

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der alleinigen adjuvanten vaginalen Brachytherapie  
beim frühen endometrioiden Endometriumkarzinom

Role of adjuvant vaginal brachytherapy in early stage  
endometroid endometrial cancer

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Hochreiter

Datum der Promotion: 30.11.2023



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Epidemiologie .....	4
1.2 Ätiologie .....	4
1.3 Histologie und Stadieneinteilung.....	6
1.3.1 Histologischer Tumortyp .....	6
1.3.2 Histologischer Differenzierungsgrad .....	6
1.3.3 Nukleärer Atypiegrad .....	7
1.3.4 Stadieneinteilung .....	7
1.4 Risikofaktoren und Risikogruppen .....	8
1.4.1 Risikofaktoren .....	8
1.4.2 Molekulare Klassifikation .....	9
1.4.3 Risikogruppen.....	10
1.5 Symptome und Klinik .....	13
1.6 Diagnostik .....	13
1.7 Therapie.....	13
1.7.1 Operatives Staging .....	13
1.7.2 Lymphadenektomie .....	15
1.7.3 Adjuvante Therapieansätze.....	16
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	19
2 Methodik.....	21
2.1 Patientinnenkollektiv .....	21
2.2 Statistische Auswertung.....	23
2.2.1 Aufbereitung der Variablen .....	23
2.2.2 Überlebenszeitanalyse .....	23
2.2.3 Regressionsanalyse .....	24
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Patientinnen- und Tumorcharakteristika .....	25
3.2 Überlebensanalysen .....	28

---

3.2.1	Mediane Nachbeobachtungszeit .....	29
3.2.2	Kaplan-Meier Überlebensraten .....	29
3.2.3	Cox-Regressionsanalyse und Risikofaktoren .....	32
3.3	Rezidive .....	34
3.3.1	Molekulare Klassifikation in der Rezidivsituation .....	36
4	Diskussion .....	37
4.1	Überlebensraten und Rezidivraten .....	37
4.2	Risikofaktoren .....	39
4.3	Risikogruppen .....	40
4.4	Genomische Klassifikation .....	40
4.5	Lymphadenektomie .....	42
4.6	Komorbiditäten und therapieassoziierte Nebenwirkungen .....	43
4.7	Stärken und Limitationen der Studie .....	43
4.8	Implikationen für Praxis und Forschung .....	44
5	Schlussfolgerungen .....	46
	Literaturverzeichnis .....	48
	Eidesstattliche Versicherung .....	56
	Anteilserklärung an der erfolgten Publikation .....	57
	Auszug aus der Journal Summary List .....	59
	Druckexemplar der Publikation .....	64
	Lebenslauf .....	72
	Komplette Publikationsliste .....	73
	Danksagung .....	74

## Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1</u> : TNM-Klassifikation und FIGO-Stadium für das Endometriumkarzinom (nach Wittekind et al. [13][11]) .....	8
<u>Tabelle 2</u> : Beschreibung der molekularen Subgruppen (eigene Darstellung) [24][22][25] .....	10
<u>Tabelle 3</u> : Prognostischen Risikogruppen nach ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien (modifiziert nach Concin et al. [23]) .....	12
<u>Tabelle 4</u> : Dosierungsschemata der intravaginalen High-Dose-Rate-Brachytherapie (eigene Darstellung) .....	18
<u>Tabelle 5</u> : Patientinnen- und Tumorcharakteristika (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	27
<u>Tabelle 6</u> : Subgruppenanalyse anhand des histologischen Differenzierungsgrads (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	28
<u>Tabelle 8</u> : Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für OS und DFS (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	33
<u>Tabelle 9</u> : Übersicht Rezidivbildung (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	35
<u>Tabelle 10</u> : Rezidivrate in Abhängigkeit des histologischen Differenzierungsgrads (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	36

## Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u> : Kaplan Meier Überlebenskurven für das Gesamtüberleben (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]).....	29
<u>Abbildung 2</u> : Kaplan Meier Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	30
<u>Abbildung 3</u> : Kaplan Meier Überlebenskurven für das Gesamtüberleben nach histologischem Differenzierungsgrad (modifiziert nach Hochreiter et al.[43]) .....	31
<u>Abbildung 4</u> : Kaplan Meier Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben nach histologischem Differenzierungsgrad (modifiziert nach Hochreiter et al. [43]) .....	31

## Abkürzungsverzeichnis

ARID1A	AT-Rich-Interactive-Domain-containing-Protein
CTNNB1	Catenin Beta 1-Gen
DFS	Krankheitsfreies Überleben
EBRT	Perkutane Beckenbestrahlung
EC	Endometriumkarzinom
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESGO	The European Society of Gynaecological Oncology
ESP	The European Society of Pathology
ESTRO	The European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Histologischer Differenzierungsgrad
GOG	Gynecologic Oncology Group
Gy	Gray
IQR	Interquartilsabstand
LNE	Lymphadenektomie
LUSI	Beteiligung des/Tumorinfiltration in das untere/n Uterinsegment/s
LVI	Lymphovaskuläre Invasion/Lymphgefäßeinbruch
MLH1	MutL Homolog 1-Gen
MMI	Myometriuminfiltration/Tumorinvasion in das Myometrium
MMR	Mismatch-Reparatur
MSH2	MutS Protein Homolog 2-Gen
MSH6	MutS Protein Homolog 6-Gen
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

---

NSMP	No Specific Molecular Profile
NG	Nukleärer Atypiegrad
OS	Gesamtüberleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit Alpha-Protein
PMS2	Postmeiotische Segregation erhöhtes 2-Gen
POLE	Polymerase epsilon-Gen
PORTEC	Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
PRFS	Beckenrezidiv-freies Überleben
p53	Tumor Protein p53
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog-Gen
RF	Risikofaktor
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TCGA	The Cancer Genome Atlas Research Network
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VBT	Intravaginale Brachytherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation



## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Endometriumkarzinom (EC) ist die häufigste gynäkologische Tumorerkrankung. Nach einer Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation und einer Lymphadenektomie (LNE) folgt eine stadienabhängige adjuvante Therapie. Diese erfolgt nach einer Risikostratifizierung unter Einbeziehung von Tumorausdehnung, histologischem Differenzierungsgrad (G) sowie klinisch-pathologischen Risikofaktoren (RF). Das Spektrum der Adjuvanz beim endometrioiden EC im FIGO-Stadium I umfasst eine Observation, eine intravaginale Brachytherapie (VBT), eine perkutane Beckenbestrahlung (EBRT), eine systemische Therapie oder eine Kombination dieser. Ziel der Studie war es, Überlebensdaten von Patientinnen mit frühem endometrioiden EC im FIGO-Stadium IB mit G2/G3 zu analysieren, die nach einer Hysterektomie mit Adnexexstirpation und einem Lymphknotenstaging eine adjuvante VBT erhielten. Ferner war die Frage, ob eine Subgruppe identifiziert werden kann, die von einer intensivierten Therapie profitieren könnte.

**Methoden:** In die retrospektive Analyse wurden Patientinnen mit einem endometrioiden EC im FIGO-Stadium IB,  $\geq 50\%$  Myometriuminfiltration (MMI) mit G2 oder G3 eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2017 behandelt wurden und nach einer Hysterektomie mit Adnexexstirpation und einer systematischen LNE eine alleinige VBT erhielten. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Beckenrezidiv-freie Überleben (PRFS). Die Überlebensanalysen basierten auf Kaplan-Meier-Analysen. Ein Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalysen wurden verwendet, um den Zusammenhang zwischen RF und OS/DFS zu bestimmen. Abhängigkeiten zwischen RF und G wurden mittels Pearson's  $\chi^2$  Test untersucht.

**Ergebnisse:** 111 Patientinnen im FIGO-Stadium IB mit G2 (n=82) und G3 (n=29) nach VBT wurden eingeschlossen. Das 3-Jahres OS betrug 89,6%, das DFS 90,1% und das PRFS 92,8%. 98,2% der Frauen erhielten eine pelvine LNE, wovon bei 78,9%  $\geq 10$  Lymphknoten entfernt wurden. Mit einem statistisch signifikant schlechteren OS assoziiert waren eine größere Tumorausdehnung (p=0,001) und ein höherer nukleärer Atypiegrad (NG) (p=0,005). Ein signifikant schlechteres DFS wiesen Frauen mit einer Tumorfiltration in das untere Uterinsegment (LUSI) (p=0,031), einer Tumorausdehnung  $> 4\text{cm}$  (p=0,024) und  $< 10$  entfernten Lymphknoten (p=0,032) auf. 17 Patientinnen erlitten ein

Rezidiv. Bei 94,1% und 76,5% der Frauen mit Rezidiv bestand initial eine LUSI respektive eine MMI von  $\geq 66,6\%$ .

**Schlussfolgerung:** Die VBT als alleinige Adjuvanz zeigte bei Tumoren mit FIGO IB G2-3 exzellente Überlebensdaten mit guter Lokoregionärer Kontrolle und kann bei Frauen ohne RF ausreichend sein. RF, die die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv erhöhen waren ein größerer Primarius, LUSI und  $< 10$  entfernte pelvine Lymphknoten. In Kombination mit etablierten RF (G3,  $\geq 50\%$  MMI, lymphovaskuläre Invasion) könnte diese Subgruppe möglicherweise von einer intensivierten adjuvanten Therapie profitieren.

## Abstract

**Objective:** Endometrial cancer (EC) is the leading gynecologic malignancy in postmenopausal women. With atypical vaginal bleeding, as one of the early and often only symptoms, this cancer type is frequently detected at an early stage. After a surgical staging with lymph node dissection (LNE) an adjuvant treatment follows. Clinicopathologic risk factors (RF) in the decision for a postoperative therapy are FIGO stage and grade (G). Guidelines for adjuvant treatment of FIGO stage I endometrioid EC are vague, and allow adjuvant treatment ranging from observation to pelvic radiotherapy (EBRT) and/or vaginal brachytherapy (VBT) with or without systemic therapy. An optimal treatment regimen of early stage EC therefore is lacking. The aims of this study were to assess outcomes and patterns of recurrence of a patient population with FIGO stage IB G2 or G3 endometrioid EC following comprehensive surgical staging and VBT as sole adjuvant treatment, and to determine whether there is a subset in this population with the highest risk of relapse, who would benefit from treatment intensification.

**Methods:** FIGO stage IB G2 or G3 endometrioid EC patients treated with VBT following comprehensive surgical staging at an academic institution from January 2005 to December 2017 were retrospectively reviewed. Inclusion criteria were endometrioid histology with G2 or G3 differentiation. Kaplan-Meier estimates were calculated for overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and pelvic-recurrence free survival (PRFS). Log-rank

test and multivariable Cox proportional hazards regression were evaluated for RF and survival outcomes.

**Results:** 111 patients with G2 (n=82) or G3 (n=29) endometrioid EC were included. Pelvic LNE was performed in 98,2% (median of 17 lymph nodes dissected; 78,9% (n=86)  $\geq$ 10 lymph nodes removed). All patients received VBT as sole adjuvant therapy. The median follow-up was 36 months. The 3-year OS, DFS and PRFS were 89,6%, 90,1% and 92,8%, respectively. A higher G was not associated with a poorer OS or DFS. Lower uterine segment involvement (LUSI) ( $p=0,031$ ), tumor size  $>4\text{cm}$  ( $p=0,024$ ), and  $<10$  lymph nodes removed ( $p=0,032$ ) were significantly associated with reduced DFS. A poorer OS was observed with a larger tumor size ( $p=0,001$ ) and higher nuclear grade ( $p=0,005$ ). Of 17 total recurrences, three were isolated locoregional (vaginal or pelvic), and 14 had distant disease with (n=9) or without (n=5) a locoregional component.

**Conclusion:** Surgically staged FIGO stage IB G2 and G3 endometrioid EC patients who were treated with adjuvant VBT only, showed excellent outcomes in terms of OS and DFS. Nevertheless, particularly in patients with additional RF for recurrence (larger tumor size, LUSI,  $\geq 10$  lymph nodes dissected) combined with already acknowledged RF (G3,  $\geq 50\%$  myometrial invasion (MMI) and lymphovascular invasion), we might have identified a subset of women in favor of an intensified treatment regimen i.e. EBRT.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom (EC) ist weltweit die sechsthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und zählt jährlich insgesamt circa 380.000 Neuerkrankungen. [1] Mit einer Inzidenz von 11.090 Fällen in 2018, stellt das EC die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane dar. Das Lebenszeitrisiko an einem EC zu erkranken liegt in Deutschland bei 2,1%, wobei das Erkrankungsrisiko mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt. [2] Die jährliche Anzahl an Neuerkrankungen steigt nicht nur in Deutschland weiter an, wie die aktuellen epidemiologischen Daten des Robert Koch Instituts darlegen, auch Daten in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) lassen einen ansteigenden Trend erkennen und heben noch deutlicher die Relevanz sowie die Aktualität dieser Tumorentität in der Gesellschaft hervor. [2] Mit geschätzten 65.620 Neuerkrankungen im Jahr 2020 und jährlich steigender Inzidenz, ist das EC auch in den USA die häufigste Malignität des weiblichen Genitalorgans. [3] In Bezug auf das mittlere Erkrankungsalter gibt es Unterschiede zwischen Deutschland und den USA. Amerikanische Frauen erkranken im Durchschnitt fünf Jahre früher als deutsche Frauen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter in den USA bei 63 Jahren, während es in Deutschland bei 68 Jahren liegt. [2][3] In Hinblick auf das Erkrankungsalter, wird das EC häufig auch als postmenopausaler Tumor beschrieben. [2] Insgesamt liegt das relative 5-Jahres Überleben in Deutschland und den USA zwischen 78 und 81%. Die jährliche Mortalität beträgt in den beiden Ländern zwischen 2,1 und 2,7%. [2][4]

## 1.2 Ätiologie

Die pathogenetische Einteilung des EC erfolgte erstmals 1983 im Rahmen einer Publikation von J. Bokhman, bei der die Hypothese entstand, dass das EC anhand ätiologischer Unterschiede, histopathologischer Eigenschaften sowie molekularer Muster grundlegend in zwei Typen - Typ-I und Typ-II - unterteilt werden kann. [5]

Insgesamt werden 70-80% der EC dem Typ-I zugeordnet. [5][6] Typ-I Tumoren entstehen über hyperplastische Vorstufen (Endometriumhyperplasien) auf dem Boden einer Adenom-Karzinom-Sequenz. Dieser Typ wird durch eine chronisch erhöhte Östrogen-Hor-

monexposition bestimmt und daher in der Literatur häufig als östrogenassoziiertes Karzinom bezeichnet. [7] Generell wird zwischen endogenen und exogenen Faktoren unterschieden.

