis in Gy	Applikationsort	Mittlere Blasen-GD	SD	Mittlere Blasen-ED	SD	n
4 x 5	Applikatoroberfläche	5,99 Gy	2,05	1,50 Gy	0,15	12
	5 mm Gewebetiefe	9,19 Gy	1,44	2,30 Gy	0,36	2
	Wechselnd	8,17 Gy	1,86	2,05 Gy	0,47	10
	Gesamt	7,17 Gy	1,67	2,63 Gy	0,56	24
3 x 7	Applikatoroberfläche	7,64 Gy	1,60	2,55 Gy	0,54	42
	5 mm Gewebetiefe	8,76 Gy	1,88	2,92 Gy	0,63	9
	Wechselnd	8,08 Gy	1,64	2,69 Gy	0,55	16
	Gesamt	7,90 Gy	1,77	1,79 Gy	0,44	67

Im Mittel besteht die größte Reduktion der Blaseneinzeldosis, zwischen den Fraktionen, bei Wechsel des Applikationsorts. (Tabelle 29).

Tabelle 29: Differenz der Blaseneinzeldosen zwischen den Fraktionen bezogen auf den Applikationsort der Referenzisodose

Dosis in Gy	Applikationsort	Differenz der Blasen-einzeldosen zwischen den Fraktionen (\emptyset)	SD	n
4 x 5	Applikatoroberfläche	0,21 Gy	0,60	12
	5 mm Gewebetiefe	0,10 Gy	1,12	2
	Wechselnd	-0,40 Gy	1,01	10
3 x 7	Applikatoroberfläche	-0,29 Gy	0,99	42
	5 mm Gewebetiefe	-1,06 Gy	1,27	9
	Wechselnd	-1,23 Gy	1,04	16

Das Maximum der akuten urologischen Nebenwirkungen wird bei einer mittleren Blasengesamtdosis von 8,26 – 9,00 Gy beobachtet. Eine Patientin war von einer radiogene Zystitis betroffen, welche bei einer mittleren Blasengesamtdosis von 7,47 Gy auftrat (Tabelle 30).

Tabelle 30: Häufigkeiten der akuten urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis

Mittlere Blasengesamtdosis in Gy		Dysurie		Erhöhte Urinfrequenz		Harnwegsinfekt		Gesamt
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	
<6,00	Anzahl	11	5	14	2	16	0	16
	%	68,8%	31,2%	87,5%	12,5%	100%	0,0%	100%
6,01 - 6,75	Anzahl	11	3	13	1	13	1	14
	%	78,6%	21,4%	92,9%	7,1%	92,9%	7,1%	100%
6,76 - 7,50	Anzahl	12	3	13	2	14	1	15
	%	80,0%	20,0%	86,7%	13,3%	93,3%	6,7%	100%
7,51 - 8,25	Anzahl	12	4	14	2	15	1	16
	%	75,0%	25,0%	87,5%	12,5%	93,8%	6,2%	100%
8,26 - 9,00	Anzahl	7	4	9	2	10	1	11
	%	63,6%	36,4%	81,8%	18,2%	90,9%	9,1%	100%
>9,01	Anzahl	14	5	16	3	19	0	19
	%	73,7%	26,3%	84,2%	15,8%	100%	0,0%	100%
Gesamt	Anzahl	67	24	79	12	87	4	91
	%	73,6%	26,4%	86,8%	13,2%	95,6%	4,4%	100%

Die multiple logistische Regressionsanalyse zeigt keinen signifikanten Einfluss der mittleren Blasengesamtdosis auf die Ausbildung einer Dysurie ($p=0,057$), einer erhöhten Urinfrequenz ($p=0,586$) oder eines Harnwegsinfekts ($p=0,057$) (Tabellen 41, 42, 43). Anzumerken ist, dass die p-Werte zum Teil nur knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus liegen.

Mit steigender Blaseneinzeldosis nahmen dysurische Beschwerden, relativ betrachtet, zu. Das Nebenwirkungsmaximum liegt im Dosisbereich von 2,71 – 3,00 Gy. Patientinnen mit einer Dosis von $>3,01$ Gy gaben im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch kein gehäuftes Auftreten von Dysurie an. In der logistischen Regressionsanalyse zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der Dysurie von der mittleren Blaseneinzeldosis ($p=0,045$) (Tabellen 41, 31).

Das Auftreten von Harnwegsinfekten nahm kontinuierlich bis zu einer Dosis von 2,40 Gy zu. Oberhalb dieser Dosis wurden keine Harnwegsinfekte diagnostiziert. Ein signifikanter Zusammenhang zur Blaseneinzeldosis besteht auch hier ($p=0,046$) (Tabellen 43, 31).

Eine erhöhte Urinfrequenz kommt relativ betrachtet am häufigsten bei Blaseneinzeldosen von $>3,01$ Gy vor. Eine Abhängigkeit von der Blaseneinzeldosis besteht nicht ($p=0,625$) (Tabellen 42, 31).

Die Patientin mit radiogener Zystitis erhielt eine mittlere Blaseneinzeldosis von 2,49 Gy.

Tabelle 31: Häufigkeiten der akuten urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blaseneinzeldosis

Mittlere Blaseneinzeldosis in Gy		Dysurie		Erhöhte Urinfrequenz		Harnwegsinfekt		Gesamt
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	
<1,5	Anzahl	7	1	7	1	8	0	8
	%	87,5%	12,5%	87,5%	12,5%	100,0%	0,0%	100,0%
1,51 - 1,80	Anzahl	11	2	11	2	12	1	13
	%	84,6%	15,4%	84,6%	15,4%	92,3%	7,7%	100,0%
1,81 - 2,1	Anzahl	7	2	8	1	8	1	9
	%	77,8%	22,2%	88,9%	11,1%	88,9%	11,1%	100,0%
2,11 - 2,4	Anzahl	12	4	13	3	14	2	16
	%	75,0%	25,0%	81,2%	18,8%	87,5%	12,5%	100,0%
2,41 - 2,70	Anzahl	12	6	17	1	18	0	18
	%	66,7%	33,3%	94,4%	5,6%	100%	0,0%	100,0%
2,71 - 3,00	Anzahl	7	5	11	1	12	0	12
	%	58,3%	41,7%	91,7%	8,3%	100%	0,0%	100,0%
>3,01	Anzahl	11	4	12	3	15	0	15
	%	73,3%	26,7%	80,0%	20,0%	100%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	67	24	79	12	87	4	91
	%	73,6%	26,4%	86,8%	13,2%	95,6%	4,4%	100,0%

Die erhöhte Urinfrequenz war unabhängig von der genutzten Dosis stets leicht ausgeprägt (CTCAE 1) und die Harnwegsinfekte stets behandlungsbedürftig

(CTCAE 2). Eine Patientin war von einer leicht ausgeprägten radiogenen Zystitis betroffen (CTCAE 1) (Tabelle 12).

Dysurie war bei 21 Patientinnen leicht ausgeprägt (CTCAE 1). Drei Frauen berichteten über moderate dysurische Beschwerden (CTCAE 2) (Abbildung 8).

Die mittlere Blasengesamtdosis bei leichter Ausprägung betrug im Median 8,07 Gy mit einem Interquartilbereich von 3,25 Gy. Moderate Beschwerden kamen im Median bei mittleren Blasendosen von 7,50 Gy vor. Die Spannweite der Werte beträgt 0,86 Gy. Im Median waren Frauen bei höheren Blasengesamtdosen von einer leichteren Ausprägung der Dysurie betroffen. Aufgrund der großen Diskrepanz der Fallzahlen ist eine allgemeingültige Aussage jedoch nicht möglich.