Zu den endogenen RF, die eine chronisch erhöhte Östrogenstimulation bewirken, zählen: [8]

- Adipositas
- Höheres Lebensalter
- Frühe Menarche
- Späte Menopause
- Nulliparität
- Infertilität
- Diabetes mellitus
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Hereditäres Nicht-Polypöses Colorektales Carcinom-Syndrom (HNPCC)/Lynch-Syndrom

Folgende exogene RF die eine Östrogenüberstimulation bewirken sind: [8]

- Einnahme von Hormonersatzpräparaten mit reiner Östrogensubstitution ohne Gestagenschutz in der Menopause
- Tamoxifen-Therapie (Östrogenrezeptormodulator)
- Langzeiteinnahme einer kontinuierlich kombinierten Hormontherapie (> 6 Jahre)
- Hohe Östrogenkonzentrationen

Klinisch relevante histologische Subtypen sind das endometrioides und das muköse EC. Das endometrioides EC macht in etwa 80% der heutzutage verantwortlichen Typ-I Karzinome aus und weist prinzipiell eine günstige Prognose mit niedrigen Tumorstadien auf. [6][3]

Auf dem Boden eines atrophischen Endometriums hingegen, entsteht das östrogenunabhängige Typ-II EC, welches aufgrund seines aggressiven Wachstums oft schon bei Diagnosestellung mit einer ungünstigeren Prognose behaftet ist. [7] Bei etwa 10% der EC handelt es sich um Typ-II Tumoren. [6] Die histologischen Subtypen sind das seröse und das

klarzellige EC. Sie werden per definitionem als histologisch undifferenziert klassifiziert. [7] Typische RF, wie etwa beim Typ-I Karzinom, können nicht definiert werden, jedoch lässt sich ein erhöhtes Auftreten von Typ-II Tumoren bei älteren und schlanken Frauen feststellen. Nicht selten liegt hier bereits bei Diagnosestellung ein höheres Tumorstadium entsprechend der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) vor (FIGO-Stadium III-IV). [7]

### **1.3 Histologie und Stadieneinteilung**

#### 1.3.1 Histologischer Tumortyp

Das EC kann nach der 2014 überarbeiteten histopathologischen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anhand unterschiedlicher Histologien eingeteilt werden. Hierzu zählen das endometrioides Adenokarzinom, sowie dessen Varianten (sekretorisch, villoglandulär, Flimmerzellvariante und Variante mit plattenepithelialer Differenzierung) und das muzinöse Adenokarzinom. [9] Mit 80% ist das endometrioides Adenokarzinom der am häufigsten diagnostizierte Subtyp. [6] Histologische Subtypen, die eine schlechtere Prognose aufweisen, sind das seröse und das klarzellige Adenokarzinom. [9]

#### 1.3.2 Histologischer Differenzierungsgrad

Das Grading (WHO-Klassifikation) bezeichnet den histologischen Differenzierungsgrad (G) eines Tumors und ist unerlässlich für eine vollständige histopathologische Aufarbeitung. [10] Beim endometrioiden und muzinösen Adenokarzinom unterscheidet man 3 Differenzierungsgrade (G1-3), wobei der prozentuale Anteil an soliden Tumorzellen zu den glandulären Zellen des physiologischen Endometriums beurteilt wird. [11] Ein G1 entspricht einem gut differenzierten Karzinom mit  $\leq 5\%$  nicht-plattenepithelialer solider Tumoranteile; ein G2 ist ein mäßig differenziertes Karzinom mit 6-50% nicht-plattenepithelialer solider Tumoranteile und ein G3 Tumor entspricht einem undifferenzierten Karzinom mit  $> 50\%$  nicht-plattenepithelialer solider Tumoranteile. Handelt es sich beim histologischen Typ um seröse oder klarzellige Tumoren, werden diese nicht wie endometrioides Tumortypen anhand ihres prozentualen Anteils an zellulären Atypien entsprechend der WHO-Klassifikation graduiert, sondern bereits primär „aufgrund ihrer Aggressivität“ als schlecht differenzierte G3 Karzinome eingestuft. [10][12]

### 1.3.3 Nukleärer Atypiegrad

Der nukleäre Atypiegrad (NG) beschreibt die Abweichung der Form und Größe des Nukleus einer Tumorzelle vom Nukleus einer physiologischen Zelle. Es gilt, je höher der NG, desto undifferenzierter sind die Zellkerne. Insgesamt werden drei NG angegeben: NG1: einheitliche runde bis ovale Zellkerne mit gleichmäßiger Verteilung des Chromatins und unauffälligen Nukleoli; NG2: unregelmäßige ovale Zellkerne mit verklumptem Chromatin und mäßig großen Nukleoli und NG3: große pleomorphe Zellkerne mit grobem Chromatin und großen unregelmäßigen Nukleoli. [12] Der NG wird am Yale New Haven Hospital standardmäßig bei der Erstellung des histopathologischen Befundes erhoben.

### 1.3.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des EC erfolgt in Deutschland nach der TNM-Klassifikation und der FIGO-Stadieneinteilung. [13][14] Die FIGO-Stadieneinteilung wurde 2009 revidiert. [13] Ausgangspunkt für die Revision war, dass die bis dahin bestehende Datenlage zwischen einigen Subgruppen keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres Überleben zeigte, weshalb einige Subklassifikationen zusammengefasst, sowie neue Subklassifikationen eingeführt wurden. [15] Folgende Änderungen für das FIGO-Stadium I wurden vorgenommen: Stadium I von 1988 bestand aus drei Subgruppen, welche nach der Tiefe der Tumordinfiltration kategorisiert wurde. FIGO-Stadium IA definierte eine Tumordinfiltrationstiefe die sich auf das Endometrium beschränkte. Beim Stadium IB war die Tumordinfiltration auf die inneren 50% des Myometriums begrenzt und beim Stadium IC waren mehr als 50% des Myometriums von Tumor infiltriert. Die neue FIGO-Klassifikation wurde derart abgewandelt, dass nun lediglich zwei FIGO-I Stadien bestehen - Stadium IA (Endometrium und  $\leq 50\%$  MMI) und IB (mehr als 50% MMI). [16] Eine Übersicht der TNM-Klassifikation und der FIGO-Stadien ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** TNM-Klassifikation und FIGO-Stadium für das Endometriumkarzinom (nach Wittekind et al. [13][11])

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
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 Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

## 1.4 Risikofaktoren und Risikogruppen

### 1.4.1 Risikofaktoren

Geraume Zeit bezog man sich für die Einschätzung des Ausmaßes der Tumorerkrankung vorrangig auf die Tumorausdehnung (FIGO, TNM) und den G. Im Verlauf konnten große randomisierte Studien anhand klinischer Daten klinisch-pathologische Risikofaktoren



(RF) identifizieren, die mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf einhergehen und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs erhöhen. [17][18]

Nach den aktuellen Leitlinien des amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) zählen neben dem G und der MMI des Tumors weitere Faktoren wie ein höheres Lebensalter der Patientin bei Erstdiagnose, eine Lymphknotenbeteiligung, ein Lymphgefäßeinbruch (LVI), eine Tumorbeteiligung in das untere Uterinsegment (LUSI) und eine größere Tumorgöße zu den RF, die mit einem schlechteren Verlauf einhergehen. [19][20] Die deutsche S3-Leitlinie nennt in ihren Empfehlungen folgende etablierte RF für eine schlechtere Prognose: Alter der Patientin bei Erstdiagnose, Tumorstadium, histologischer Tumortyp, G, MMI, Tumorgöße, LVI, Veneninfiltration, Residualtumorstatus, Lymphknotenstatus und eine endozervikale Stromainfiltration. [11]

#### 1.4.2 Molekulare Klassifikation

Neueste hochspannende Daten zeigen, dass molekulargenetische Analysen Informationen über die Biologie des Tumors (molekulare Subgruppen mit prognostischer Signifikanz) generieren, welche zusammen mit klinisch-pathologischen RF für die Einteilung der Patientinnen in Risikogruppen eingesetzt werden sollen. Auf Grundlage molekulargenetischer Analysen des The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) konnten beim EC unterschiedliche genetische Mutationsmuster gefunden werden, anhand derer die Tumorentität in vier molekulare Subgruppen unterteilt wird. [21][22] Die vier Subgruppen sind: POLE-mutiert (Polymerase epsilon-Gen), MMR (Mismatch-Reparatur) -defizient, NSMP (No Specific Molecular Profile), p53-mutiert. Sie werden in Tabelle 2 kurz dargestellt. Die Einteilung der Tumore in diese molekularen Subgruppen erfolgt anhand eines diagnostischen Algorithmus bestehend aus der Erfassung des POLE Mutationsstatus, sowie der Bestimmung der immunhistochemischen Marker p53, PMS2 und MSH6. Sie zeichnen sich insbesondere durch ihre unterschiedlichen Prognosen unabhängig von der durchgeführten adjuvanten Therapie aus, wobei POLE-mutierte Karzinome eine exzellente, MMR-defiziente Karzinome und NSMP Karzinome eine intermediäre und p53-mutierte Karzinome eine schlechte Prognose aufweisen. [11][22][21][23]

**Tabelle 2:** Beschreibung der molekularen Subgruppen (eigene Darstellung) [24][22][25]

Molekulare Subgruppe	Charakteristik
POLE-mutiert	sehr hohe Mutationsrate, daher auch definiert als ultramutierte Karzino- me, sehr geringe Kopienzahlvariationen, häufig Mutationen auch im Tumorsupressorgen PTEN (94%), MSI
MMR-defizient	hohe Mutationsrate, daher auch definiert als hypermutierte Karzi- nome, weisen hohe MSI auf, Mutationen in einem der folgenden DNA-MMR-Gene: MSH2, MSH6, PMS2 sowie MLH1, häufig Mutatio- nen auch im Tumorsupressorgen PTEN (88%)
NSMP	niedrige Mutationsrate, MMR-intakt, p53-Wildtyp, keine POLE-Muta- tion, keine typenspezifischen Mutationsmuster, CTNNB1-Mutationen (30-40%)
p53-mutiert	niedrige Mutationsrate, zahlreiche Kopienzahlvariationen, häufig Mu- tationen im p53-Gen (92%), MSI

CTNNB1 = Catenin Beta 1-Gen; MLH1 = MutL Homolog 1-Gen; MMR = Mismatch-Reparatur;  
MSH2 = MutS Protein Homolog 2-Gen; MSH6 = MutS Protein Homolog 6-Gen; MSI = Mikrosat-  
tellitenstabilität; NSMP = No Specific Molecular Profile; PMS2 = Postmeiotische Segregation er-  
höhtes 2-Gen; POLE = Polymerase epsilon-Gen; PTEN = Phosphatase und Tensin Homolog-  
Gen; p53 = Tumor Protein p53

Mit Hilfe von molekulargenetischen Analysen der Tumoren können zuverlässige prog-  
nostische Aussagen getroffen werden, die wegweisend für personalisierte Risikostratifi-  
zierungen und demnach Tumorgenetikadaptierte Therapieentscheidungen sind. Dies  
wird aktuell insbesondere anhand von prospektiven randomisierten Studien, unter ande-  
rem der Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC)-4a Stu-  
die, erforscht. [21]

#### 1.4.3 Risikogruppen

Risikogruppen geben eine Hilfestellung für die Prognose einer Patientin sowie den Um-  
fang der potentiell notwendigen adjuvanten Therapie. Die zuvor erläuterten klinisch-pa-  
thologischen RF bilden zum Zeitpunkt meiner Doktorarbeit die Grundlage für die Zuord-  
nung der Patientinnen in eine entsprechende Risikogruppe. Es wird zwischen Patientin-  
nen mit geringem-, intermediärem-, hohem-intermediärem- oder hohem Risiko unter-  
schieden. Je nach Studie werden Risikogruppen weggelassen oder weitere Risikogrup-  
pen definiert. Ferner variieren die Definitionen - und somit die als Einschlusskriterien her-  
angezogenen RF - der einzelnen Risikogruppen zwischen unterschiedlichen Studien.

Für die vorliegende Arbeit wurden speziell Patientinnen mit einem (hohen)intermediären Risiko nach der Definition der Gynecologic Oncology Group (GOG) eingeschlossen. Diese Risikogruppeneinteilung wurde primär bei der GOG-99 Studie definiert und basiert auf den folgenden RF: G2 oder G3, lymphovaskuläre Invasion (LVI) sowie Tumorfiltration in das äußere Drittel des Myometriums. In Abhängigkeit vom Alter der Patientin muss für jede Risikogruppe eine bestimmte Anzahl an RF präsent sein. Ein (hohes)intermediäres Risiko besteht, wenn die Patientin älter als 70 Jahre ist und einen RF aufweist, das Alter zwischen 50-70 Jahren liegt und die Patientin zwei RF aufweist oder die Patientin jünger als 50 Jahren alt ist und drei RF vorhanden sind. [18] Die Studien GOG-99 und PORTEC-1 konnten erstmalig zeigen, dass Patientinnen mit dieser Risikogruppe durch eine zusätzliche postoperative perkutane Beckenbestrahlung (EBRT), eine deutlich verbesserte lokale Kontrolle aufweisen, verglichen mit Patientinnen, welche lediglich operativ behandelt wurden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs mit der Risikogruppe steigt. [17][18][26]

Da kürzlich die genomische Klassifikation mittels molekulargenetischen Analysen des Tumors an Bedeutung gewinnt, etablieren sich zunehmend neue Einteilungen in Risikogruppen, welche neben den klinisch-pathologischen RF auch molekulargenetische Faktoren berücksichtigen (ein Überblick lässt sich aus Tabelle 3 entnehmen). Die europäischen Gesellschaften The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), The European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und The European Society of Pathology (ESP) empfehlen in einem gemeinsam entworfenen Konsensus bei allen Patientinnen mit EC molekulargenetische Analysen durchzuführen und diese bei der Einteilung in Risikogruppen zusätzlich zu den klinisch-pathologischen RF zu berücksichtigen. Liegen keine molekulargenetischen Analysen vor, erfolgt die Einteilung anhand der klinisch-pathologischen RF. [23] Auch die aktuelle Konsultationsfassung der S3-Leitlinie vom Mai 2022 empfiehlt die Integration molekularpathologischer Tumorfaktoren in die Diagnostik. [27]

**Tabelle 3:** Prognostischen Risikogruppen nach ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien (modifiziert nach Concin et al. [23])

Risikogruppe	Molekulare Klassifizierung	
	unbekannt	bekannt
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IA endometrioid + G1/2 + LVI negativ/fokal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I–II, POLE-mutiert, EC, ohne Tumorrest</li> <li>Stadium IA, MMRd/NSMP, endometrioid + G1/2 + LVI negativ/fokal</li> </ul>
Intermediäres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IB, endometrioid + G1/2 + LVI negativ/fokal</li> <li>Stadium IA, endometrioid + G3 + LVI negativ/fokal</li> <li>Stadium IA, nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, undifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt) ohne MMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IB, MMRd/NSMP, endometrioid + G1/2 + LVI negativ/fokal</li> <li>Stadium IA, MMRd/NSMP, endometrioid + G3 + LVI negativ/fokal</li> <li>Stadium IA, p53abn und/oder nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, undifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt) ohne MMI</li> </ul>
Hohes-intermediäres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I, endometrioid + substanziale LVI, unabhängig von G und MMI</li> <li>Stadium IB, endometrioid + G3, unabhängig von LVI-Status</li> <li>Stadium II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium I, MMRd/NSMP, endometrioid + substanziale LVI, unabhängig von G und MMI</li> <li>Stadium IB, MMRd/NSMP, endometrioid + G3, unabhängig von LVI-Status</li> <li>Stadium II, MMRd/NSMP, endometrioid</li> </ul>
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III–IVA, ohne Tumorrest</li> <li>Stadium I–IVA, nicht-endometrioid (seröse, klarzellige, undifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom, gemischt) mit MMI, ohne Tumorrest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III–IVA, MMRd/NSMP, endometrioid, ohne Tumorrest</li> <li>Stadium I–IVA, p53abn, EC mit MMI, ohne Tumorrest</li> <li>Stadium I–IVA, NSMP/MMRd, seröse, undifferenzierte Karzinome, Karzinosarkom mit MMI, ohne Tumorrest</li> </ul>
Fortgeschritten metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III–IVA, mit Tumorrest</li> <li>Stadium IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium III–IVA, mit Tumorrest, jeglicher molekulare Typ</li> <li>Stadium IVB, jeglicher molekulare Typ</li> </ul>

G = Grad; LVI = Lymphovaskuläre Invasion; MMI = Myometriuminfiltration; MMRd = Mismatch Reparatur-defizient; NSMP = No Specific Molecular Profile; p53abn = p53 abnormal/mutiert; POLE-mutiert = Polymerase epsilon-Gen mutiert

## 1.5 Symptome und Klinik

Die vaginale Blutung stellt häufig das primäre und oft auch einzige Symptom des frühen EC dar. So wird bei circa 9% der Frauen, die mit einer postmenopausalen Blutungsanomalie vorstellig werden, ein EC diagnostiziert. [28] Prä- oder perimenopausalen Patientinnen mit EC stellen sich hingegen mit atypischen vaginalen Blutungen wie Metrorrhagien, neu aufgetretene Menorrhagien und/oder Hypermenorrhoeen vor. [29] Als meist früh im Krankheitsverlauf auftretendes Symptom, bergen vaginale Blutungen in vielen Fällen den Vorteil einer frühzeitigen Detektion. Dies wird auch in der jährlich veröffentlichten Statistik der American Cancer Society zu den aktuellen Krebsfallzahlen in den USA beschrieben. Diese berichtete, dass sich 67% aller im Jahr 2017 diagnostizierten EC auf den Uterus beschränken. [30]

## 1.6 Diagnostik

Gezielte Früherkennungsuntersuchungen oder Routine-Screeningverfahren zur Primär-diagnostik - wie sie bei anderen Tumorentitäten, beispielsweise dem Zervix-Karzinom üblich sind - werden beim EC nicht standardgemäß durchgeführt. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Früherkennungsuntersuchungen in diversen Studien keinen relevanten Vorteil in Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS), sowohl bei Patientinnen mit RF als auch bei asymptomatischen Patientinnen zeigen konnten. [31][32] Die Abklärung der irregulären Blutungen betrifft daher in der Regel vor allem symptomatische Frauen. Folgende diagnostische Maßnahmen werden empfohlen: bimanuelle Tastuntersuchung, transvaginale Sonographie, Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio, Magnetresonanztomographie und Computertomographie.

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Operatives Staging

Das operative Staging wurde 1988 durch die FIGO eingeführt und ist seither integraler Bestandteil der Therapie des EC. Die chirurgische Therapie beinhaltet die Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, wobei ergänzend ein Lymphknotenstaging erfolgt. Sowohl in Deutschland als auch in den USA ist die operative Therapie mit Lymphadenektomie (LNE) Goldstandard. [11][33] Seit der neuen FIGO-Stadieneinteilung in 2009 wird

die intraoperativ gewonnene Peritonealzytologie nicht mehr als eigenständiger RF gewertet und spielt aufgrund dessen im Rahmen des operativen Stagings nunmehr eine untergeordnete Rolle. Dennoch sollte der Befund als Ergänzung weiterhin mit in die Entscheidung der adjuvanten Therapie eingeschlossen werden. [33] Als operative Zugangswege für die Hysterektomie mit Adnexexstirpation eignen sich das minimal-invasive Verfahren und die Laparotomie. Bei Patientinnen mit frühem EC (Stadium I) sprechen sich die deutschen und die amerikanischen Leitlinien für die Laparoskopie aus. [11][33] Dem zugrunde liegen vor allem die Vorteile dieses Zugangsweges mit einer geringeren operativen Morbidität, weniger postoperativen Komplikationen, sowie einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer mit geringeren Krankenhauskosten.[11][33]

Bislang stellt die operative Therapie mit Lymphknotenstaging die einzige Möglichkeit dar, das gesamte Tumorausmaß zu erfassen und kann nicht durch apparative Maßnahmen ersetzt werden. In Kombination mit einer histopathologischen Aufarbeitung des aus der Hysterektomie und den Lymphknoten gewonnenen Gewebes kann ein vollständiges Tumorstaging nach FIGO-Stadium und TNM-Klassifikation erfolgen. [11]

Der histopathologische Befund enthält: [11][23]

- Histologischer Tumortyp (WHO)
- Histologischer Differenzierungsgrad (WHO)
- Stadium (pTNM, FIGO)
- Myometriuminfiltration (Einteilung in keine, <50% oder mehr als 50% Infiltration)
- Zervixstromainfiltration (endozervikales Stroma)
- Lymphgefäßeinbruch (L-Status) - Einteilung in fokal (=solitär) oder substanziell (=multifokal)
- Blutgefäßeinbruch (V-Status)
- Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)
- Residualtumor (R-Klassifikation)
- dreidimensionale Tumorgöße (in cm)
- Lymphknotenstatus (Zahl der entnommenen Lymphknoten, Zahl befallener Lymphknoten, Lokalisation, größter Lymphknotenmetastasen-Durchmesser, Kapseldurchbruch)

### 1.7.2 Lymphadenektomie

Im Rahmen des operativen Stagings wird von der FIGO die Durchführung einer LNE empfohlen. Sie dient als Basis für die Bestimmung des gesamten Tumorausmaßes und damit für die prognostische Abschätzung der Erkrankung. Zusätzlich ermöglicht sie bei potenziell befallenen pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten die erforderliche operative und postoperative Therapieadaptation. [11] Das Risiko für das Auftreten einer Lymphknotenmetastasierung steigt mit der MMI und dem G des Tumors. Bei Patientinnen mit einem hohen-intermediären Risiko mit Stadium pT1b, G3 und zusätzlicher MMI des Tumors von >67%, liegt das Risiko für eine Lymphknotenbeteiligung bei 34%. [34]

Die häufigsten Lymphknotenmetastasen finden sich entlang der Beckenlymphknoten. Zu einer systematischen pelvinen LNE gehört die Entfernung des lymphatischen Gewebes im Bereich der A. iliaca communis, A. iliaca externa, A. iliaca interna und der Fossa obturatoria. [33][11] Die systematische paraaortale LNE beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten circa ab der Hälfte der Bifurkatio aortae entlang der Aorta abdominalis bis zur A. mesenterica inferior beziehungsweise bis zur Höhe der linken V. renalis. [33][11] Ein negativer pelviner Lymphknotenbefall schließt einen positiven paraaortalen Lymphknotenbefall nicht aus, weshalb unabhängig von einem pelvinen Lymphknotenstaging auch eine systematische Entnahme von paraaortalen Lymphknoten erfolgen sollte. In einer Studie von Mariani et al. lag die alleinige paraaortale Lymphknotenmetastasierung zwischen 16% und 29%. [35]

Komplikationen die nach einer LNE auftreten können sind intraoperative Blutungen oder Nervenschädigungen, postoperative Entstehung von Lymphödemen/Lymphozelen im Beckenbereich, tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien. [36]

Der therapeutische Nutzen einer systematischen pelvinen und paraaortalen LNE bei Patientinnen mit einem frühen EC scheint bislang nicht ausreichend geklärt. Fraglich ist, inwiefern neben dem diagnostischen Mehrwert eines korrekten Stagings, ein therapeutischer Vorteil auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das OS der Patientinnen besteht. [36][7]

Anhand der bestehenden Datenlage hat die deutsche S3-Leitlinie folgenden Konsens getroffen: Bei einem Typ-I EC mit dem Stadium pT1a und G3 bzw. pT1b und G1-2 kann eine systematische LNE durchgeführt werden. [11] Zusätzlich zur Hysterektomie und bilateralen Adnexentfernung sollte bei Patientinnen ab einem FIGO-Stadium IB (pT1b) und G3, eine beidseitige systematische pelvine und paraaortale LNE durchgeführt werden.

[7][11] In der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie von 2021 wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als akzeptable Staging-Alternative zur systematischen LNE insbesondere bei Patientinnen mit niedrigem bis hohem-intermediärem Risiko beschrieben. Dieses Verfahren ist mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von postoperativen Morbiditäten verbunden. [23][37]

### 1.7.3 Adjuvante Therapieansätze

Insgesamt hat das frühe EC im FIGO-Stadium I eine gute Prognose mit einem geringen Rezidivrisiko. In Abhängigkeit von Tumorstadium und dem Vorliegen von RF folgt auf die operative Therapie mit LNE eine adjuvante Therapie, für welche im Wesentlichen folgende Möglichkeiten zur Auswahl stehen: Observation, intravaginale Brachytherapie (VBT), EBRT, Chemotherapie, endokrinologische Therapie oder eine Kombination der vorgenannten Optionen.

Die NCCN Leitlinien von 2018 positionierten sich bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IB G2 oder G3 eher vage in Bezug auf die adjuvante Therapiemodalität. So besteht beim FIGO-Stadium IB neben der Observation die Möglichkeit eine VBT durchzuführen. Liegen zusätzlich RF vor, kann die VBT durch eine EBRT ergänzt oder ersetzt werden. [33] Die neuen NCCN Empfehlungen von 2022 positionieren sich bei Tumoren in diesem Stadium klarer zu einer VBT als präferierte adjuvante Therapie. Für Patientinnen älter als 60 Jahre oder mit LVI wird stattdessen eine EBRT empfohlen. Bei Patientinnen unter 60 Jahren ohne LVI kann außerdem eine Observation erwogen werden. Für Patientinnen mit FIGO-Stadium IB G3 unterscheiden sich die Empfehlungen der adjuvanten Therapie zwischen den Leitlinien von 2018 und 2022 nicht. Empfohlen werden eine EBRT und/oder eine VBT sowie eine optionale systemische Therapie. [19]

Da die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Patientinnen eine VBT als adjuvante Therapie erhalten haben, wird im Folgenden dieser strahlentherapeutische Ansatz genauer beleuchtet.

#### *Postoperative VBT in Afterloading-Technik*

Brachytherapie bedeutet aus dem altgriechischen übersetzt „Bestrahlung von Innen“ und zeichnet sich dadurch aus, dass eine Strahlenquelle in unmittelbarer Nähe des Risiko-/Zielgewebes eingebracht wird, um dort lokal eine hohe Strahlendosis zu applizieren. Im



Gegensatz zur perkutanen Bestrahlung bei der die Strahlung aus der Ferne über verschiedene Einstrahlwinkel in den Körper einstrahlt und gesundes Gewebe bis zur gewünschten Zielregion mitbestrahlt, wirkt die Brachytherapie aufgrund der geringen Eindringtiefe des verwendeten Radionuklids nur lokal. Die Positionierung des Radionuklids in unmittelbarer Nähe zum Risiko-/Zielgewebe erfolgt mittels verschiedener Applikatoren (intraluminal, intravaginal, intrazervikal etc.) oder Nadeln (interstitiell). Aufgrund der geringen Eindringtiefe mit steilem Dosisabfall, wird das unmittelbar umgebende, gesunde Gewebe (z.B. das Rektum oder die Blase) optimal geschont. Als Strahlenquelle wird vorzugsweise das Radionuklid Iridium-192 für die High-Dose-Rate-Brachytherapie genutzt. Bei der High-Dose-Rate-Brachytherapie wird eine Dosisleistung von zirka 12 Gray pro Stunde (Gy/h) erreicht. [38]

Vor allem die Brachytherapie in Afterloading-Technik, auch Nachladeverfahren genannt, hat sich als modernes und sicheres Verfahren zur Reduktion der Strahlenbelastung für das medizinische Personal etabliert. Im Nachladeverfahren wird die Strahlenquelle in einem sogenannten Tresor im Afterloader verwahrt und in den zuvor platzierten Applikator, bei der VBT ein zylinderförmiger Applikator in der Scheide, über eine Sonde eingefahren. Je nach zuvor erfolgter Dosierung und Berechnung der Bestrahlungsparameter wird die Strahlenquelle an den vordefinierten Haltepositionen solange belassen, bis die entsprechende Dosis erreicht wird. Die Quelle wird nach der Bestrahlung ohne zeitliche Verzögerung wieder automatisch in den Tresor zurückgefahren.

Die Vorbereitung für eine VBT erfolgt in mehreren Schritten:

1. Gynäkologische Lagerung der Patientin in Steinschnittlage.
2. Vaginale Untersuchung zur Abschätzung des Vaginaldurchmessers und Messung der Vaginallänge vom Vaginaldach bis zur Urethralwulst. Hiermit wird festgelegt, welcher Vaginalapplikatordurchmesser für die Vaginalstumpfbestrahlung verwendet wird und welche Behandlungstrecke in cm zur Abdeckung der oberen 2/3 der Scheide notwendig sind. Hierbei ist darauf zu achten, eine für die Patientin optimale Applikatorlänge und -durchmesser zu wählen, sodass der Applikator optimal fest in der Scheide liegt und so direkten Kontakt zur Vaginalschleimhaut über die Gesamtlänge mit Fokus auf das Scheidenende hat. So kann eine effektive Dosisabdeckung im Bereich des Scheidenstumpfes über die gesamte Behandlungstrecke gewährleistet werden.