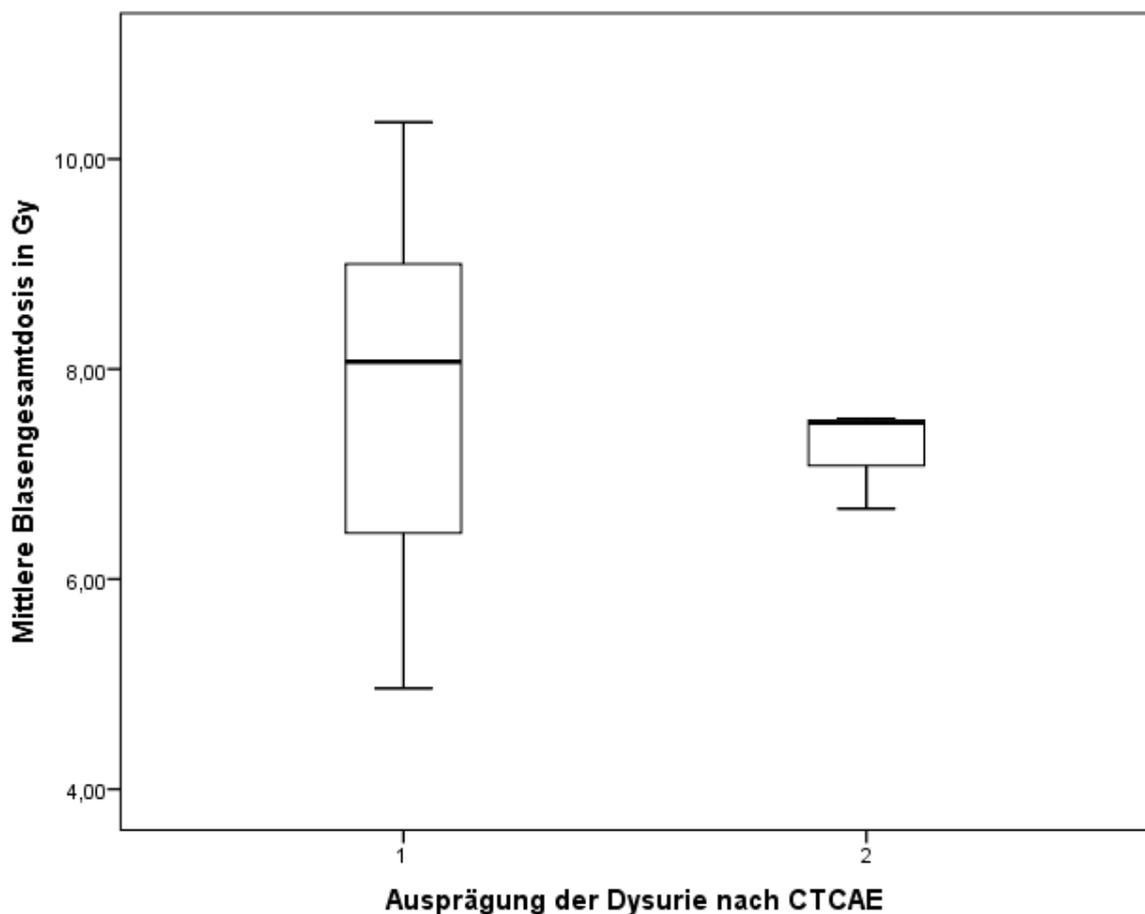


Abbildung 8: Ausprägung der Dysurie bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis

Nachfolgend wird der Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosen auf die chronischen urologischen Nebenwirkungen (Erhöhte Urinfrequenz, radiogene Zystitis) dargestellt.

Eine chronisch erhöhte Urinfrequenz wurde im vorliegenden Kollektiv am häufigsten bei mittleren Blasengesamtdosen zwischen 7,51 und 8,25 Gy beobachtet (Tabelle 32). Eine signifikante Abhängigkeit zur Blasengesamtdosis besteht jedoch nicht ($p=0,386$) (Tabelle 44).

Tabelle 32: Häufigkeiten der chronischen urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis

Mittlere Blasengesamtdosis		Erhöhte Urinfrequenz		Gesamt
		Nein	Ja	
<6,00 Gy	Anzahl	15	1	16
	%	93,8%	6,2%	100,0%
6,01 - 6,75 Gy	Anzahl	12	2	14
	%	85,7%	14,3%	100,0%
6,76 - 7,50 Gy	Anzahl	15	0	15
	%	100,0%	0,0%	100,0%
7,51 - 8,25 Gy	Anzahl	13	3	16
	%	81,2%	18,8%	100,0%
8,26 - 9,00 Gy	Anzahl	10	1	11
	%	90,9%	9,1%	100,0%
>9,01 Gy	Anzahl	16	3	19
	%	84,2%	15,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	81	10	91
	%	89,0%	11,0%	100,0%

Die beiden Patientinnen mit radiogener Zystitis erhielten mittlere Blasengesamtdosen von 6,67 Gy und 10,31 Gy.

Eine erhöhte Urinfrequenz kam bei Blaseneinzeldosen oberhalb von 3,01 Gy am häufigsten vor (Tabelle 33). Die logistische Regressionsanalyse zeigt keinen Einfluss der Blaseneinzeldosis auf die Häufigkeit der Nebenwirkung ($p=0,263$) (Tabelle 44). Alle Patientinnen waren von einer leichten Ausprägung betroffen (Tabelle 15).

Tabelle 33: Häufigkeiten der chronischen urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blaseneinzeldosis

Mittlere Blaseneinzeldosis		Erhöhte Urinfrequenz		Gesamt
		Nein	Ja	
<1,5 Gy	Anzahl	8	0	8
	%	100,0%	0,0%	100,0%
1,51 - 1,80 Gy	Anzahl	11	2	13
	%	84,6%	15,4%	100,0%
1,81 - 2,1 Gy	Anzahl	8	1	9
	%	88,9%	11,1%	100,0%
2,11 - 2,4 Gy	Anzahl	16	0	16
	%	100,0%	0,0%	100,0%
2,41 - 2,70 Gy	Anzahl	15	3	18
	%	83,3%	16,7%	100,0%
2,71 - 3,00 Gy	Anzahl	11	1	12
	%	91,7%	8,3%	100,0%
>3,01 Gy	Anzahl	12	3	15
	%	80,0%	20,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	81	10	91
	%	89,0%	11,0%	100,0%

Radiogene Zystitiden wurden bei einer mittleren Blaseneinzeldosis von 3,98 Gy (CTCAE 3) und 4,10 Gy (CTCAE 1) diagnostiziert.

4.3. Nachsorge

Aufgrund der geringen Fallzahlen und zum Teil fehlender zeitlicher Angaben wird auf eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Verfahren verzichtet.

4.3.1. Lokalrezidiv

Bei einer (0,83 %) der 121 Patientinnen trat im Laufe der Nachbeobachtungszeit, bis einschließlich 2016, ein Lokalrezidiv der Vagina auf. Aufgrund unzureichend ausgefüllter Angaben auf den Fragebögen, lässt sich lediglich eruieren, dass das Lokalrezidiv im FIGO Stadium IA aufgetreten ist. Eine Angabe über das zeitliche Auftreten nach Erstdiagnose ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

4.3.2. Metastasen

Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit dieser Arbeit kam es bei 4 Patientinnen zu einer Metastasierung des Endometriumkarzinoms (Tabelle 34). Bei 3 dieser Patientinnen konnte ein Datum für die Erstdiagnose der Metastasierung ermittelt werden.

Tabelle 34: Auftreten von Metastasen nach Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms

FIGO Stadium	Patientinnen mit Metastasen	Ausgewertete Patientinnen	Mittelwert (Monate)	Median (Monate)	SD (Monate)
IA	3	3	16,7	18,0	7,1
II	1	0			

4.3.3. Nachbeobachtungszeitraum

Bis einschließlich 2016 verstarben 6 Patientinnen (5,0 %), wobei die mittlere Überlebenszeit 46,2 Monate betrug (SD=30,8 Monate) (Tabelle 35). Die Todesursache war bei 2 Patientinnen auf sekundäre Karzinome (Nierenkarzinom, metastasiertes Mammakarzinom) zurückzuführen. Bei den Übrigen war die Todesursache auf Grundlage der vorhandenen Unterlagen nicht zu ermitteln.

Tabelle 35: Verstorbene Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraums

FIGO Stadium	Anzahl der Patientinnen	Mittelwert (Monate)	Median (Monate)	SD (Monate)
IA	3	70,0	60,0	25,5
II	2	22,5	22,5	4,95
IIIC1	1	22,0		

Die Nachbeobachtungszeit der übrigen 115 (95,0 %) Patientinnen, welche zumindest einmal nach Diagnosedatum zur Nachsorge erschienen sind, betrug im Mittel 58,8 Monate (SD=33,4 Monate).

5. Diskussion

Im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2014 wurden 217 Patientinnen mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Lübeck adjuvant mittels Brachytherapie behandelt. Die Behandlung erfolgte sowohl als alleiniges adjuvantes Therapiekonzept als auch im Rahmen einer multimodalen Kombinationsbehandlung mit perkutaner Bestrahlung und Chemotherapie.

Diese Arbeit beschränkt sich auf die Auswertung der 121 Patientinnen, welche im angegebenen Zeitraum einer alleinigen adjuvanten Bestrahlung mittels Brachytherapie zugeführt wurden. Die Daten wurden retrospektiv anhand der verfügbaren Patientenakten, der Auskunft der Patientinnen und weiterbehandelnden Fachärzte erhoben und ausgewertet.

Da es im eingeschlossenen Zeitraum an der Klinik für Strahlentherapie zu einer Änderung der verwendeten Strahlendosis gekommen ist, stellt die Auswertung dieses Einflusses auf die Nebenwirkungen einen maßgeblichen Schwerpunkt der Arbeit dar.

5.1. Diskussion der Methodik

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten. Die Dokumentation der Nebenwirkungen in den Follow-up Untersuchungen wurden von den behandelnden Ärzten handschriftlich mittels Freitext dokumentiert. Ein standardisierter Auswertungsbogen kam nicht zum Einsatz, ebenso wurde auf eine Quantifizierung des Schweregrads der Nebenwirkungen mittels Scores verzichtet. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden die Daten auf Grundlage der verfügbaren Dokumentation in eine einheitliche Form mittels der Common Terminology Criteria for adverse Events (CTCAE) überführt.

Die langfristigen Auswirkungen der Bestrahlung konnten nicht vollständig anhand der vorliegenden Nachsorgeunterlagen der Klinik für Strahlentherapie erhoben werden. Zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen wurde daher ein Fragebogen erstellt, der sich ebenfalls an den Common Terminology Criteria for

adverse Events orientiert. Auf diesem Wege war es möglich 36 der Patientinnen persönlich zu kontaktieren, bei 37 konnten die Daten durch den behandelnden Facharzt oder Hausarzt ermittelt werden. Die chronischen Nebenwirkungen der übrigen 48 Patientinnen, wurden ausschließlich anhand der Nachsorgeunterlagen der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Lübeck, erhoben.