3. Applikator Durchmesser und -länge, Eindringtiefe (typischerweise: 5mm Schleimhauttiefe, Länge der Behandlungsstrecke in cm (typischerweise die oberen 2/3 der gemessenen Scheidenlänge), Einzeldosis und Gesamtdosis werden zur Erstellung des Behandlungsplans verwendet und der Plan wird evaluiert.
4. Durch Einlage einer Messsonde in das Rektum kann durch direkte Messung der Dosis am Rektum die Bestrahlung überwacht werden.
5. Fixierung des Applikators und Anschluss des Applikators an den entsprechenden vordefinierten Kanal des Afterloadinggerätes.
6. Verifikationsaufnahmen (Durchleuchtung mittels C-Bogen) von der Lage des Vaginalapplikators und der Messsonde vor Beginn der Brachytherapie.

Während der Bestrahlung fährt die radioaktive Strahlenquelle ferngesteuert am Führungsdraht vom Tresor ausgehend computergestützt über den ausgewählten Kanal durch die Sonde in den einliegenden Applikator. Das medizinische Personal befindet sich außerhalb des Behandlungsraums. [38] Die vor Beginn der Brachytherapie in das Rektum eingeführte Strahlenmesssonde stellt sicher, dass die Strahlenbelastung im Rektum eine Gesamtdosis von 5 Gy nicht übersteigt.

Folgende Dosierungsschemata für die adjuvante intravaginale High-Dose-Rate-Brachytherapie werden an den unterschiedlichen Kliniken genutzt und lassen sich der Tabelle 4 entnehmen.

**Tabelle 4:** Dosierungsschemata der intravaginalen High-Dose-Rate-Brachytherapie (eigene Darstellung)

	Charité - Universitätsmedizin Berlin	Yale New Haven Hospital
Fraktionierung	5-6	3
Einzeldosis	5 Gy	7 Gy (*6 Gy)
Gesamtdosis	25-30 Gy	21 Gy (*18 Gy)
Häufigkeit	2x wöchentlich	2- oder 3-wöchentlich

\* wenn Vaginalzylinder im Durchmesser <3cm

### *Nebenwirkungsspektrum der VBT*

Die VBT ist eine schonende Behandlungsmethode mit einem relativ niedrigen Risiko für Nebenwirkungen und Komplikationen. Kommt es dennoch zum Auftreten von Nebenwirkungen, so lassen sich diese insbesondere lokal im Bereich des oberen Drittels des Scheidenendes auffinden. Des Weiteren entstehen sie gehäuft an Rektum und Blase sowie an der Urethra. Sie können einerseits direkt im Anschluss an die Bestrahlung in Form von akuten Nebenwirkungen (innerhalb von 90 Tagen) oder ab dem 90. Tag nach Bestrahlungsende als Spätfolgen auftreten. [11] Zur Einteilung und Objektivierung neu aufgetretener Nebenwirkungen können diese nach der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) klassifiziert werden. [39] Akute Strahlungsfolgen sind die radiogene Zystitis einhergehend mit Dysurie, Pollakisurie und erhöhter Miktionsfrequenz sowie die radiogene Vulvovaginitis. Diarrhoen treten bei der VBT im Vergleich zur EBRT deutlich seltener direkt nach Ende der Bestrahlung auf (VBT 10% versus EBRT 31%). [40]

Spätfolgen sind selten. Hierbei handelt es sich vor allem um die vaginale mukosale Schleimhautatrophie die mit Scheidentrockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr einhergeht, sowie die Vaginalstenose und die Vaginalfibrose. [11] Die mukosale Atrophie tritt 5 Jahre nach der VBT fast doppelt so häufig auf wie nach der EBRT. (35% versus 17%). [40]

Zusammenfassend ist die VBT eine komplikations- und nebenwirkungsarme, jedoch sehr wirkungsvolle Therapie. Die Nebenwirkungen und Spätfolgen der VBT werden in den Routinenachsorgen dokumentiert. Im Falle von Beschwerden, erfolgt eine supportive Therapie gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. [11]

## **1.8 Zielsetzung der Arbeit**

Die Wahl der optimalen adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit frühem endometrioiden EC mit einem (hohen)intermediären Risiko ist vielseitig und reicht laut aktuellen NCCN- und ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien von einer Beobachtung über eine VBT, bis hin zu einer EBRT mit oder ohne Systemtherapie. Ferner sind auch Kombinationen aus den vorgenannten Therapiemodalitäten möglich. Fakt ist, dass bei dieser Patientinnenkohorte mit (hohem)intermediärem Risiko die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs erhöht ist. [41][42][18] Ziel meiner Arbeit war es, die Überlebensdaten und

RF für Rezidive einer ausgewählten, spezifischen Patientinnenkohorte mit endometrioiden EC im FIGO-Stadium IB, G2 und G3 zu analysieren, die nach einer operativen Therapie und einem umfassenden Lymphknotenstaging ausschließlich mit einer adjuvanten VBT behandelt wurden. Durch die Untersuchung dieser homogenen Population versuche ich in meiner Dissertation prognostische Risikofaktoren zu identifizieren, die Aufschluss darüber geben könnten, ob es Untergruppen innerhalb dieser Population mit einem (hohen)intermediären Risiko gibt, die von einer Intensivierung der Behandlung (EBRT und/oder systemische Therapie) profitieren würden.

## 2 Methodik

Die folgenden Inhalte wurden bereits publiziert und werden anschließend kurz dargestellt.  
[43]

### 2.1 Patientinnenkollektiv

Im Rahmen meiner retrospektiven Auswertung wurden Daten einer medizinischen Einrichtung in den USA, dem Yale New Haven Hospital, von Patientinnen mit endometrioiden EC mit einem FIGO-Stadium IB und G2 oder G3, die mit einer adjuvanten VBT behandelt wurden, erhoben und analysiert. Die retrospektive Datenerhebung wurde durch das Institutional Review Board und die Yale Ethics Commission (HIC#1311013095) genehmigt. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2017 behandelt wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien lauteten wie folgt:

Einschlusskriterien:

- FIGO-Stadium IB
  - vor 2009: FIGO-Stadium IC (entspricht aktuellem Stadium IB)
- Histologischer Tumortyp: endometrioid
- Histologischer Differenzierungsgrad: G2 oder G3
- Postoperative Therapie: VBT als alleinige adjuvante Therapie

Ausschlusskriterien:

- Andere histologische Tumortypen: klarzellig, serös, papillär-serös, gemischte Histologien mit endometrioider Komponente
- Histologischer Differenzierungsgrad: G1
- Tumorentität: Uterines Sarkom bzw. Karzinosarkom
- Andere adjuvante Therapie (n=20)
  - EBRT (n=6)
  - Chemotherapie (n=11)
  - Aromatasehemmer (n=3)
- Nachbeobachtungszeit (Follow-up) < 3 Monate

Die operative Therapie erfolgte leitliniengerecht durch eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation. Der operative Zugang erfolgte minimal-invasiv oder konventionell mittels Laparatomie, wobei die Entscheidung über das angewandte Operationsverfahren dem behandelnden Gynäkologen oblag und situativ patientenadaptiert getroffen wurde. Während des operativen Stagings wurde bei einem Großteil der Patientinnen eine Peritonealzytologie durchgeführt. Zusätzlich erhielten die Patientinnen routinemäßig eine systematische pelvine LNE, welche zum Teil durch eine paraaortale LNE ergänzt wurde. Anschließend erfolgte anhand des in der Hysterektomie gewonnenen Tumormaterials und der entnommenen Lymphknoten eine histopathologische Auswertung durch die Pathologie. Aus dieser Analyse konnten sowohl das FIGO-Stadium, der G, die prozentuale MMI des Tumors, die LVI, die Tumorgöße, das LUSI, der NG, sowie der pelvine und paraaortale Lymphknotenstatus ermittelt werden.

Im Anschluss an die Operation wurde in der Regel ein Abstand von 4-6 Wochen bis zum Beginn der Bestrahlung eingehalten, um einen guten Heilungsprozess zu gewährleisten. Danach erfolgte in der Regel die VBT mit einer verschriebenen Gesamtdosis von 21 Gy, in zwei- oder dreiwöchentlichen Fraktionen mit einer Einzeldosis von 7 Gy. Applikatorlänge und -durchmesser wurden Patientinnenadaptiert ausgewählt. Typischerweise wurden die oberen 2/3 der Scheidenlänge und eine Schleimhauttiefe von 5mm im Zielvolumen abgedeckt. Patientinnen, deren Vaginalzylinder im Durchmesser <3 cm war, erhielten 3 Fraktionen zu je 6 Gy Einzeldosis, sodass eine Gesamtdosis von 18 Gy resultierte (n=30). 6 Patientinnen erhielten nach Evaluation durch den behandelnden Strahlentherapeuten abweichende Fraktionierungsschemata (6x 4 Gy, 5x 6 Gy). Bei zwei Patientinnen musste die VBT nach dem Erhalt der ersten Fraktion mit 7 Gy Einzeldosis aufgrund eines insgesamt reduzierten Allgemeinzustands abgebrochen werden. Bei einer Patientin (n=1) wurde die Bestrahlungsdosis nicht dokumentiert.

Nach Ende der Primärtherapie wurden die Patientinnen routinemäßig alle 3 Monate innerhalb der ersten zwei Jahre und danach alle 6 Monate mittels einer gynäkologischen Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation nachgesorgt.

## 2.2 Statistische Auswertung

### 2.2.1 Aufbereitung der Variablen

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden die demographischen sowie die Patientinnen- und Tumorcharakteristika mittels deskriptiver Statistik aufbereitet. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die für die Analyse herangezogenen Variablen. Für Fehlstellen im Datensatz wurde ein geeignetes Imputationsverfahren angewendet. So wurde bei 10 Patientinnen die fehlende Tumorgöße durch den Mittelwert der Tumorgöße aller Patientinnen ersetzt. Ferner wurde anhand einer Subgruppenanalyse überprüft, inwiefern Zusammenhänge zwischen RF und G bestehen. Hierfür wurde ein Pearson's  $\chi^2$  Test angewandt. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ .

### 2.2.2 Überlebenszeitanalyse

Anschließend wurde eine Überlebenszeitanalyse angestrengt. Das OS, das DFS sowie das Beckenrezidiv-freie Überleben (PRFS), wurden mittels des Kaplan-Meier Verfahrens sowohl für Patientinnen mit IB G2 als auch für solche mit IB G3 graphisch analysiert. Als Startzeitpunkt für die Überlebenszeitanalysen wurde der Tag des operativen Eingriffs gewählt. Endereignis für das OS war der Tod der Patientin oder die letzte dokumentierte Nachuntersuchung. Für das DFS sowie das PRFS wurde das Auftreten eines Rezidivs oder die letzte gynäkologische Untersuchung als Endzeitpunkt verwendet. Für das DFS definierte Ereignisse waren das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs (Vagina und/oder Becken) oder Fernmetastasen oder eine Kombination dieser. Die Definition der Ereignisse für das PRFS war das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs (Vagina und/oder Becken).

Die für Überlebenszeitanalysen häufig verwendete mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, da beim Ende der Nachbeobachtungszeit (Follow-up) bei weniger als 50% der Patientinnen ein Ereignis eingetreten ist. [44] Stattdessen wurden die medianen Nachbeobachtungszeiten durch das Reverse-Kaplan Meier Verfahren bestimmt sowie im Anschluss daran die Überlebensraten für den Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit per Kaplan-Meier Schätzer berechnet. Anschließend wurde ein Logrank-Test durchgeführt. Dieser Test dient dazu, signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten zweier Patientinnengruppen sichtbar zu machen. [45] In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl das OS als auch das DFS der Patientinnen mit G2 mit denjenigen mit

G3 verglichen. Als Voraussetzung für den Logrank Test muss die Annahme proportionaler Hazards gelten. Dies wurde im Vorhinein anhand der Kaplan-Meier Kurven überprüft. Da diese sich nicht überkreuzen wird von proportionalen Hazards ausgegangen. [46] Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  gewählt.

### 2.2.3 Regressionsanalyse

Ferner wurden für sämtliche zuvor definierten Variablen die Hazard Ratios in Bezug auf das OS und das DFS berechnet. Die Hazard Ratio ist eine Maßzahl für den Überlebensvorteil (oder auch Nachteil) einer Patientengruppe gegenüber einer Referenzgruppe. [46] Anders ausgedrückt beschreibt das Hazard Ratio das relative Risiko ein Ereignis zu erleiden im Verhältnis zu Patientinnen einer Kontrollgruppe. [45]

Eine univariate Cox-Regressionsanalyse wurde zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen und dem OS sowie DFS durchgeführt. Die Wirkung der Kombination mehrerer Variablen kann mehr als die Summe der Einzelwirkungen sein. So können sich einzelne Variablen gegenseitig verstärken oder abschwächen. Um zu überprüfen, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Zusammenspiel verschiedener Variablen und der Überlebensprognose herstellen lässt, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse angeschlossen. Als Variablen für die multivariate Analyse wurden sowohl Variablen ausgewählt, welche in den univariaten Analysen signifikante Ergebnisse erzielten  $p < 0,05$  als auch Variablen, welche einen positiven Trend in Richtung Signifikanz aufwiesen ( $p \leq 0,15$ ). In einem zweiten Schritt wurde die multivariate Analyse um bekannte RF wie Alter, LVI und G erweitert. Bevor die Analyse durchgeführt wurde, wurden sämtliche Variablen auf Kolinearität überprüft. Das Signifikanzniveau in der multivariaten Analyse lag bei  $p < 0,05$ . Für die retrospektive Datenanalyse wurde folgendes Statistikprogramm verwendet: Stata SE Version 13.1 (College Station, Texas, USA) durchgeführt.