Eine Verzerrung der Ergebnisse ergibt sich möglicherweise dadurch, dass 36 Patientinnen den standardisierten Fragebogen zur Erhebung der chronischen Nebenwirkungen selbstständig ausgefüllt haben. Trotz der spezifischen Erläuterungen der einzelnen Nebenwirkungen, kann dies, aufgrund fehlender medizinischer Fachkenntnisse, eine Fehlerquelle darstellen (siehe Anhang).

Da in diese Arbeit nur vollständige Datensätze eingeflossen sind, konnten nicht alle Patientinnen im Hinblick auf die entsprechenden Fragestellungen ausgewertet werden. Der Einfluss der Rektumdosen auf die Nebenwirkungen war nur bei 112 Patientinnen (92,6 %) möglich. Auch die Auswertung der urologischen Nebenwirkungen über die applizierte Blasendosis schloss lediglich 91 komplette Datensätze ein (75,2 %). Ursächlich hierfür waren zum einen Messsondendislokationen in Rektum und Blase, die zu nicht messbaren bzw. offensichtlichen Fehlmessungen führten und technische Probleme mit der Auswertungssoftware. Vereinzelt waren aufgrund von patientenspezifischen Faktoren, wie bestehende Urethralstenosen und Schmerzen, Messungen initial nicht möglich.

Bei Betrachtung der Rektumdosen ist zu berücksichtigen, dass nicht in jedem Fall die realen Maxima der Organdosen dargestellt sind. Die Rektumsonde verfügt über 5 hintereinander angeordnete Messkammern, welche aufgrund der unterschiedlichen Lage zur Strahlenquelle, verschiedene Messwerte registrieren. Die in dieser Arbeit herangezogenen Werte beziehen sich auf die höchsten gemessenen Dosen innerhalb der Messkammern und sind daher nicht als absolute Rektummaximaldosen zu verstehen. Da jedoch die relativen Unterschiede betrachtet und ausgewertet werden, lässt sich eine richtungsgebende Tendenz ableiten.

5.2. Diskussion der Ergebnisse des Patientenkollektivs

5.2.1. Diskussion des Erkrankungsalters

Das Alter der Patientinnen im ausgewerteten Patientenkollektiv betrug bei Diagnosestellung im Median 66 Jahre (SD = 9,18 Jahre). Die jüngste Patientin war 44 Jahre und die älteste 87 Jahre alt.

Im Median lag das Erkrankungsalter im betrachteten Zeitraum von 2006 bis 2014 in ganz Deutschland unverändert bei 69 Jahren (1). Demnach waren Patientinnen, die an der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Lübeck, behandelt wurden, im medianen Schnitt 3 Jahre jünger.

5.2.2. Diskussion der Risikofaktoren

Einen Risikofaktor für das Auftreten des östrogenabhängigen Endometriumkarzinoms (Typ 1) stellt insbesondere ein erhöhter Östrogeneinfluss dar. Zu den vermeidbaren Östrogenquellen zählt unter anderem Adipositas. Hintergrund ist die Umwandlung des Hormons Androstendion mittels Aromatase zu Estron (1,50).

Eine großangelegte Metaanalyse konnte zeigen, dass das Risiko an Gebärmutterkrebs zu erkranken mit Anstieg des BMI von 5 kg/m² signifikant zunimmt (51).

Im vorliegenden Patientenkollektiv bestand bei 33,4% der Patientinnen Adipositas vom Grad I oder höher (BMI > 30).

Weitere Risikofaktoren, die dem metabolischen Syndrom zugerechnet werden, sind Diabetes Mellitus Typ II und eine arterielle Hypertonie. Diabetes Mellitus stellt dabei einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung des Endometriumkarzinoms dar (52).

Arterielle Hypertonie alleine ist kein unabhängiger Faktor, erhöht jedoch bei gleichzeitigem Vorliegen einer Adipositas das Risiko zu erkranken (53).

Ein manifester Diabetes Mellitus wurde bei 19 der ausgewerteten Patientinnen (8,8%) dokumentiert. Arterielle Hypertonie ließ sich anamnestisch bei 66 Patientinnen (30,4%) eruieren.

5.3. Diskussion der Nebenwirkungen

5.3.1. Einfluss des Therapieschemas auf die Nebenwirkungen

Das Behandlungsschema der adjuvanten vaginalen Brachytherapie wurde im Juli 2010 an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums zu Lübeck von 3 x 7 Gy (GD: 21 Gy) auf 4 x 5 Gy (GD: 20 Gy) umgestellt. Die Einzeldosis reduzierte sich daher pro Fraktion um 2 Gy, bei gleichzeitiger Verringerung der Gesamtdosis um 1 Gy. Hintergrund war eine in der Literatur beschriebene mögliche Reduktion der Bestrahlungsdosis bei gleichwertigem Einfluss auf das vaginale Rezidiv und vergleichbarer oder niedrigerer Rate an strahlenbedingten Nebenwirkungen (47,48).

In der 1990 veröffentlichten prospektiven Studie von Sorbe et al. wurden 404 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I (IA u. IB) adjuvant mittels vaginaler Brachytherapie behandelt. Untersucht wurden 4 verschiedene Behandlungsschemata in HDR- Brachytherapie: 4 x 9.0 Gy (GD: 36 Gy), 5 x 6.0 Gy (GD: 30 Gy), 6 x 5.0 Gy (GD: 30 Gy) und 6 x 4.5 Gy (GD: 27 Gy), bezogen auf 10 mm von der Applikatoroberfläche. Als Strahlenquelle wurde Cobalt-60 genutzt. Dokumentiert wurden sowohl die akuten als auch die chronischen strahlenbedingten Nebenwirkungen bezogen auf Blase, Rektum und Vagina. Im Gesamtkollektiv wurden akute Blasen Nebenwirkungen bei 16,3 % und intestinale Nebenwirkungen bei 19,6 % der Patientinnen beschrieben. Chronische Blasen Nebenwirkungen traten bei 8,2 % und intestinale Nebenwirkungen bei 10,1% auf.

Sorbe et al. schlussfolgerten aus den Ergebnissen ihrer multivariaten Analyse, dass Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen am stärksten von der Einzeldosis abhängig sind, verglichen mit der Gesamtdosis, der Anzahl der Fraktionen oder dem Behandlungszeitraum.

Im untersuchten Patientenkollektiv traten akute urologische Nebenwirkungen (Dysurie, erhöhte Urinfrequenz, Harnwegsinfekte, radiogene-Zystitis) bei 37,2 % der Frauen und gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö) bei 11,6 % der Behandelten auf. Chronische urologische Nebenwirkungen (erhöhte Urinfrequenz, radiogene Zystitis) zeigten sich bei 14,9 % der Behandelten und chronische

intestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Obstipation, fäkale Inkontinenz) wurden bei 11,6 % der Patientinnen dokumentiert.

Die Werte der akuten urologischen Nebenwirkungen liegen im Vergleich zu denen von Sorbe et al. signifikant höher. Die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen traten relativ betrachtet seltener auf. Auch die chronischen urologischen Nebenwirkungen kamen bei den untersuchten Patientinnen häufiger vor, wohingegen die Häufigkeit der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen mit den Ergebnissen von Sorbe et al. vergleichbar ist.

Die Auswertung der einzelnen akuten Nebenwirkungen über 3 x 7 Gy und 4 x 5 Gy (Tabelle 17) zeigt, dass Diarrhö mit steigender Dosis nicht signifikant häufiger vorkommt. Eine akute Proktitis wurde nicht diagnostiziert. Ein signifikanter Unterschied lässt sich bei den urologischen Nebenwirkungen eruieren, wobei Dysurie in der Gruppe mit 5 Gy Einzeldosis von 12,8 % der Patientinnen angegeben wurde und in der Gruppe mit 7 Gy von 31,7 %. Harnwegsinfekte hingegen kamen hingegen signifikant häufiger in der Gruppe mit 5 Gy Einzeldosis (17,9 %) vor, verglichen mit einer Einzeldosis von 7 Gy (2,4 %). Die Häufigkeit der übrigen Nebenwirkungen und auch der Ausprägungsgrad unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Die chronischen Nebenwirkungen zeigen zwischen den Gruppen weder einen signifikanten Unterschied bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeiten noch wurde ein solcher Unterschied in ihrer Ausprägung nach CTCAE gefunden (Tabellen 20, 21).

Das gehäufte Auftreten von Nebenwirkungen bei steigender Einzeldosis kann bei Auswertung der vorliegenden Daten somit nicht auf das Ergebnis von Sorbe et al. übertragen werden. Lediglich Dysurie kam signifikant häufiger in der Gruppe mit 7 Gy Einzeldosis vor. Harnwegsinfekte hingegen wiesen eine inverse Abhängigkeit von der Einzeldosis auf, mit einem gehäuften Auftreten einer Einzeldosis von 5 Gy. Anzumerken ist jedoch, dass in der Studie von Sorbe et al. aus dem Jahr 1990, die Abhängigkeit der Nebenwirkungen hauptsächlich im Bereich großer Unterschiede der Einzeldosis signifikant ist. So wurden chronische Nebenwirkungen bei einer Dosis von 6 x 5 Gy (GD: 30 Gy) in 24,4 % ermittelt. In der Gruppe mit 5 x 6 Gy (GD: 30 Gy) wiederum waren mit 16,7 %, trotz steigender Einzeldosis, weniger

Nebenwirkungen vorhanden. Bei einer Einzeldosis von 9 Gy (GD: 36) zeigten 87,5 % chronische Nebenwirkungen (54).

Eine weitere potenzielle Ursache für die deutliche Diskrepanz der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu denen von Sorbe et al. ist möglicherweise der Ursprung der Symptome. Dysurie beispielweise kann nicht nur durch die Bestrahlung oder einen Harnwegsinfekt entstehen, sondern auch durch das Einlegen der Blasensonde bedingt sein. Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten von Harnwegsinfekten bei Bestrahlung mit 4 x 5 Gy kann sich durch die häufigere Manipulation im Genitalbereich ergeben, welches eine potenzielle Eintrittspforte für Erreger darstellt. Mögliche Ursachen für Diarrhö oder Obstipation sind auch akute Gastroenteritiden oder Ernährungsgewohnheiten bzw. -umstellungen. Anzumerken ist, dass eine Messung der Strahlendosis im Rektum kein sicheres Verfahren zur Detektion einer Colitis mit Diarrhö oder Obstipation darstellt, da ebenfalls weiter oral liegende Darmabschnitte an der Entstehung von Diarrhöen und Obstipationen beteiligt sind, welche durch eine alleinige Messung der Strahlendosis im Rektum nicht ausreichend beurteilt werden können (55,56). Vaginale Trockenheit kann als Nebenwirkung der Hysterektomie auftreten und kommt des Weiteren häufig bei Frauen in der Postmenopause vor (16). Diese eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (57).

In einer anderen von Sorbe et al. durchgeführten Studie aus dem Jahr 2005 wurden insgesamt 290 Patientinnen mit low-risk Endometriumkarzinom (Stadium IA u. IB) adjuvant mittels vaginaler Brachytherapie behandelt. Das Behandlungsregime umfasste 6 Fraktionen zu je 2,5 Gy (GD: 15 Gy) oder 5 Gy Einzeldosis (GD: 30 Gy) in 5 mm Gewebetiefe über 8 Tage. Als HDR-Afterloadingquelle wurde Iridium-192 genutzt. 144 Frauen erhielten die Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 2,5 Gy und 146 Patientinnen wurden mit einer Einzeldosis von 5,0 Gy bestrahlt. Neben dem lokoregionären und vaginalen Rezidiv wurden auch die akuten und chronischen strahlenbedingten Nebenwirkungen untersucht. In den meisten Fällen zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied zwischen gastrointestinalen, urologischen oder vaginalen Nebenwirkungen im Verlauf der Nachbeobachtung über 5 Jahre. Auch in dieser Arbeit wurde erneut betont, dass

die Nebenwirkungen trotz unterschiedlicher Gesamtdosen am ehesten von der Einzeldosis abhängig sind (58).

Die vergleichbare Anzahl an Nebenwirkungen bei geringen Unterschieden in der Einzeldosis, wie in dieser Arbeit von Sorbe et al., decken sich weitestgehend mit den Auswertungen des vorliegenden Patientenkollektivs (Tabellen 17, 20).

Ein weiterer Faktor für die Entstehung strahlenbedingter Nebenwirkungen ist, neben den Einzel- und Gesamtdosen, auch die wirkende Dosis an den Risikoorganen Rektum und Blase. Sie unterscheidet sich je nachdem, ob die Einzeldosis auf die Applikatoroberfläche, oder in einer bestimmten Gewebetiefe appliziert wird (59,60)

In der Arbeit von Onsrud et al. wurden 117 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO Stadium I-II adjuvant mittels HDR-BT mit einer Dosis von 4 x 5,5 Gy behandelt. Die Einzeldosis wurde entweder in 3 mm, 4 mm oder 5 mm Gewebetiefe appliziert, abhängig von der klinischen Einschätzung der vaginalen Schleimhautdicke. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Häufigkeit der chronischen Nebenwirkungen der Blase durch eine individuelle Anpassung der Dositiefe signifikant verringert werden kann. Der gleiche Effekt konnte zumindest tendenziell auch für die rektalen Nebenwirkungen gezeigt werden, allerdings waren die Fallzahlen zu gering, um von einer statistischen Signifikanz ausgehen zu können. Für die akuten Nebenwirkungen, wie auch für das Auftreten eines vaginalen Rezidivs, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den gewählten Gewebetiefen (59).

An der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Lübeck wurde zur Reduktion der Rektum- und Blasendosen eine Anpassung der wirkenden Dosis an den Risikorganen vorgenommen. Abhängig vom Abstand zwischen der Applikatoroberfläche und der Rektumsonde auf den präinterventionell angefertigten lateralen Röntgenbildern und der in-vivo gemessenen Rektumdosis in der ersten und eventuell zweiten Fraktion wurde entschieden, ob die Einzeldosis in der nächsten Fraktion auf 5 mm Gewebetiefe oder auf die Applikatoroberfläche appliziert werden sollte. Bei Applikation in 5 mm Gewebetiefe führte eine erhöhte Rektumeinzeldosis dazu, dass in der nächsten Fraktion eine Dosierung auf die

Applikatoroberfläche stattfand. Bei Verwendung des Therapieschemas mit einer Dosis von 4 x 5 Gy, wurde der Applikationsort im Mittel bei Werten ab 2,61 Gy (SD: 0,79 Gy) gewechselt, bei Bestrahlung mit 3 x 7 Gy ab Rektumeinzeldosen von 5,52 Gy (SD: 0,88 Gy). Dies führte konsekutiv zu einer geringeren Rektumdosis in der nächsten Fraktion (Tabelle 23).

In der Arbeit von Sorbe et al. aus dem Jahr 1990 wurde die Dosis stets in 10 mm Gewebetiefe und in der Studie aus dem Jahr 2005 in 5 mm Gewebetiefe appliziert. Eine weitere Erklärung für den nicht signifikanten Unterschied der Nebenwirkungshäufigkeit und -ausprägung zwischen den beiden Gruppen im vorliegenden Patientenkollektiv ergibt sich, neben der wie beschrieben niedrigen Dosis und des geringen Dosisunterschieds, möglicherweise auch durch die interfraktionelle Anpassung der Referenzisodose bezogen auf die Applikatoroberfläche. Zur Beurteilung dieses Zusammenhangs wird der Einfluss der mittleren Rektum- und Blasendosen auf die Nebenwirkungen dargestellt.

5.3.2. Einfluss der Rektumdosen auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen

Kim et al. untersuchten den Einfluss der Parameter aus dem Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) im Rahmen der Bestrahlungsplanung und des ICRU Rektumpunkts auf die rektalen chronischen Nebenwirkungen bei Patientinnen, die mittels intrakavitärer HDR-Brachytherapie adjuvant im Rahmen eines Zervixkarzinoms behandelt wurden.

Sie konnten zeigen, dass neben den DVH Parametern auch die Dosis am ICRU Rektumpunkt zur Vorhersage der chronischen rektalen Nebenwirkungen geeignet ist. Eine höhere Dosis war zudem mit einer stärkeren Ausprägung der Symptomatik nach CTCAE 3.0 vergesellschaftet (60).

Die ausgewerteten Patientinnen der vorliegenden Arbeit, welche mit brachytherapeutischen Einzeldosis von 7,0 Gy (GD: 21 Gy) behandelt wurden, hatten im Mittel eine um 1,54 Gy höhere Rektumgesamtdosis als Patientinnen, die mit 5 Gy Einzeldosis (GD: 20 Gy) bestrahlt wurden. Die Rektumeinzeldosis war im Mittel um 1,38 Gy höher.

Bei der Auswertung der akuten Diarrhö zeigt sich das Maximum im Bereich einer mittleren Rektumgesamtdosis von 12,51 – 13,0 Gy und bezogen auf die mittlere Rektumeinzeldosis im Bereich von 3,01 – 3,50 Gy (Tabellen 24, 25). Die vorliegenden Daten zeigen keine signifikante Zunahme der Diarrhö mit steigender Dosis. Die Ausprägung der Diarrhö nach CTCAE nimmt tendenziell mit steigender Dosis zu (Abbildung 4).

Die chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen Diarrhö, Obstipation und fäkale Inkontinenz haben ihr Maximum im Bereich einer mittleren Rektumgesamtdosis von 12,01 – 12,50 Gy und mittleren Rektumeinzeldosen von 3,01-3.50 Gy. Inkontinenz hat zudem ein zweites Maximum bei Dosen unterhalb von 9,50 Gy und kommt am häufigsten bei mittleren Rektumeinzeldosen von >4,01 Gy vor (Tabellen 26, 27). Auch hier lässt sich kein kontinuierlicher Anstieg der Nebenwirkungshäufigkeiten mit zunehmender Dosis erkennen. Die Nebenwirkungen sind, wie auch bei der akuten Diarrhö, mit steigender Dosis tendenziell stärker ausgeprägt.

Die Ergebnisse aus dem vorliegenden Kollektiv lassen sich teilweise auf die Ergebnisse von Kim et al. übertragen. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen zeigt in der vorliegenden Arbeit keine Abhängigkeit von der gemessenen Rektumdosis, allerdings sind die Nebenwirkungen bei höheren Rektumdosen tendenziell stärker ausgeprägt. Die Ausprägungen der Nebenwirkungen waren lediglich leicht oder moderat. Anzumerken ist weiterhin, dass die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahlen limitiert ist und sich die Ergebnisse von Kim et al. auf die Untersuchung bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen beschränkt.