### 3 Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse wurden bereits publiziert und werden im Folgenden kurz dargestellt. [43]

#### 3.1 Patientinnen- und Tumorcharakteristika

Insgesamt erfüllten 111 Patientinnen die Einschlusskriterien. Die Patientinnen- und Tumorcharakteristika sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Das Erkrankungsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug im Median 67 Jahre, wobei die Mehrzahl (73%) der Erkrankten älter als 60 Jahre alt waren. Die jüngste Patientin war 30 Jahre und die älteste Patientin 94 Jahre alt. Bei 56,8% (n=63) der eingeschlossenen Patientinnen wurde eine Adipositas diagnostiziert (Body Mass Index  $>30\text{kg/m}^2$ ). Des Weiteren bestand bei 73% der Frauen (n=81) mindestens eine Nebendiagnose. Die häufigsten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei insgesamt 70,3% (n=78) der Patientinnen auftraten. Insbesondere litten 64 (57,6%) Patientinnen an einer arteriellen Hypertonie, 40 (36,0%) unter einer Hyperlipidämie und 18 (16,2%) wiesen andere kardiovaskuläre Erkrankungen auf, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Bei 27,9% (n=31) bestand ein Diabetes mellitus. In Bezug auf die ethnische Herkunft wurde die Kohorte in zwei Gruppen unterteilt - „Weiße“ und „People of Colour“. Mit 79,3% (n=88) gehörten die Mehrzahl der Erkrankten der Population der „Weißen“ an. Im Gegensatz dazu wurden 20,7% (n=23) als „People of Colour“ klassifiziert, worunter folgende ethnische Gruppen vertreten waren: Afroamerikanerinnen (n=10), Hispanoamerikanerinnen (n=4), Asiatinnen (n=4) und Andere (n=5). Nach Diagnosestellung erhielten alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen eine operative Therapie mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexexstirpation. Der operative Zugangsweg oblag dem jeweiligen Operateur, wobei 55,9% der EC minimal-invasiv entfernt wurden. Im Rahmen des operativen Stagings erhielten 98,2% (n=109) der Patientinnen eine pelvine LNE, wobei bei 78,9% (n=86)  $\geq 10$  Lymphknoten (Interquartilsabstand (IQR) 10-22) entfernt wurden. Im Median wurden 17 pelvine Lymphknoten (Min-Max: 0-47) entfernt. 70,3% (n=78) Patientinnen erhielten zudem eine para-aortale LNE. Im Median wurden zwei Lymphknoten (IQR 0-5; Min-Max: 0-21) entnommen. Zwei Patientinnen erhielten eine Sentinel-LNE. 94,6% (n=105) der Frauen erhielten zusätzlich im Rahmen des operativen Stagings eine Peritonealspülung

zur Entnahme etwaiger potenziell maligner Zellen. Alle in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen wiesen in ihrer Tumorphistologie den Subtyp des endometrioiden EC auf. Außerdem zeigten alle Tumoren eine  $\geq 50\%$  MMI, was gemäß der FIGO-Klassifikation einem Stadium IB entspricht. Eine MMI in das äußere Drittel ( $\geq 67\%$ ) wurde bei 50,4% (n=56) histopathologisch festgestellt. Bei einer Patientin war die MMI nur aus dem FIGO-Stadium IB ableitbar und nicht exakt angegeben worden. Im histologisch untersuchten Tumormaterial wiesen 73,9% (n=82) einen G2 und 26,1% (n=29) einen G3 auf. Ein NG3 wurde bei 19,8% (n=22) im histologischen Tumormaterial sichergestellt. Eine LVI, welche neben der MMI und dem G, zu den etablierten RF zählt, war bei 51 Patientinnen (46,0%) vorhanden, sowie bei zwei Patientinnen (1,8%) nicht bekannt. Ferner ließ sich bei 55 Tumoren (49,6%) eine LUSI nachweisen. Bei 54 Studienteilnehmerinnen (48,6%) gab es keinen Anhalt für eine Infiltration. Des Weiteren wurde bei zwei Patientinnen im pathologischen Befund keine Beurteilung bezüglich eines LUSI angegeben. Die maximale Größenausdehnung des Tumors nach pathologischer Sicherung lag zwischen 0,6cm und 13,0cm, wobei 45,9% (n=51) eine Tumorausdehnung von  $>4,0$ cm aufwiesen.

Tabelle 5: Patientinnen- und Tumorcharakteristika (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

Variable		Anzahl der Patientinnen (n)	%
Alter	Mittelwert±SD	67,6±11,6	
	≤60 Jahre	30	27,0
	>60 Jahre	81	73,0
BMI	Mittelwert±SD	33,6±9,5	
	≤29,9 kg/m <sup>2</sup>	48	43,2
	>30,0 kg/m <sup>2</sup>	63	56,8
Ethnizität	Weißer	88	79,3
	People of Colour	23	20,7
Parität	≥Para	81	73,0
	Nullipara	29	26,1
	Unbekannt	1	0,9
Komorbiditäten	Kardiovaskulär	78	70,3
	Diabetes mellitus	31	27,9
	≥1 Komorbidität	81	73,0
	keine	30	27,0
Operativer Zugangsweg	Laparatomie	49	44,1
	Minimal-invasiv	62	55,9
Histologische Differenzierung	G2	82	73,9
	G3	29	26,1
Nukleäre Atypie	NG2	88	79,3
	NG3	22	19,8
	Unbekannt	1	0,9
LVI	Vorhanden	51	46,0
	Nicht vorhanden	58	52,2
	Unbekannt	2	1,8
MMI	≥67%	56	50,4
	50–66%	54	48,7
	Nicht spezifiziert	1	0,9
LUSI	Vorhanden	55	49,6
	Nicht vorhanden	54	48,6
	Unbekannt	2	1,8
Peritonealzytologie	Positiv	2	1,8
	Negativ	105	94,6
	Unbekannt	4	3,6
Tumorgröße	≤4 cm	60	54,1
	>4 cm	51	45,9
Pelvine LNE	Mittelwert±SD	16,6±8,5	
	≤17	60	54,1
	>17	51	45,9
Para-aortale LNE	Vorhanden	78	70,3
	Nicht vorhanden	33	22,9

BMI = Body-Mass-Index; G = histologischer Differenzierungsgrad; LNE = Lymphadenektomie; LUSI = Beteiligung des unteren Uterinsegments; LVI = Lymphovaskuläre Invasion; MMI = Myometriuminfiltration; NG = Nukleärer Atypiegrad; SD = Standardabweichung

In einer Subgruppenanalyse wurden die Studienteilnehmerinnen anhand ihres histologischen Differenzierungsgrads in zwei Gruppen aufgeteilt und untersucht, ob die Verteilung der Variablen in den beiden Kohorten signifikante Unterschiede aufweist. Die Ergebnisse der Analyse lassen sich Tabelle 6 entnehmen. Insgesamt unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Folgende Merkmale zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied: Bei Tumoren mit G3 wurden häufiger  $\geq 10$  pelvine Lymphknoten entfernt ( $p=0,036$ ). Außerdem wiesen Tumoren mit G3 häufiger einen NG3 ( $p<0,001$ ) auf und im Rahmen der Hysterektomie erhielten diese seltener eine minimal-invasive Intervention ( $p<0,001$ ). Bei Patientinnen mit einem EC mit G3 konnte außerdem ein Trend, in Richtung vermehrte LVI ( $p=0,05$ ) und MMI des äußeren Drittels ( $p=0,07$ ) nachgewiesen werden.

**Tabelle 6:** Subgruppenanalyse anhand des histologischen Differenzierungsgrads (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

Variable		G2 in % (n=82)	G3 in % (n=29)	P-Wert
Alter	>60 Jahre	73,2	72,4	0,94
BMI	>30,0 kg/m <sup>2</sup>	56,1	58,6	0,81
Ethnizität	Weißer	76,8	86,2	0,28
Komborbiditäten	$\geq 1$	74,4	69,0	0,38
Operativer Zugangsweg	Minimal-invasiv	65,9	27,6	<b>&lt;0,001</b>
NG	3	6,1	58,6	<b>&lt;0,001</b>
LVI	Vorhanden	40,2	62,1	0,05
MMI	$\geq 67\%$	45,1	65,5	0,07
LUSI	Vorhanden	47,6	55,2	0,55
Peritonealzytologie	Positiv	2,4	-	0,40
Tumorgröße	>4 cm	41,5	58,6	0,11
Pelvine LNE	< 10	25,6	6,9	<b>0,036</b>
Para-aortale LNE	Nicht vorhanden	13,4	6,9	0,87

BMI = Body-Mass-Index; G = histologischer Differenzierungsgrad; LNE = Lymphadenektomie; LUSI = Beteiligung des unteren Uterinsegments; LVI = Lymphovaskuläre Invasion; MMI = Myometriuminfiltration; NG = Nukleärer Atypiegrad

### 3.2 Überlebensanalysen

Insgesamt entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums 17 Patientinnen Rezidive und 24 Patientinnen verstarben. Als Todesursache wurde bei 3 der 24 Patientinnen ein

Fortschreiten der Tumorerkrankung angegeben. 18 Patientinnen (84,2%) verstarben aufgrund anderer Erkrankungen und bei einer war die Ursache des Ablebens nicht dokumentiert. Darüber hinaus sind zwei Patientinnen nach Abschluss der VBT weggezogen, und standen somit für Nachsorgeuntersuchungen nicht zur Verfügung.

### 3.2.1 Mediane Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das OS war 52 Monate (IQR 20-89 Monate), während sie für das DFS und das PRFS 36 Monate (IQR 12-70 Monate) betrug.

### 3.2.2 Kaplan-Meier Überlebensraten

Für eine Analyse der Überlebenszeiten und -raten wurden Kaplan Meier Kurven für das OS und das DFS erstellt, welche in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt sind. Die Überlebensrate nach 3-Jahren betrug 89,6%, mit einem 95%-Konfidenzintervall von 81,3% bis 94,3%, bezogen auf das OS. Für das DFS zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 90,1% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 79,1% bis 95,5%. Das PRFS nach 3 Jahren betrug 92,8% (95%-Konfidenzintervall 81,9% bis 97,3%).

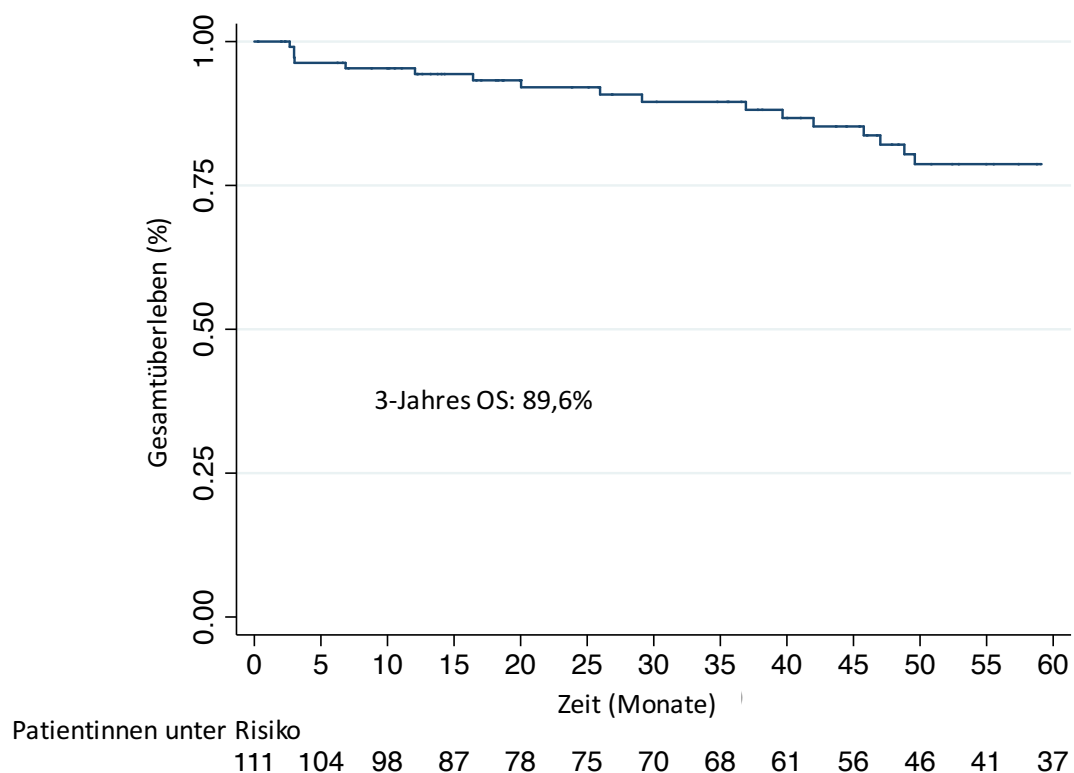
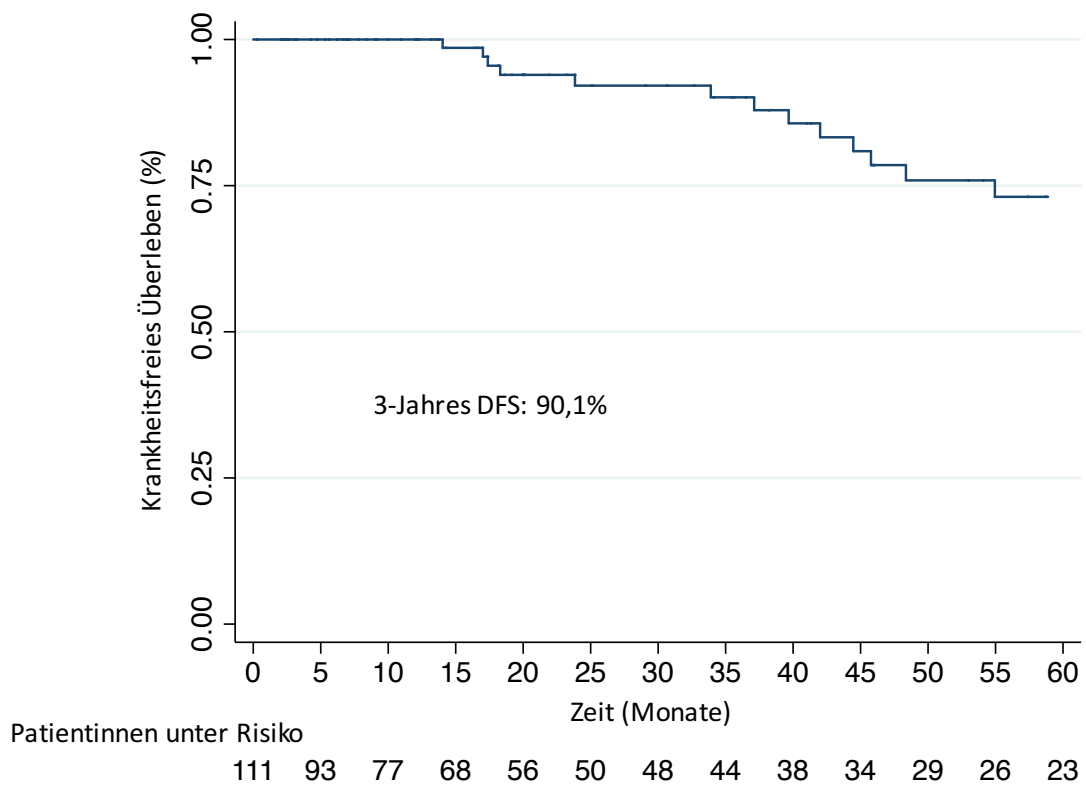