Entscheidend für das Ausmaß der Rektumdosis ist neben der Höhe der applizierten Dosis auch die Tiefe der Referenzisodose bezogen auf die Applikatoroberfläche. Der direkte Vergleich der mittleren Rektumdosen ergibt in der Gruppe mit 4 x 5 Gy die niedrigsten Werte, wenn es interfraktionell zu einem Wechsel des Applikationsorts gekommen war. Bei Verwendung des Dosisschemas 3 x 7 Gy hingegen sind die Werte bei Anpassung des Applikationsorts am höchsten, wobei der Unterschied zu Applikation in 5 mm Gewebetiefe gering ist (Tabelle 22).

Die beschriebene interfraktionelle Anpassung der Dosistiefe führt konsekutiv zu einer verringerten Strahlenbelastung des Rektums (Tabelle 23).

In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings keine signifikante Abhängigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen von der Rektumdosis gezeigt werden. Inwieweit die Reduktion der Rektumdosis daher bei den jeweiligen Patientinnen die Entwicklung von Nebenwirkungen beeinflusst, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht definitiv beantworten.

5.3.3. Einfluss der Blasendosen auf die urologischen Nebenwirkungen

Sapienza et al. untersuchten in ihrer Arbeit den Stellenwert der Blasendosis auf die akuten urologischen Nebenwirkungen der HDR-Brachytherapie in der adjuvanten Behandlung des Endometriumkarzinoms. Die retrospektive Arbeit schloss 126 Patientinnen mit intermediate-risk Endometriumkarzinomen (FIGO IA, IB, II) ein, welche mit einer Gesamtdosis von 24 Gy (4 x 6 Gy) behandelt wurden.

Untersucht wurde die errechnete Dosis am ICRU Blasenpunkt, entsprechend den ICRU 38 Richtlinien. Sie konnten für ihr Patientenkollektiv zeigen, dass keine Korrelation der Dosis am ICRU Blasenpunkt mit den akuten urologischen Nebenwirkungen besteht (57).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich im Mittel eine um 0,73 Gy höhere Blasengesamtdosis bei einer Dosis von 3 x 7 Gy als bei 4 x 5 Gy. Die Blaseneinzeldosis ist im Mittel 0,84 Gy höher.

Das Maximum der akuten urologischen Nebenwirkungen wurde bei einer mittleren Blasengesamtdosis von 8,26 – 9,00 Gy beobachtet. Ein signifikant kontinuierlicher Anstieg der Nebenwirkungen mit steigender Dosis ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich (Tabelle 30).

Bei den Blaseneinzeldosen ist ein kontinuierlicher Anstieg der relativen Häufigkeit der Dysurie mit steigender Dosis bis 3,00 Gy zu erkennen. Die Abhängigkeit der Dysurie von der Blaseneinzeldosis ist als statistisch signifikant zu bewerten ($p=.045$) (Tabelle 31).

Auch die Entwicklung von Harnwegsinfekten ist signifikant von der Blaseneinzeldosis abhängig ($p=.046$), wobei Nebenwirkungen maximal bis zu einer

Dosis von 2,40 Gy auftraten (Tabelle 31). Zu beachten ist jedoch, dass in der Auswertung lediglich 4 Patientinnen berücksichtigt wurden.

Tendenziell kamen leichte Ausprägungen der Dysurie eher bei höheren Blasengesamtdosen vor, moderate Beschwerden im Median eher bei niedrigeren Dosen. Aufgrund der großen Diskrepanz der Fallzahlen ist eine allgemeine Aussage jedoch nicht möglich. Die Erhöhung der Urinfrequenz war unabhängig von der genutzten Dosis immer leicht ausgeprägt (CTCAE 1) und Harnwegsinfekte stets behandlungsbedürftig (CTCAE 2). Es wurde eine leicht ausgeprägte radiogene Zystitis diagnostiziert (CTCAE 1).

Weder chronische Erhöhungen der Urinfrequenz noch radiogene Zystitiden zeigten in ihrem Auftreten eine signifikante Abhängigkeit von der Blasengesamt- oder Blaseneinzeldosis (Tabellen 32, 33). Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht in einem signifikanten Ausmaß von der Blasendosis abhängig.

Die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs decken sich für die akuten urologischen Nebenwirkungen zum Teil mit den Beobachtungen von Sapienza et al. Akute Dysurie und Harnwegsinfekte zeigten zwar in der logistischen Regressionsanalyse eine signifikante Abhängigkeit von der Blaseneinzeldosis, erhöhte Urinfrequenz hingegen nicht. Eine Abhängigkeit von der Blasengesamtdosis bestand für die akuten Nebenwirkungen nicht, ebenso sind die chronischen Nebenwirkungen nicht von den Blasendosen abhängig. Erneut sei hier auf die geringen Fallzahlen, insbesondere bei Betrachtung der chronischen urologischen Nebenwirkungen, hingewiesen.

Patientinnen, bei denen es zu einer Anpassung der Dositiefe gekommen war, zeigten im Mittel die größte Verringerung der Blaseneinzeldosis zwischen den Fraktionen (Tabelle 29). Die Blasendosen waren bei beiden Therapieschemata im mittleren Bereich, zwischen Applikation in 5 mm Gewebetiefe und Applikation auf die Applikatoroberfläche, einzuordnen. Zwar konnte für dysurische Beschwerden und Harnwegsinfekte eine Abhängigkeit von der Blaseneinzeldosis gezeigt werden, allerdings nahmen die Nebenwirkungshäufigkeiten nur bis zu einem bestimmten Dosisbereich kontinuierlich zu. Insbesondere Harnwegsinfekte traten nur bis zu

einer Blaseneinzeldosis von 2,40 Gy auf. Des Weiteren konnte weder für die akut erhöhte Urinfrequenz noch für die chronischen Nebenwirkungen eine Abhängigkeit von der Blasendosis gezeigt werden. Die Konsequenzen, die sich durch die konsekutive Reduktion der Blasendosis auf die urologischen Nebenwirkungen ergeben, können auf Basis der vorliegenden Daten daher nicht abschließend geklärt werden.

5.4. Diskussion der Nachsorge

Nout et al. untersuchten in der PORTEC-2 Studie die Effektivität der alleinigen adjuvanten vaginalen Brachytherapie gegenüber der perkutanen Bestrahlung bei high-intermediate risk Endometriumkarzinomen. Der primäre Endpunkt war das vaginale Rezidiv, wobei auch die strahlenbedingten Nebenwirkungen der beiden Methoden miteinander verglichen wurden. 427 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im FIGO Stadium IC (G1-G2), Stadium IB G3 und Stadium IIA (Ohne G3 und >50% Myometriumbefall) wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 214 mit EBRT (GD: 46 Gy in 23 Fraktionen) und 213 mit VBT (GD: 21 Gy in 3 Fraktionen in HDR-BT, oder 30 Gy Low-Dose BT) behandelt wurden. Das mediane Follow-up betrug 45 Monate (61).

Drei der 213 Patientinnen (1,8 %), welche mit alleiniger VBT behandelt wurden, entwickelten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums ein vaginales Rezidiv. Im Vergleich waren 4 Patientinnen mit EBRT (1,6 %) der Frauen betroffen.

Sechzehn Patientinnen (8,3 %) im Behandlungsarm mit Vaginaler Brachytherapie und 13 Frauen (5,7 %) mit EBRT entwickelten im Verlauf Fernmetastasen (61).

In der Arbeit von Sorbe et al. wurden 290 Patientinnen mit low-risk Endometriumkarzinomen (FIGO 1998 IA, IB G 1-2) mit alleiniger VBT in HDR-BT behandelt. Die Gesamtdosis betrug entweder 15 Gy (ED: 2,5 Gy) oder 30 Gy (ED: 5 Gy). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 64 Monate. Es kam in einem Fall zu einem vaginalen Rezidiv (0,7 %). Keine der Frauen wies Fernmetastasen auf (58).

In der vorliegenden Arbeit ist die neue FIGO Klassifikation aus dem Jahr 2010 zu berücksichtigen (Tabelle 2). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate.

Eine der 121 Patientinnen (0,83 %) entwickelte in der Zeit ein vaginales Rezidiv. Sie wurde zum Erstdiagnosezeitpunkt dem FIGO Stadium IA G1 zugeordnet und mit 4 x 5 Gy (GD: 20 Gy) behandelt. Fernmetastasen wurden bei 4 Frauen (3,3 %) dokumentiert.

Die Rate an vaginalen Rezidiven liegt somit ähnlich niedrig wie bei Nout et al. und ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Sorbe et al. Die Fernmetastasierung ist relativ betrachtet niedriger einzuordnen als bei im Rahmen der PORTEC-2 Studie, liegt jedoch höher als bei Sorbe et al..

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren, zeigt sich für das vaginale Rezidiv ein ähnlicher Wert. Lokalrezidive treten, trotz unterschiedlicher Therapieschemata, stets im einstelligen Prozentbereich auf (Tabelle 36).

Tabelle 36: Postoperative Brachytherapie des Endometriumkarzinoms; Fraktionierung und Dosierung (Quelle:(39), modifiziert)

Autor	Jahr	Gesamtdosis	Fraktionen	Vaginale Kontrolle (%)	Signifikante NW (%)	Patientinnen (n)
Klotzer	1997	40	4	98	0–12,6	57
Hansgen	1999	30	4	98	1,6	294
Nori	1994	21	3	99	9	147
Kuzera	2001	17	2	95	0	354
Herbolsheimer	1997	14,5	3	99	0	141

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung der beiden Behandlungsschemata der adjuvanten Brachytherapie des Endometriumkarzinoms, welche an der Universität zu Lübeck von 2006 bis einschließlich 2014, zum Einsatz kamen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Auswertung der relevanten Nebenwirkungen, insbesondere in Hinblick auf eine mögliche Reduzierung der Strahlenfolgen, durch Auswahl eines entsprechenden Dosisschemas.