Abbildung 1: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Gesamtüberleben (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])



**Abbildung 2:** Kaplan Meier Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

#### *Subgruppenanalyse nach histologischem Differenzierungsgrad*

Der Logrank Test zum Nachweis eines potentiellen Unterschieds zwischen den zwei Patientinnengruppen - G2 versus G3 - nach 3 Jahren zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil einer Gruppe ( $p=0,27$ ). So lag das 3-Jahres OS bei Patientinnen mit G2 bei 91,3% und bei Patientinnen mit G3 bei 83,7%. Auch beim Vergleich des 3-Jahres-DFS gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit G2 und G3 ( $p=0,26$ ). So lag das 3-Jahres-DFS bei 89,6% respektive 90,4%. Graphisch sind die Überlebenskurven in Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

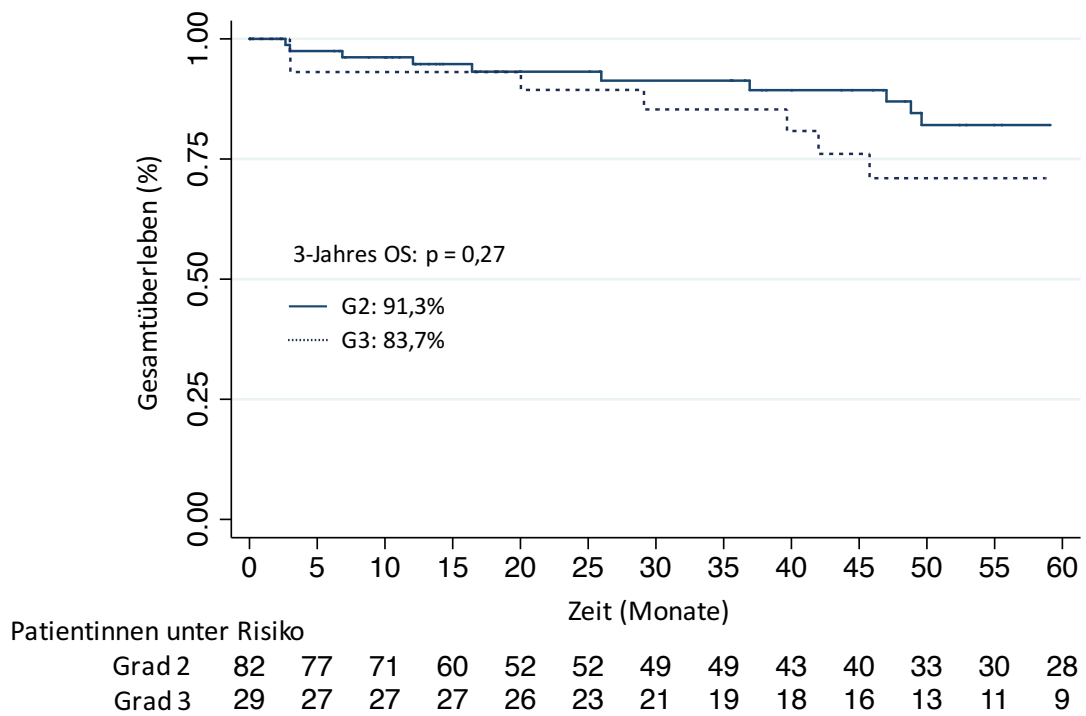


Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Gesamtüberleben nach histologischem Differenzierungsgrad (modifiziert nach Hochreiter et al.[43])

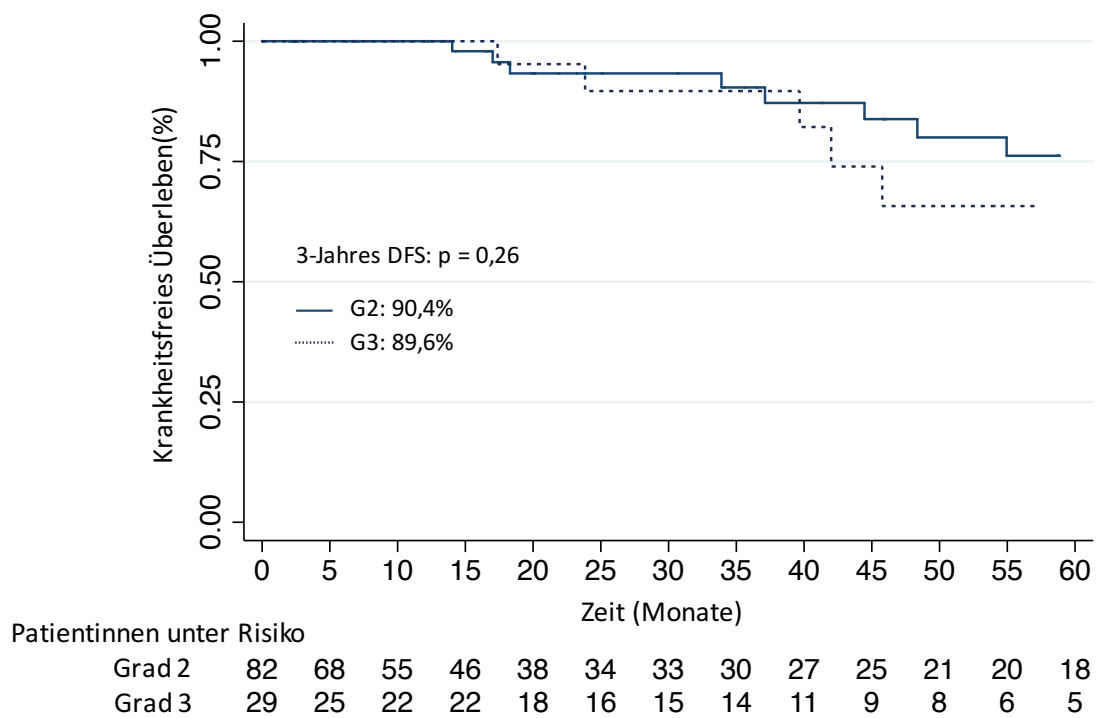


Abbildung 4: Kaplan Meier Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben nach histologischem Differenzierungsgrad (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

### 3.2.3 Cox-Regressionsanalyse und Risikofaktoren

Die Ergebnisse sowohl der univariaten als auch der multivariaten Cox Regressionsanalyse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Aus den Ergebnissen der univariaten Analysen lässt sich entnehmen, dass sowohl eine LUSI ( $p=0,016$ , Hazard Ratio 12,0 (95% Konfidenzintervall 1,6 - 91,7)) als auch eine MMI des äußeren Drittels ( $p=0,026$ , Hazard Ratio 4,2 (95% Konfidenzintervall 1,2 - 14,6)) einen signifikanten Einfluss auf das DFS haben. Ferner wirken sich ein NG3 ( $p=0,012$ , Hazard Ratio 2,8 (95% Konfidenzintervall 1,3 - 6,5)) sowie eine Tumorgöße von mehr als 4cm ( $p=0,003$ , Hazard Ratio 3,8,0 (95% Konfidenzintervall 1,6 - 91,7)) signifikant schlechter auf das OS aus.

Aus den multivariaten Analysen lässt sich ein negativer Einfluss von weniger als 10 entfernten pelvinen Lymphknoten ( $p=0,032$ , Hazard Ratio 6,7 (95% Konfidenzintervall 1,2-37,8)), einer LUSI ( $p=0,031$ , Hazard Ratio 10,4 (95% Konfidenzintervall 1,2-86,3)) und einer größeren Tumorgöße ( $p=0,024$ , Hazard Ratio 5,6 (95% Konfidenzintervall 1,3-25,1)) auf das DFS ableiten. Auf das OS wirken sich sowohl ein NG3 ( $p=0,005$ , Hazard Ratio 5,1 (95% Konfidenzintervall 1,7-15,9)) als auch eine Tumorgöße von mehr als 4cm ( $p=0,001$ , Hazard Ratio 5,0 (95% Konfidenzintervall 2,0-12,7)) negativ aus.

Insgesamt konnte die Datenanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss von bereits etablierten RF wie G3, LVI sowie fortgeschrittenem Alter der Patientinnen auf das Überleben, insbesondere das OS und das DFS, nachweisen.



Tabelle 7: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für OS und DFS (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

Variable	OS				DFS			
	UVA		MVA		UVA		MVA	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Alter (Jahre), ≤60 vs >60	2,48 (0,85-7,28)	0,1	1,70 (0,54-5,34)	0,37	2,68 (0,75-9,54)	0,13	2,10 (0,51-8,72)	0,31
Ethnizität, People of Colour vs Weiße	1,31 (0,39-4,40)	0,66	-	-	1,83 (0,39-8,48)	0,44	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), ≤29,9 vs >30,0	0,57 (0,25-1,27)	0,17	-	-	1,15 (0,42-3,19)	0,79	-	-
Kardiovaskuläre Erkrankungen, nein vs ja	1,49 (0,50-4,40)	0,47	-	-	0,62 (0,21-1,88)	0,40	-	-
Parität, ≥ para vs nullipara	0,96 (0,35-2,60)	0,93	-	-	0,31 (0,04-2,38)	0,26	-	-
OP, Laparatomie vs minimal-invasiv	0,62 (0,26-1,46)	0,27	-	-	1,62 (0,60-4,38)	0,35	-	-
Pelvine LNE, <17 vs ≥17	0,94 (0,41-2,17)	0,88	-	-	0,56 (0,20-1,55)	0,26	-	-
Pelvine LNE <10, nein vs ja	0,57 (0,13-2,44)	0,45	-	-	2,37 (0,75-7,50)	0,14	6,67 (1,17-37,84)	<b>0,032</b>
Para-aortale LNE, nein vs ja	1,52 (0,67-3,44)	0,31	-	-	1,61 (0,55-4,71)	0,39	-	-
Histologische Differenzierung, G2 vs G3	1,59 (0,69-3,64)	0,27	0,41 (0,14-1,23)	0,11	1,83 (0,63-5,31)	0,26	1,07 (0,28-4,04)	0,93
Nukleäre Atypie, NG2 vs NG3	2,84 (1,25-6,45)	<b>0,012</b>	5,13 (1,65-15,93)	<b>0,005</b>	1,20 (0,34-4,31)	0,78	-	-
MMI (%), ≥67 vs >50	1,64 (0,72-3,76)	0,24	1,86 (0,79-4,41)	0,16	4,16 (1,18-14,63)	<b>0,026</b>	2,38 (0,62-9,17)	0,21
LVI, nein vs ja	1,91 (0,83-4,37)	0,13	1,68 (0,72-3,93)	0,23	1,07 (0,39 - 2,89)	0,90	0,86 (0,30-2,46)	0,77
LUSI, nein vs ja	1,08 (0,49-2,42)	0,85	-	-	12,03 (1,58-91,70)	<b>0,016</b>	10,35 (1,24-86,25)	<b>0,031</b>
Tumorgröße (cm, Median), ≤4 vs >4	3,79 (1,56-9,17)	<b>0,003</b>	4,98 (1,95-12,70)	<b>0,001</b>	2,72 (0,91-8,15)	0,07	5,62 (1,26-25,13)	<b>0,024</b>

BMI = Body Mass Index; DFS = Krankheitsfreies Überleben; G = histologischer Differenzierungsgrad; LNE = Lymphadenektomie; LUSI = Tumordinfiltration in das untere Uterinsegment; LVI = Lymphovaskuläre Invasion; MMI = Myometriuminfiltration; MVA = Multivariate Cox-Regression; OP = operativer Zugangsweg; OS = Gesamtüberleben; UVA = Univariate Cox-Regression; vs = versus

### 3.3 Rezidive

Tabelle 8 gibt einen detaillierten Überblick über die Rezidivsituation, aufgeschlüsselt nach dem Ort des Auftretens des Rezidivs. Ferner lassen sich jeweils die Tumorbiologie, das Alter der Patientin, die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs, sowie einige Tumorspezifikationen (z.B. Molekulargenetik) entnehmen. Insgesamt kam es im Verlauf der Nachbeobachtung bei 17 (15,3%) Patientinnen zum Auftreten eines Rezidivs. Die mediane Zeit bis dieses Auftreten ist, lag bei 25,5 Monaten (Min-Max 11-51 Monate). Darüber hinaus lässt sich Tabelle 8 entnehmen, dass ein Großteil der Rezidive als Beckenrezidiv auftrat, häufig auch in Kombination mit Fernmetastasen. So waren 12 der 17 Rezidive im Beckenbereich angesiedelt, davon 9 in Kombination mit Fernmetastasen. Von den Beckenrezidiven traten insgesamt 5 im Vaginalbereich auf (2 distal, 3 am Scheidenstumpf). Zudem kam es bei einer Patientin im Suburethralbereich zur Rezidivsituation, welche mittels definitiver EBRT behandelt wurde. 5 Frauen entwickelten reine Fernmetastasen. Hiervon waren insbesondere die Lunge und das Abdomen betroffen. Insgesamt fällt auf, dass 16 der 17 Patientinnen (94,1%) mit einem Rezidiv in der ursprünglichen Histologie eine LUSI hatten. Des Weiteren wiesen 13 der 17 (76,5%) Patientinnen mit einem Rezidiv bei Erstdiagnose eine MMI des äußeren Drittels im histopathologischen Befund auf.

Betrachtet man unsere gesamte Studienkohorte, so haben 8,5% der Patientinnen mit G2 sowie 17,2% der Patientinnen mit G3 ein Beckenrezidiv (Becken +/- Vagina) entwickelt. Beschränkt man sich auf diejenigen Patientinnen mit einer LUSI (n=55, 49,5%), so steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Beckenrezidivs für Patientinnen mit G2 auf 18% (+9,5%) und für Patientinnen mit G3 Tumoren auf 25% (+7,8%). Die Wahrscheinlichkeit für Patientinnen mit G2 Tumoren ein isoliertes Vaginalrezidiv zu erleiden, lag bei 4%, für Patientinnen mit G3 bei 7%. Die soeben erläuterten Rezidivraten werden in Tabelle 9 erneut übersichtlich aufgelistet.

Tabelle 8: Übersicht Rezidivbildung (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

Lokalisation Rezidiv	Patientin	Details	Alter (Jahre)	G	NG	MMI (%)	LUSI	LVI	Tumorgroße (cm)	pelvine LK	Rezidiv (Mo- nate)	Genomische Klassifikation
Becken	P1	distale Vagina	77	2	2	94	pos	neg	4,2	27	43	N/A
	P2	Beckenwand	81	2	2	76	pos	pos	4	8	27	MSI-high, p53abn, PTEN, ARID1A, PMS2, MLH1
	P3	Scheidenstumpf, Beckenwand	62	2	2	66	pos	pos	4,2	4	14	MSI-high, TMB-high, PTEN, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA
Becken und Fernmetastasen	P4	Beckenwand, Lunge	57	2	2	55	pos	neg	3,0	21	33	N/A
	P5	Beckenwand, Lunge	67	2	2	95	pos	neg	4,0	7	29	MSI-high, TMB-high, PTEN, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA
	P6	Beckenwand, M. psoas Infiltration, Rektum, Lunge	62	2	2	62	pos	neg	2,5	11	15	N/A
	P7	Scheidenstumpf, inguinaler LK, Lunge	82	2	2	82	pos	pos	4,2	28	23	N/A
	P8	Beckenwand, Abdomen, Knochen, Lunge	59	3	2	93	pos	pos	4,5	29	27	N/A
	P9	Scheidenvorhof, Klitoris, Urethra, inguinaler LK	70	3	3	75	pos	pos	4,2	21	27	N/A
	P10	Beckenwand, Abdomen	93	3	3	83	pos	neg	4,2	24	11	N/A
	P11	distale Vagina, Beckenwand, Lunge	58	3	2	70	neg	pos	4,2	20	26	N/A
	P12	Scheidenstumpf, Sigma, Omentum	84	3	2	67	pos	neg	5,9	16	24	MSI-high, KRAS, ARID1A, PTEN
	Fern- metastasen	P13	Lunge	63	2	2	100	pos	neg	8,5	17	19
P14		Lunge	57	2	2	55	pos	neg	4,0	3	14	PMS2, MSH2, MSH6, MLH1
P15		Abdomen	59	2	2	95	pos	pos	1,8	23	47	N/A
P16		Abdomen	67	2	2	83	pos	neg	4,5	18	14	N/A
P17		Lunge	66	3	3	82	pos	neg	4,0	10	52	ARID1A, PIK3CA, PTEN

ARID1A = AT rich interactive domain-containing protein; CTNNB1 = Catenin Beta 1-Gen; G = histologischer Differenzierungsgrad; KRAS = Kirsten rat sarcoma-mutation; LK = Lymphknoten; LUSI = Tumorinfiltration in das untere Uterinsegment; LVI = Lymphovaskuläre Invasion; MLH1 = MutL Homolog 1-Gen; MMI = Myometriuminfiltration; MSH2 = MutS Protein Homolog 2-Gen; MSH6 = MutS Protein Homolog 6-Gen; MSI = Mikrosatelliteninstabilität; N/A = nicht verfügbar; NG = nukleärer Atypiegrad; PIK3CA = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha Protein; PMS2 = Postmeiotische Segregation erhöhtes 2-Gen; PTEN = Phosphatase und Tensin Homolog-Gen; TMB = tumor mutational burden; p53abn = tumor protein 53 mutiert

**Tabelle 9:** Rezidivrate in Abhängigkeit des histologischen Differenzierungsgrads (modifiziert nach Hochreiter et al. [43])

	G2	G3	G2 + LUSI	G3 + LUSI
Beckenrezidiv (Becken +/- Vagina)	8,5 %	17,2 %	18 %	25 %
Vaginalrezidiv	4 %	7 %	-	-

G = histologischer Differenzierungsgrad; LUSI = Tumorinfiltration in das untere Uterinsegment

### 3.3.1 Molekulare Klassifikation in der Rezidivsituation

Bei 41,2% (n=7) der Patientinnen in einer Rezidivsituation wurde das Tumormaterial einer genomischen Klassifizierung unterzogen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 8 dargestellt. Sechs dieser Analysen zeigten ein defizientes MMR-System im Sinne einer PMS2 Mutation oder einer MSI. Des Weiteren waren Mutationen häufig im Tumorsuppressorgen PTEN, aber auch in ARID1A und PIK3CA nachzuweisen. Eine CTNNB1 Mutation ließ sich in 2 Rezidiven nachweisen. Bei einer Patientin in der Rezidivsituation wurde eine p53-Mutation festgestellt.

## 4 Diskussion

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf den bereits publizierten Daten des wissenschaftlichen Artikels von Hochreiter et al. [43]

### 4.1 Überlebensraten und Rezidivraten

Die adjuvante VBT nach operativer Hysterektomie mit systematischer LNE bei Patientinnen mit frühem endometrioiden EC im FIGO-Stadium I zeigte hohe Überlebensraten mit einem 3-Jahres OS von 89,6% und erwies sich somit als sehr gute Therapiemodalität. [43] Ähnlich hohe Überlebensraten nach VBT wurden durch andere internationale Studien beschrieben, welche von einem 5-Jahres OS von 84,0% bis 95,5% berichteten. [47][48][42][49] Auch eine retrospektive Analyse von Rydzewski et al. mit über 40.000 Patientinnen im FIGO-Stadium I mit LNE konnte einen signifikanten Vorteil der VBT im Vergleich zur Observation in Bezug auf das OS zeigen. [50] Die randomisierte PORTEC-2 Studie verglich die VBT mit der EBRT für Patientinnen mit hohem-intermediärem Risiko. Initial von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit einem G3, da ältere Studiendaten bei FIGO-Stadium IB und G3 Tumoren ohne LNE bereits einen Überlebensvorteil durch eine adjuvante EBRT im Gegensatz zu einer VBT nachweisen konnten. [26][42][41] Insgesamt zeigte in der PORTEC-2 Multicenterstudie die VBT Gruppe nach 5 Jahren ein höheres OS mit 84,8% im Gegensatz zu 79,6% in der Kohorte die eine EBRT erhielten. [42] Allerdings stellte sich nach erneuter pathologischer Begutachtung der Tumoren heraus, dass sie zu 80-85% einen G1 aufwiesen anstelle eines ursprünglich diagnostizierten G2. Die absolute Anzahl von Patientinnen mit Stadium IB G2 Tumoren und demnach auch Patientinnen mit hohem-intermediärem Risiko, könnten in der Studienpopulation somit unterrepräsentiert gewesen sein. Dies bedeutet, dass die Rolle der adjuvanten VBT in PORTEC-2 bei Patientinnen mit hohem-intermediärem Risiko nicht eindeutig und eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit unseren Daten möglicherweise schwierig ist. [26][43][42] Ein 20-Jahres-Update der Aalders et al. Studie fand keinen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil beim Vergleich von VBT versus VBT + EBRT beim frühen EC. In Folge der intensivierten Kombinationstherapie zeigte sich eine erhöhte Mortalität. Zudem ließ sich bei Patientinnen die jünger als 60 Jahre alt waren, eine erhöhte Zweitmalignomrate beobachten. [41][51]

Bei einem DFS und einem PRFS von 90,1 % respektive 92,8% nach 3 Jahren, sowie der insgesamt geringen Rate an Rezidiven in unserer Studie, stellt die VBT eine gute, sichere und risikoarme Therapie für Patientinnen mit frühen EC dar. [43] Ähnliche Ergebnisse mit einer hohen lokoregionären Kontrolle lieferte die PORTEC-2 Studie, die ein 5-Jahres DFS von 82,7% nach VBT und 78,1% nach EBRT aufzeigte. [42] Sunil et al. führte in seiner Arbeit eine Therapieeskalation durch, indem er die Kombination aus EBRT + VBT versus einer dosisesskalierten VBT (Gesamtdosis 26 Gy) hinsichtlich DFS und Rezidivraten untersuchte. Das DFS nach 5-Jahren unterschied sich nicht signifikant in beiden Studienarmen und eine Dosisesskalation der VBT führte nicht, wie erhofft, zu einem verbesserten DFS. Bei einer hohen lokoregionären Kontrolle mit geringen Rezidivraten, wird die alleinige VBT aufgrund des geringeren Toxizitätsprofils im Vergleich zur EBRT + VBT als Standard empfohlen. [52]

Das Auftreten von Beckenrezidiven nach 3 Jahren waren in unserer Studie selten und überwiegend in Kombination mit Fernmetastasen nachzuweisen. [43] Eine ähnlich geringe Anzahl an isolierten lokoregionären Rezidiven wurde in der randomisierten PORTEC-2 Studie in beiden Therapiegruppen (EBRT versus VBT) beobachtet, sodass die VBT nach Aussage der Autoren als ausreichend gilt. [42] Die aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien empfehlen bei einem erhöhten Risiko für ein vaginales Rezidiv bei Patientinnen mit hohem-intermediärem Risiko nach Lymphknotenstaging die Durchführung einer adjuvanten VBT. [23] Auch nach der Veröffentlichung der 10-Jahres Daten der PORTEC-2 Studie konnte eine annähernde Gleichwertigkeit der beiden Therapiemodalitäten zur Absenkung des vaginalen Rezidivrisikos bestätigt werden, jedoch unter Berücksichtigung einer höheren Rate an pelvinen Rezidiven (VBT 2,5% versus EBRT 0,5%). [53] Ein Versuch das Beckenrezidivrisiko zu senken wurde durch Randall et al. in der GOG-0249 Studie initiiert. Eingeschlossen wurden Frauen mit hohem-intermediärem Risiko (FIGO-Stadium IB 74%, endometrioid 71%) und hohem Risiko, die entweder eine VBT mit sequentieller Chemotherapie (3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) erhielten oder im Kontrollarm mittels alleiniger EBRT behandelt wurden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen bezogen auf lokale Rezidive, distante Metastasen sowie das DFS nach 3 Jahren (82%) gefunden. Lediglich eine erhöhte Anzahl an pelvinen- und paraaortalen Lymphknotenmetastasen wurde in der VBT + Chemotherapie Kohorte (9%) im Gegensatz zur EBRT Gruppe (4%) beobachtet, was den Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie bei deutlich erhöhtem Nebenwirkungsprofil

in Frage stellt. Die Autoren der GOG 249-Studie kommen zu dem Schluss, dass die EBRT zur Senkung des Beckenrezidivrisikos ausreichend effektiv ist. [54]

## 4.2 Risikofaktoren

Trotz guter Ergebnisse in den Überlebensdaten in unserer Studie, scheint es eine Untergruppe an Patientinnen mit einem (hohen)intermediären Risiko zu geben, die zusätzlich ungünstige klinisch-pathologische RF aufweisen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Beckenrezidiv einhergehen. Dazu zählen ein Primärtumor >4cm, eine LUSI, ein NG3 und eine Entfernung von <10 pelvinen Lymphknoten beim operativen Staging in Kombination mit bereits anerkannten RF. Eine LUSI führte in unserer Studie zu einer signifikant erhöhten Rezidivrate und konnte bei 94,1% der Patientinnen mit Rezidiv identifiziert werden. [43] Eine LUSI wird in den NCCN-Leitlinien neben Alter, Tumorgröße, LVI und MMI bereits zu den etablierten RF für eine schlechtere Prognose gezählt. [55][20][23] In der veröffentlichten Literatur existieren unterschiedliche Sichtweisen in Bezug auf die Relevanz einer LUSI auf die Prognose des OS und DFS, sodass der Status als RF umstritten ist. [56][57] Ebenso wird die LUSI in den deutschen S3-Leitlinien nicht als etablierter RF angesehen. [11] Tumoren mit NG3 gingen in unserer retrospektiven Analyse mit einem signifikant schlechteren OS einher. [43] Der NG wurde bei neu diagnostizierten EC routinemäßig im histopathologischen Befund des Yale New Haven Hospitals erhoben. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von anderen Studien, die bei einem NG3 ein schlechteres OS zeigen konnten. [58][12][59] Zudem wurde bei Mittal et al. eine Subgruppe an Patientinnen mit hohem Risiko identifiziert, die neben RF wie einem G3, einer >50% MMI, einer vaskuläre Invasion, außerdem einen NG3 aufwiesen, was bei ihnen zu einer insgesamt erhöhten Mortalitätsrate nach 5-Jahren geführt hat. [58] Der NG kann als prädiktiver Faktor in Kombination mit etablierten RF für ein schlechteres Überleben herangezogen werden. [12][59][60] Inwiefern er jedoch einen Stellenwert als eigenständiger Risikofaktor besitzt, ist aufgrund der geringen Datenlage nicht gänzlich geklärt und es werden weitere Studien benötigt, die den Einfluss von NG auf das OS und DFS überprüfen.