Die Auswertung der Daten erfolgte auf Grundlage der Patientenakten aus der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck. Zur Erhebung der chronischen Nebenwirkungen wurde des Weiteren ein standardisierter Fragebogen erstellt, der an die Patientinnen und weiterbehandelnde Ärzten versandt wurde. Es flossen die Daten von 121 Patientinnen ein, welche eine alleinige vaginale Brachytherapie erhielten und eine dokumentierte Nachsorge von über 90 Tagen aufweisen konnten.

Akute Strahlenfolgen traten bei einer Dosis von 4 x 5 Gy in 56,4 % und bei 3 x 7 Gy in 61,0 % der Fälle auf. Bei 30,8 % der Patientinnen, mit einer Dosis von 4 x 5 Gy, wurden chronische Nebenwirkungen dokumentiert, bei einer Dosis von 3 x 7 Gy waren 36,6 % betroffen. Relativ betrachtet scheint es bei höherer Dosis zu einer Zunahme der Nebenwirkungen zu kommen, allerdings ist der Unterschied zwischen den Gruppen als nicht signifikant zu bewerten.

Die Differenzierung der akuten Nebenwirkungen zeigt ein signifikant häufigeres Auftreten von Dysurie in der Gruppe mit einer Einzeldosis von 7 Gy und von Harnwegsinfekten in der Gruppe mit 5 Gy Einzeldosis.

Es besteht kein Zusammenhang der Nebenwirkungen nach CTCAE zur verwendeten Dosis.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Wechsel des Therapieschemas von 3 x 7 Gy auf 4 x 5 Gy konsekutiv zu einer relativen Reduktion der akuten und chronischen Nebenwirkungen führt. Eine statistische Signifikanz hat allerdings nur das seltenere Auftreten von dysurischen Beschwerden bei den Patientinnen. Harnwegsinfekte hingegen treten vermehrt bei einer Einzeldosis von 5 Gy auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist ein potenziell erhöhtes Infektionsrisiko, welches sich durch die häufigere Manipulation des Urogenitaltraktes, aufgrund der höheren

Anzahl an Fraktionen ergibt. Zu beachten ist bei diesen beiden unspezifischen urologischen Nebenwirkungen weiterhin eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch anderweitige Ursprünge der Symptome.

Patientinnen, welche mit einer Dosis von 3 x 7 Gy behandelt wurden, hatten im Mittel eine um 1,54 Gy höhere Rektumgesamtdosis, als Patientinnen, die mit 4 x 5 Gy bestrahlt wurden. Die Rektumeinzeldosis war mit Mittel 1,38 Gy höher. Es zeigt sich keine Zunahme der akuten oder chronischen Strahlenfolgen mit ansteigender Dosis. Der Ausprägungsgrad nach CTCAE nahm jedoch tendenziell mit steigender Dosis zu, wobei aufgrund der geringen Fallzahlen die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Bei einer Dosis von 3 x 7 Gy wurde eine im Mittel um 0,73 Gy höhere Blasengesamtdosis als bei Bestrahlung mit 4 x 5 Gy festgestellt. Die Blaseneinzeldosis war im Mittel um 0,84 Gy höher. Das Auftreten von Dysurie und Harnwegsinfekten zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der mittleren Blaseneinzeldosis. Die Zunahme der Nebenwirkungshäufigkeit war allerdings nur bis zu einer gewissen Dosis kontinuierlich und nahm bei weiterem Dosisanstieg ab. Im Median waren Frauen bei höheren Blasengesamtdosen von einer geringer ausgeprägten Dysurie betroffen, allerdings sind die Fallzahlen zu gering, um von einer statistischen Relevanz ausgehen zu können.

Der interfraktionelle Wechsel der Dosistiefe, von 5 mm Gewebetiefe auf die Applikatoroberfläche, hatte zum Ziel die Dosis an den Risikoorganen zu reduzieren. Dies konnte anhand der Messerwerte sowohl für die Rektum- als auch Blasendosen bestätigt werden. Da in dieser Arbeit jedoch die Nebenwirkungen an den Risikoorganen zum größten Teil nicht von den entsprechenden Organdosen abhängig waren, kann der Einfluss dieser Modifizierung auf die Nebenwirkungen nicht abschließend geklärt werden und sollte im Rahmen von prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Im Rahmen des Follow-ups war eine Patientin von einem vaginalen Rezidiv betroffen. Diese niedrige Rate an Lokalrezidiven deckt sich mit den Ergebnissen aus Arbeiten anderer Autoren.

7. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2017:84–7.
2. The GEKID Cancer Survival Working Group, Chen T, Jansen L, Gondos A, Rensing M, Holleczer B, u. a. Survival of endometrial cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *BMC Cancer* [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 19. Februar 2018];12(1). Verfügbar unter: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-128>
3. Fuller AF, Seiden MV, Young RH. Uterine cancer (Atlas of clinical oncology). Hamilton, Ont. ; London: B.C. Decker; 2004:144.
4. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Herausgeber. Die Gynäkologie. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2013: 413–435.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. August 2005;366(9484):491–505.
6. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, u. a. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. November 1992;167(5):1317–25.
7. Emons G. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer*. 1. Dezember 2000;7(4):227–42.
8. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic Syndrome and Risk of Endometrial Cancer in the United States: A Study in the SEER-Medicare Linked Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1. Januar 2015;24(1):261–7.
9. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, u. a. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 21. Januar 1989;298(6667):147–51.
10. Vasen H, Watson P, Mecklin J, Lynch H. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. *Gastroenterology*. Juni 1999;116(6):1453–6.
11. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 *. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 6. April 1994;86(7):527–37.
12. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, u. a. Impact of Raloxifene or Tamoxifen Use on Endometrial Cancer Risk: A

Population-Based Case-Control Study. *J Clin Oncol*. September 2008;26(25):4151–9.

13. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Seward S, Ali-Fehmi R, Morris RT, u. a. Radiation-Associated Endometrial Cancer: *Obstet Gynecol*. Februar 2009;113(2, Part 1):319–25.
14. Yang HP, Wentzensen N, Trabert B, Gierach GL, Felix AS, Gunter MJ, u. a. Endometrial Cancer Risk Factors by 2 Main Histologic Subtypes. *Am J Epidemiol*. 15. Januar 2013;177(2):142–51.
15. Horn L-C, Beckmann MW, Beller A, Schmidt D, Ulrich U, Hantschmann P, u. a. Änderungen der TNM-Klassifikation gynäkologischer Tumoren. *Pathol*. September 2010;31(5):367–73.
16. Petru E, Herausgeber. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2014:39–54.
17. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, u. a. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1. September 2011;22(Supplement 6):35–9.
18. Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012:131–165.
19. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P: *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV*. Lyon, France: IARC Press: 2003. 250pp. ISBN 92 832 2412 4. *Breast Cancer Res*. Juni 2004;6(3):221–32.
20. Löning T, Riethdorf L, Doerr W, Uehlinger E, Seifert G, Löning T. *Pathologie des Uterus, der Vagina und Vulva: mit 65 Tabellen*. Berlin: Springer; 2001: 561–563.
21. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of Risk Factors and survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci [Internet]*. 31. Dezember 2016 [zitiert 19. Februar 2018];32(4). Verfügbar unter: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/9265>
22. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, u. a. The Outcome of Stage I–II Clinically and Surgically Staged Papillary Serous and Clear Cell Endometrial Cancers When Compared with Endometrioid Carcinoma. *Gynecol Oncol*. April 2000;77(1):55–65.
23. Musa F, Huang M, Adams B, Pirog E, Holcomb K. Mucinous histology is a risk factor for nodal metastases in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Juni 2012;125(3):541–5.

24. Dietel M, Klöppel G, Remmele W, Herausgeber. Mamma, weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. 3., Neubearb. Aufl. Berlin: Springer; 2013:329–332.
25. Friedrich M FR, Tauchert S. Manual Gynäkologische Onkologie. New York: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005:55–66.
26. Langer RD, Pierce JJ, O’Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabal JF, u. a. Transvaginal Ultrasonography Compared with Endometrial Biopsy for the Detection of Endometrial Disease. *N Engl J Med.* 18. Dezember 1997;337(25):1792–8.
27. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust.* 16. Juni 2003;178(12):657–9.
28. Schmidt-Matthiesen H, Huober J, Schmidt-Matthiesen-Bastert-Wallwiener, Herausgeber. Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf der Basis der AGO-Leitlinien ; mit der CD-ROM „Therapie gynäkologischer Malignome. Therapieschemata und Studienprotokolle“ ; mit 61 Tabellen. 7., neu bearb. und erw. Aufl., 1. unveränd. Nachdr. Stuttgart: Schattauer; 2003:187–189.
29. Ates S, Sevket O, Sudolmus S, Ozel A, Molla T, Dane B, u. a. The value of transvaginal sonography in detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with or without bleeding. *Minerva Ginecol.* August 2014;66(4):335–40.
30. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe (Duale Reihe): mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online ; + campus.thieme.de. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013:245–249.
31. Ulrich U, Herausgeber. Gynäkologische Onkologie: ein Kompendium für die Klinik ; [63 Tabellen]. Berlin Boston: De Gruyter; 2013:113–138.
32. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer: Progress and Controversies. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet].* 29. August 2011 [zitiert 3. März 2018]; Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0571>
33. Schneider A, Marnitz S. Endometriumkarzinom. In: *Chirurgische Onkologie.* Springer; 2008:431–440.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL,. 2018;232.
35. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [Internet]. [zitiert 24. Februar 2018]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034l_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf

36. Stöver I, Feyer P. Praxismanual Strahlentherapie: mit 145 Tabellen. Berlin: Springer; 2010:222–228.
37. Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Oktober 2000;48(3):779–90.
38. Bethesda M. ICRU Report No. 38 Dose Specification for Intracavitary Therapy in Gynecology. 1985.
39. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J, Herausgeber. Strahlentherapie: mit 298 Tabellen. 2., überarb. Aufl. Berlin: Springer-Medizin; 2013:778–783.
40. Hehr T, Classen J, Weidner N, Bamberg M. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms. 2003;(11).
41. Marnitz S, Köhler C. Die Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie der Malignome des Corpus uteri. September 2009;(15):885–92.
42. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, u. a. 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 Lond Engl.* 22. April 2000;355(9213):1404–11.
43. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, u. a. 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.* März 2004;92(3):744–51.
44. Eichbaum M. Adjuvante Chemotherapie des Endometriumkarzinoms [Internet]. AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V; 2017 [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/ppt/Votr%C3%A4ge_06.04.17/7_Adjuvante_Chemotherapie.pdf
45. Martin-Hirsch PP, Jarvis GG, Kitchener HC, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001040>
46. Kauczor H-U. Imaging of complications and toxicity following tumor therapy. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2015:215–230.
47. Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):417–425.

48. Small Jr. W, Beriwal S, Demanes JD. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy [Internet]. 2012 [zitiert 18. Februar 2018]. Verfügbar unter: https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/Guidelines_Hysterectomy.pdf
49. PTW-Freiburg. Gebrauchsanweisung Halbleitersonden T9111, T9112, T9113. 2015:17-18.
50. Zhao H, Zhou L, Shanguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):19-33.
51. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. Februar 2008;371(9612):569–78.
52. Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1. Februar 2000;11(2):185–92.
53. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 1. Juli 2007;50(7):1365–74.
54. Sorbe BG, Smeds A-C. Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18(2):305–314.
55. Classen M, Axon ATR, Herausgeber. *Gastroenterologische Endoskopie: das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Thieme; 2004:584–585.
56. Messmann H, Andus T, Baum K, Herausgeber. *Klinische Gastroenterologie: das Buch für Fort- und Weiterbildung ; plus DVD mit über 1400 Befunden ; 312 Tabellen ; [inklusive DVD]*. Stuttgart: Thieme; 2012:393–394.
57. Sapienza LG, Aiza A, Gomes MJL, Chen MJ, Pellizzon AC de A, Mansur DB, u. a. Bladder (ICRU) dose point does not predict urinary acute toxicity in adjuvant isolated vaginal vault high-dose-rate brachytherapy for intermediate-risk endometrial cancer. *J Contemp Brachytherapy*. Oktober 2015;7(5):357–62.
58. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: A randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol*. August 2005;62(5):1385–9.
59. Onsrud M, Strickert T, Marthinsen ABL. Late reactions after postoperative high-dose-rate intravaginal brachytherapy for endometrial cancer: A

comparison of standardized and individualized target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(3):749–755.

60. Kim Y, Kim Y-J, Kim J-Y, Lim YK, Jeong C, Jeong J, u. a. Toxicities and dose–volume histogram parameters of MRI-based brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy.* Januar 2017;16(1):116–25.
61. Nout RA, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, u. a. 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. *The Lancet.* 2010;375(9717):816–823.

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rektum- und Blasenpunkte nach ICRU. Quelle: (38), modifiziert.....	8
Abbildung 2: Seitansicht präinterventionelles Röntgen, links vor (V) und rechts nach (N) Lagekorrektur des Applikators mit konsekutiver Verringerung der applizierten Rektumdosis (Quelle: Aus der Klinik für Strahlentherapie des UKSH Lübeck, modifiziert)	14
Abbildung 3: Rektumsonde T9112 (Maße in mm), Quelle: (48)	15
Abbildung 4: Blasensonde T9113 (Maße in mm), Quelle: (48).....	15
Abbildung 5: Lebensalter bei Diagnosestellung	17
Abbildung 6: Body-Mass-Index der Patientinnen in Kategorien bei der Erstuntersuchung (fehlend: n=28)	18
Abbildung 7: Ausprägung der akuten Diarrhö bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis.....	36
Abbildung 8: Ausprägung der Dysurie bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis	43

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- und FIGO-Klassifikation, 6. Auflage, 2002 (Quelle: (17), modifiziert).....	2
Tabelle 2: TNM- und FIGO-Klassifikation, 7. Auflage, 2010 (Quelle: (14), modifiziert).....	3
Tabelle 3: WHO (World Health Organization) Grading endometrioider Adenokarzinome (Quelle: (19), modifiziert)	3
Tabelle 4: Akute und chronische Nebenwirkungen der Radiotherapie beim Endometriumkarzinom (Quelle: (35), modifiziert)	10
Tabelle 5: Verteilung der T-Stadien.....	20
Tabelle 6: Verteilung der N-Stadien	20
Tabelle 7: FIGO Stadien und Grading	21
Tabelle 8: Verteilung des Operationszugangs.....	22
Tabelle 9: Ausmaß der Lymphonodektomie.....	22
Tabelle 10: Ort der Dosierung bezogen auf die applizierte Einzeldosis	23
Tabelle 11: Schweregrad der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0.....	24
Tabelle 12: Schweregrad der akuten urologischen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0	24
Tabelle 13: Schweregrad der akuten vaginalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0	25
Tabelle 14: Schweregrad der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0	26
Tabelle 15: Schweregrad der chronischen urologischen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0	26
Tabelle 16: Schweregrad der chronischen vaginalen Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.0	27
Tabelle 17: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit des verwendeten Therapieschemas	28
Tabelle 18: Schweregrad der akuten Diarrhö nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema	29
Tabelle 19: Schweregrad der akuten Dysurie nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema	30

Tabelle 20: Häufigkeit der chronischen Nebenwirkungen bezogen auf das verwendete Therapieschema	30
Tabelle 21: Schweregrad der chronischen vaginalen Trockenheit nach CTCAE bezogen auf das verwendete Therapieschema	31
Tabelle 22: Mittlere Rektumdosen bezogen auf den Applikationsort der Bestrahlung	32
Tabelle 23: Differenz der Rektumeinzeldosen zwischen den Fraktionen bezogen auf den Applikationsort der Referenzisodose	33
Tabelle 24: Häufigkeiten der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis	34
Tabelle 25: Häufigkeiten der akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumeinzeldosis	35
Tabelle 26: Häufigkeiten der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumgesamtdosis	37
Tabelle 27: Häufigkeiten der chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Rektumeinzeldosis	38
Tabelle 28: Mittlere Blasengesamt- und Blaseneinzeldosen bezogen auf den Applikationsort	40
Tabelle 29: Differenz der Blaseneinzeldosen zwischen den Fraktionen bezogen auf den Applikationsort der Referenzisodose	40
Tabelle 30: Häufigkeiten der akuten urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis	41
Tabelle 31: Häufigkeiten der akuten urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blaseneinzeldosis	42
Tabelle 32: Häufigkeiten der chronischen urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blasengesamtdosis	44
Tabelle 33: Häufigkeiten der chronischen urologischen Nebenwirkungen bezogen auf die mittlere Blaseneinzeldosis	45
Tabelle 34: Auftreten von Metastasen nach Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms	46
Tabelle 35: Verstorbene Patientinnen im Nachbeobachtungszeitraums	46
Tabelle 36: Postoperative Brachytherapie des Endometriumkarzinoms; Fraktionierung und Dosierung (Quelle:(36), modifiziert)	59

Tabelle 37: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung akuter Diarrhö.....	72
Tabelle 38: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung chronischer Diarrhö	72
Tabelle 39: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung chronischer Obstipation	72
Tabelle 40: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung fäkaler Inkontinenz	73
Tabelle 41: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung akuter Dysurie	73
Tabelle 42: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung akut erhöhter Harnfrequenz.....	73
Tabelle 43: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung eines akuten Harnwegsinfekts.....	74
Tabelle 44: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung chronisch erhöhter Urinfrequenz.....	74

8.3. Tabellen

Tabelle 37: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung akuter Diarrhö

Rektumdosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Rektumgesamt-dosis	-,054	,281	1	,848	,948	,546	1,644
Mittlere Rektumeinzeldosis	,259	,693	1	,708	1,296	,333	5,043
Konstante	-2,344	1,741	1	,178	,096		

Tabelle 38: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung chronischer Diarrhö

Rektumdosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Rektumgesamt-dosis	-,507	,421	1	,229	,603	,264	1,376
Mittlere Rektumeinzeldosis	,875	1,056	1	,407	2,399	,303	18,988
Konstante	-,535	2,312	1	,817	,586		

Tabelle 39: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung chronischer Obstipation

Rektumdosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Rektumgesamt-dosis	-,151	,392	1	,701	,860	,399	1,856
Mittlere Rektumeinzeldosis	,008	,963	1	,993	1,008	,153	6,657
Konstante	-1,228	2,182	1	,573	,293		

Tabelle 40: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Rektumgesamt- und Rektumeinzeldosis auf die Entwicklung fäkaler Inkontinenz

Rektumdosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Rektumgesamt-dosis	-,577	,394	1	,143	,561	,259	1,216
Mittlere Rektumeinzeldosis	1,010	,987	1	,306	2,746	,397	18,990
Konstante	-,049	2,125	1	,982	,952		

Tabelle 41: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung akuter Dysurie

Blasendosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Blasengesamt-dosis	-,931	,490	1	,057	,394	,151	1,030
Mittlere Blaseneinzeldosis	2,658	1,326	1	,045	14,272	1,060	192,127
Konstante	-,386	1,188	1	,745	,680		

Tabelle 42: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung akut erhöhter Harnfrequenz

Blasendosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Blasengesamt-dosis	,215	,395	1	,586	1,240	,571	2,690
Mittlere Blaseneinzeldosis	-,516	1,057	1	,625	,597	,075	4,736
Konstante	-2,306	1,439	1	,109	,100		

Tabelle 43: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung eines akuten Harnwegsinfekts

Blasendosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Blasengesamtdosis	1,119	,589	1	,057	3,062	,965	9,714
Mittlere Blaseneinzeldosis	-3,834	1,923	1	,046	,022	,000	,937
Konstante	-3,086	2,306	1	,181	,046		

Tabelle 44: Binäre logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der mittleren Blasengesamt- und Blaseneinzeldosis auf die Entwicklung chronisch erhöhter Urinfrequenz

Blasendosis	Regressionskoeffizient	SD	df	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Mittlere Blasengesamtdosis	-,578	,667	1	,386	,561	,152	2,074
Mittlere Blaseneinzeldosis	2,061	1,843	1	,263	7,852	,212	290,726
Konstante	-2,733	1,634	1	,094	,065		

8.4. Fragebögen

8.4.1. Version für behandelnde Ärzte

Fragebogen zur Erfassung der strahlenbedingten chronischen Nebenwirkungen

Persönliche Daten der Patientin

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Status der Patientin

	Ja	Nein
Die Patientin ist zur Nachsorge erschienen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Patientin ist verstorben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung: _____

Todesdatum (falls bekannt): _____

Todesursache (falls bekannt):

Tumorrezidiv

	Ja	Nein
Ist ein Tumorrezidiv aufgetreten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja

Rezidivart: Lokalrezidiv Fernmetastasen

Lokalisation des Rezidivs:

Datum der Rezidivdiagnose: _____

Sonstiges

	Ja	Nein
Weitere Krebserkrankungen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, welcher Art:

Chronischen Nebenwirkungen der Bestrahlung

Sind chronische Nebenwirkungen aufgetreten?

Nein Ja (Bitte Tabelle ausfüllen)

	0	1	2	3	4	5
	Keine	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	> 7 Stühle/Tag	lebensbedrohlich	Tod
Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Gelegentlich	Täglich	Schwere Symptome, Operation indiziert	-	-
Fäkale Inkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Keine	Gelegentlich/Intermittierend, gelegentlicher Gebrauch von Laxantien	Persistierend, regelmäßige Medikamentöse Behandlung	Manuelle Ausräumung indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert	Tod
Obstipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Asymptomatisch, keine Intervention erforderlich	Abdominalschmerz, Schleim oder Blut im Stuhl	Schwerer Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten. Intervention indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert	Tod
Strahlenkolitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Mikroskopische Hämaturie; minimal erhöhte Urinfrequenz; neu eingesetzte Inkontinenz	Makroskopische Hämaturie; moderat erhöhte Urinfrequenz; Katheter indiziert	Massive Hämaturie; Transfusion oder Hospitalisierung indiziert; Operativer o. radiologischer Eingriff indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert	Tod
Nichtinfektiöse Zystitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine	Geringe Schmerzen oder Brennen; keine Therapie	Mäßige Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente nicht kontrollierbar	-	-
Dysurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

	Normal (N)	Gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang; < 2xN	Mäßig vermehrter Harndrang ≥ 2xN, aber ≤ 1x/Stunde	Stark vermehrter Harndrang, >1 x/Stunde, oder Katheterisierung nötig	-	-
Harndrang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Keine	leicht	moderat	schwer		
Vaginale Trockenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Keine	leicht	moderat	schwer		
Vaginale Striktur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Keine	Minimal, keine Intervention nötig	Moderat, Intervention nötig	Schwer, Transfusion nötig, Intervention indiziert		
Vaginale Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Keine	Leicht oder lokalisiert	Ausgeprägt oder generalisiert			
Hyperpigmentation im Strahlenfeld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

	Datum des Auftretens	Anhaltend
Diarrhoe		<input type="checkbox"/>
Fäkale Inkontinenz		<input type="checkbox"/>
Obstipation		<input type="checkbox"/>
Strahlenkolitis		<input type="checkbox"/>
Nichtinfektiöse Zystitis		<input type="checkbox"/>
Dysurie		<input type="checkbox"/>
Harndrang		<input type="checkbox"/>
Vaginale Trockenheit		<input type="checkbox"/>
Vaginale Striktur		<input type="checkbox"/>
Vaginale Blutung		<input type="checkbox"/>
Hyperpigmentation im Strahlenfeld		<input type="checkbox"/>

Chronische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Sind chronische Nebenwirkungen aufgetreten?

Nein Ja (Bitte Tabelle ausfüllen)

	0	1	2	3	4
	Keine	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	> 7 Stühle/Tag	lebensbedrohlich
Diarrhoe (Durchfall)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Gelegentlich	Täglich	Schwere Symptome, Operation indiziert	-
Fäkale Inkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Keine	Gelegentlich/Intermittierend, gelegentlicher Gebrauch von Laxantien (Abführmitteln)	Persistierend, regelmäßige Medikamentöse Behandlung	Manuelle Ausräumung indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert
Obstipation (Verstopfung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Asymptomatisch, keine Intervention erforderlich	Abdominalschmerz, Schleim oder Blut im Stuhl	Schwerer Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten; Intervention indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert
Strahlenkolitis (Strahlenbedingte Darmentzündung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Mikroskopische Hämaturie (Blut im Urin); minimal erhöhte Urinfrequenz; neu eingesetzte Inkontinenz	Makroskopische Hämaturie; moderat erhöhte Urinfrequenz; Katheter indiziert	Massive Hämaturie; Transfusion oder Hospitalisierung indiziert; Operativer o. radiologischer Eingriff indiziert	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert
Nichtinfektiöse Zystitis (Blasenentzündung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine	Geringe Schmerzen oder Brennen; keine Therapie	Mäßige Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente nicht kontrollierbar	-
Dysurie (schmerzhaftes Ablassen des Harns)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Normal (N)	Gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang; < 2xN	Mäßig vermehrter Harndrang ≥ 2xN, aber ≤ 1x/Stunde	Stark vermehrter Harndrang, >1 x/Stunde, oder Katheterisierung nötig	-
Harndrang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Keine	Leicht	Moderat	Schwer	

Vaginale Trockenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
----------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--

	Keine	Leicht	Moderat	Schwer	
Vaginale Striktur (Verengung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Keine	Minimal, keine Intervention nötig	Moderat, Intervention nötig	Schwer, Transfusion nötig, Intervention indiziert	
Vaginale Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Keine	Leicht oder lokalisiert	Ausgeprägt oder generalisiert		
Hyperpigmentation im Strahlenfeld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

	Datum des Auftretens	Anhaltend
Diarrhoe		<input type="checkbox"/>
Fäkale Inkontinenz		<input type="checkbox"/>
Obstipation		<input type="checkbox"/>
Strahlenkolitis		<input type="checkbox"/>
Nichtinfektiöse Zystitis		<input type="checkbox"/>
Dysurie		<input type="checkbox"/>
Harndrang		<input type="checkbox"/>
Vaginale Trockenheit		<input type="checkbox"/>
Vaginale Striktur		<input type="checkbox"/>
Vaginale Blutung		<input type="checkbox"/>
Hyperpigmentation im Strahlenfeld		<input type="checkbox"/>

Weitere Nebenwirkungen o. Bemerkungen:

Datum, Unterschrift: _____

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. György Kovács für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren möchte ich meinen Dank aussprechen an die Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf meinem Weg durch das Studium unterstützt und begleitet haben.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ramin Chafii-Badavi
Geburtsdatum: 22.02.1991
Geburtsort: Hannover



Studium

04.2014 – 07.2018 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Abschluss: Staatsexamen (Note 1,5)
04.2012 – 04.2014 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen
10.2011 – 04.2012 Studium der Humanmedizin an der medizinischen und pharmazeutischen Universität Victor Babeş in Timișoara, Rumänien

Dissertation

2015 – 2018 „Der Einfluss der Dosis der adjuvanten vaginalen Brachytherapie beim Endometriumkarzinom auf die strahlenbedingten Nebenwirkungen“ an der Klinik für Strahlentherapie am UKSH Campus Lübeck

Schulbildung

2003 – 2010 Besuch des Käthe-Kollwitz-Gymnasiums Hannover, Abschluss Abitur (Note 1,9)