Der G ist als etablierter RF aufgeführt. Je schlechter die histologische Differenzierung, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Rezidivs und desto schlechter ist die Prognose. [17][18] Dennoch wurde der G in unserer Studie nicht als statistisch signifikanter

RF für ein schlechteres OS oder DFS identifiziert. In einer Subgruppenanalyse verhielten sich die G2 und G3 Tumoren ähnlich hinsichtlich ihrer Aggressivität. [43] Ein Grund dafür, könnte die relativ kleine Studienpopulation in unserer retrospektiven Auswertung gewesen sein, sowie die bekannte molekulargenetische Heterogenität der Tumoren. [43][61] Zusätzlich konnten wir in unserer retrospektiven Analyse keinen eindeutigen statistisch signifikanten Einfluss von weiteren etablierten RF wie LVI sowie fortgeschrittenem Alter der Patientinnen auf das OS oder DFS nachweisen. Dies könnte ebenso auf eine zu geringe Anzahl an Patientinnen in unserer Studienkohorte zurückzuführen sein. [43]

### **4.3 Risikogruppen**

Für die vorliegende Arbeit wurden speziell Patientinnen mit einem (hohen)intermediären Risiko nach der Einteilung der GOG-99 Studie eingeschlossen. [43][18] In der PORTEC-1 Studie wurde anhand von einer weiteren Subgruppenanalyse Tumoren als hohes-intermediäres Risiko kategorisiert, wenn zwei der folgenden RF vorhanden waren: G3, Alter >60 Jahre, >50% MMI. Weitere Risikogruppen wurden durch die ESMO (2016) und ASTRO/ASCO definiert. [62][63] Insgesamt unterscheiden sich die Gruppen mit hohem-intermediärem Risiko hinsichtlich der Anzahl und Gewichtung der verwendeten einzelnen RF und es ist dadurch nur bedingt möglich, die unterschiedlichen Risikogruppen der Publikationen miteinander zu vergleichen. [17][18][26] Fraglich ist, ob sich durch eine Vereinheitlichung der unterschiedlichen Risikogruppeneinteilungen, die Ergebnisse in Bezug auf das OS oder das DFS ändern würden und ob dies einen Einfluss auf die adjuvante Therapie hätte. Einen möglicherweise wichtigen Weg in eine neue Risikogruppeneinteilung wird durch die Integration genomischer Analysen ermöglicht. [23]

### **4.4 Genomische Klassifikation**

Genomische Analysen stellen einen vielversprechenden Ansatz zur personalisierten Risikostratifizierung dar, welche unabhängig von den etablierten histopathologischen RF und Patientencharakteristika, adaptierte Therapieempfehlungen beim EC ermöglichen. Neueste Leitlinien-Empfehlungen sprechen sich für einheitliche genomische Analysen bei allen EC aus. Falls die Kapazitäten molekulargenetischen Untersuchungen bei allen Patientinnen nicht erlauben, sollten diejenigen in der Gruppe mit hohem Risiko bevorzugt



werden. [23] Der Einfluss von genomischen Analysen auf die Wahl der adjuvanten Therapie wird derzeit in der PORTEC-4a Studie sowie weiteren randomisierten Studien untersucht. [21][22][23] Während unseres Studienzeitraumes waren molekulargenetische Untersuchungen für Patientinnen mit EC am Yale New Haven Hospital in der Primärsituation nicht üblich. Infolgedessen wurden lediglich bei einigen Patientinnen die ein Rezidiv aufwiesen 6,3% (n = 7) eine molekulargenetische Analyse zur Bestimmung des genetischen Mutationsmusters durchgeführt. Von diesen wiesen sechs (85,7%) ein defektes MMR-System auf. [43] Reijnen et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie an 128 Patientinnen mit endometrioiden EC (FIGO-Stadium IB/II, G3) von einer signifikanten Verbesserung des DFS in Folge einer adjuvanten Bestrahlung bei Patientinnen mit einem defizienten MMR-System. [64] Des Weiteren wies eine Patientin in der Rezidivsituation eine p-53 Mutation auf. [43] Da p53 mutierte Tumoren die schlechteste Prognose aufweisen, sind Rezidive im Zusammenhang mit einer nicht erkannten p53 Mutation möglicherweise naheliegend. [23] Ferner zeigte sich bei den Patientinnen in unserer Studie, die eine molekulargenetische Analyse in der Rezidivsituation erhalten haben, dass diese nach der Risikogruppeneinteilung von ESGO/ESTRO/ESP teilweise nicht der hohen-intermediären Risikogruppe zugeteilt worden wären, sondern aufgrund der Ergebnisse der molekulargenetischen Analyse in die Gruppe mit intermediären oder die Gruppe mit hohem Risiko eingestuft worden wären (siehe Tabelle 8) So wäre unsere Patientin P2 mit nachgewiesener p53 Mutation in die Gruppe mit hohem Risiko eingeordnet worden, war also möglicherweise initial mit VBT untertherapiert worden. Die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie hätte für diese Patientin eine EBRT in Kombination mit einer Chemotherapie empfohlen. Im Gegensatz dazu, wären drei Patientinnen mit Rezidiv aus unserer Kohorte (P5, P13, P14) aufgrund der molekulargenetischen Charakteristik (MMR/MSI) in die intermediäre Risikogruppe eingestuft worden. Tabelle 8 lässt sich entnehmen, dass bei der Patientin P5 eine MSI festgestellt wurde. Bei den Patientinnen P13 und P14 wurde jeweils eine PMS2 Mutation nachgewiesen. Zudem wurde bei der Patientin P14 eine Mutation in MSH2, MSH6 und MLH1 festgestellt. [43] Da die molekulargenetischen Analysen anhand der Tumorrezidive durchgeführt wurden, sind Rückschlüsse auf die Primärsituation nicht zulässig. Würden die Ergebnisse von Analysen des Primärtumormaterials entstammen, so würde die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie für die Patientinnen P5, P13, P14 eine adjuvante VBT empfehlen. Diese Patientinnen wurden demnach leitliniengerecht therapiert, wobei es in unserer Studie dennoch zur Entwicklung von Rezidiven gekommen ist.

Da Patientin P14 jünger als 60 Jahre alt war, hätte die Leitlinie für diese Patientin in der adjuvanten Primärsituation ebenso den Verzicht auf eine adjuvante VBT vertreten. Daraus ergäbe sich eine theoretische Übertherapie nach ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie für die Primärsituation. [43][23] Insgesamt bieten diese Ergebnisse allerdings durch den sehr geringen Anteil an durchgeführten molekulargenetischen Analysen eine limitierte Aussagekraft. Derzeitige unwissentliche Über- oder Untertherapien durch eine nicht optimale adjuvante Therapie, könnten allenfalls in Zukunft verhindert werden.

#### 4.5 Lymphadenektomie

In unserer Studie erfolgte routinemäßig während des operativen Stagings eine systematische LNE, wobei bei insgesamt 98,2% der Patientinnen im Mittel 17 Lymphknoten entfernt wurden. [43] Laut der aktuellen S3-Leitlinie kann bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IB und G2 eine systematische LNE und bei Patientinnen ab einem FIGO-Stadium IB und G3 soll eine beidseitige pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung durchgeführt werden. [7][11] Das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung bezogen auf alle FIGO-Stadien beträgt 15%, wobei am häufigsten die pelvinen Lymphknoten befallen sind. [65] Eine Studie der GOG fand, dass bei G3 Tumoren und einer MMI in das äußere Drittel das Risiko für eine pelvine oder paraaortale Lymphknotenbeteiligung bei 34% respektive 23% liegt. [34] In unserer Studie zeigte sich bei einer Mindestentnahme von 10 pelvinen Lymphknoten ein signifikant verbessertes DFS. [43] Ähnliche Ergebnisse wurden durch weitere Studien beschrieben, die bei einer Entnahme von 10-12 Lymphknoten neben einem erhöhten DFS, auch eine Verbesserung des OS zeigen konnten. [66][67][68] Patientinnen der randomisierten PORTEC-Studien erhielten routinemäßig keine LNE. [17][42] Randomisierte Multicenterstudien fanden beim frühen EC keinen therapeutischen Vorteil einer LNE im Rahmen des operativen Stagings in Bezug auf das OS und DFS, sodass diese eine LNE nicht routinemäßig empfehlen. [69][65] Letztendlich ist der therapeutische Nutzen der systematischen LNE umstritten. Anhand der aktuellen NCCN-Leitlinien geht die Empfehlung einer Lymphknotenentfernung weg von einer vollständigen LNE hin zu einer selektiveren gezielteren LNE gegebenenfalls auch einer Sentinel-LNE. [70]

#### **4.6 Komorbiditäten und therapieassoziierte Nebenwirkungen**

In unserer Kohorte waren fast 75% der Frauen älter als 60 Jahre und wiesen eine oder mehrere Begleiterkrankungen auf. [43] Neben biologischen Faktoren des Tumors wie Stadium, Tumortyp oder G spielen auch das Alter sowie der individuelle Gesundheitszustand der Erkrankten eine Rolle in der Entscheidungsfindung der optimalen adjuvanten Therapie beim frühen EC. In Anbetracht dessen ist die VBT eine Therapiemethode mit exzellenter lokoregionärer Kontrolle bei gleichzeitig geringer therapieassoziiierter Toxizität, die sich folglich positiv auf die Lebensqualität der Frauen auswirkt. Therapieassoziierten Nebenwirkungen der VBT waren in dieser retrospektiven Auswertung kein Endpunkt, sie sollten dennoch insbesondere in Bezug auf die meist ältere und komborbide Patientinnenpopulation mit EC im Folgenden kurz diskutiert werden. Vorteile der VBT im Gegensatz zur EBRT lieferten die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse der PORTEC-2 Studie. Hierbei erzielte die VBT vor allem bezogen auf die gastrointestinale Toxizität signifikant bessere Ergebnisse, insbesondere traten deutlich weniger akute Beschwerden wie eine Diarrhö oder Schwierigkeiten beim Halten des Stuhls auf. Signifikant günstigere Resultate konnten auch im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Funktionen nach vorangegangener VBT beschrieben werden. [17][18][65][41][71][72] 5 Jahre nach der erstmaligen Veröffentlichung der Lebensqualitätsanalyse der PORTEC-2 Daten erschien eine neue Auswertung der nachbeobachteten Patientinnenkohorte mit nicht weniger beeindruckenden Ergebnissen. In der Kohorte die eine EBRT erhielt zeigten sich weiterhin klinisch-relevante gastrointestinale Beschwerden und deutliche Limitationen im Alltag im Gegensatz zur VBT Kohorte. Einzig eine persistierende vaginale Atrophie mit Scheidentrockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wurde auch Jahre nach der Bestrahlung in der VBT Kohorte häufiger beobachtet. [40][71]

#### **4.7 Stärken und Limitationen der Studie**

Nach aktuellem Wissensstand, ist meine Doktorarbeit die größte retrospektive Studie einer einzelnen Institution, in der Patientinnen mit einem endometrioiden EC im FIGO-Stadium IB und G2 oder G3 ausschließlich mit adjuvanter VBT behandelt wurden. Die Stärken in der Studie liegen insbesondere in der Homogenität der Patientinnenkohorte. Anhand der sorgfältig ausgewählten Einschlusskriterien, wurden entsprechend Patientinnen

mit EC die auf die Gebärmutter beschränkt waren, den gleichen histologischen Typ besaßen und nach erfolgter chirurgischer Intervention ausschließlich mit einer adjuvanten VBT behandelt wurden, ausgewählt und eingeschlossen. Im Vergleich dazu stehen große randomisierte Studien wie PORTEC und GOG, die sowohl Tumoren mit unterschiedlichen histologischen Typen, wie seröse und klarzellige Karzinome, eingeschlossen als auch vereinzelt zusätzliche adjuvante Therapiemodalitäten nicht ausgeschlossen haben, sodass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig und eine Verzerrung der Endergebnisse möglich war. [42][18] Ferner erfolgte die pathologische Begutachtung des Tumormaterials in meiner Studie durch erfahrene Pathologinnen einer einzelnen Institution, sodass standardmäßig histopathologische Kriterien wie die LUSI, der NG, die prozentuale MMI des Tumors oder die dreidimensionale Tumorausbreitung ausgewertet wurden. Zudem wurden bereits bei einigen Patientinnen in einer Rezidivsituation molekulargenetische Analysen angestrengt, welche zu der Zeit über den Stand der Forschung hinausgingen.

Die Schwächen der Studie begründen sich einerseits durch die retrospektive Datenanalyse, die eine Verzerrung der Ergebnisse durch andere möglicherweise nicht berücksichtigte Bias zur Folge haben könnten. Fehlende Daten im Datensatz können retrospektiv meist nicht eruiert werden. In meiner Datenanalyse wurden einzelne fehlende Parameter mithilfe eines statistischen Missing-Data-Verfahrens, der sogenannten Mittelwert-Imputation, ersetzt. Eine weitere Limitation ist die Anzahl an Studienteilnehmerinnen, die für weitere statistische Analysen zu gering war, sowie das Fehlen einer Vergleichsgruppe. Durch die geringe Anzahl an durchgeführten molekulargenetischen Analysen war eine statistische Auswertung nur begrenzt möglich.

#### **4.8 Implikationen für Praxis und Forschung**

Das Verhalten des endometroiden EC lässt sich anhand der Tumorstadien und etablierten RF bislang nicht ausreichend einschätzen. Anhand der bisher publizierten Daten mit heterogenen Studieneinschlusskriterien sind Therapieempfehlungen für die adjuvante Situation noch vage, so dass Handlungsspielräume für die behandelnden ÄrztInnen entstehen. Dies wird auch dadurch gefördert, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Risikogruppeneinteilungen in der Literatur verwendet werden und unterschiedliche adjuvante The-

rapiekonzepte an heterogenen Patientinnengruppen untersucht wurden. Überlebensraten und Rezidivraten lassen sich daher oftmals nur schwer untereinander vergleichen. Eine Vereinheitlichung der Risikogruppeneinteilung ist daher notwendig und beim EC durch den Einsatz von molekularpathologischen Tumoranalysen als prognostischer Surrogatmarker (z.B. POLE, MMR, p53 etc.) in der Primärtherapie obligater Bestandteil der Diagnostik. [27] Aktuelle randomisierte prospektive Studien zur „maßgeschneiderten“ adjuvanten Therapie, wie die RAINBO Studie (Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features, TransPORTEC), untersuchen stratifiziert nach molekularpathologischen Tumormerkmalen mit dem Endpunkt am 3-Jahres-Rezidivfreien Überleben. [73] Molekulargenetischen Tumoranalysen mit prognostischen Wert in die Risikogruppeneinteilung zu integrieren, wird in der aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie seit 2021 bereits für alle Frauen mit EC empfohlen. [23] Ziel ist es, durch molekulargenetische Analysen am Tumorgewebe, ein besseres Verständnis der Tumorgenetik und somit des Tumorverhaltens zu gewinnen und dadurch eine verbesserte risiko-adaptierte und maßgeschneiderte adjuvante Therapie zu ermöglichen. Untertherapien sollen verhindert sowie intensiviertere Therapien für Hochrisiko-Konstellationen wie p53-mutierte Tumoren zur Vermeidung von Rezidiven untersucht werden. Des Weiteren sollen mögliche Nebenwirkungen in Folge einer Übertherapie z.B. bei POLE-mutierten Patientinnen minimiert werden. Anhand meiner Studie scheint die VBT bei Patientinnen mit FIGO IB G2-3 zur lokalen Tumorkontrolle ausreichend zu sein. Welche Frauen mit einem frühen EC mit (hohem)intermediärem Risiko jedoch ein Tumorrezidiv erleiden und inwiefern typische Metastasierungsmuster bezogen auf lokoregionäre Rezidive sowie distante Metastasen existieren, ist trotz der bestehenden Datenlage bisher nicht gut verstanden. Die bereits geforderten randomisierten prospektiven Multicenterstudien, unter Einschluss molekulargenetischer Analysen, können auch zu einem besseren Verständnis der Rezidiventwicklung beitragen. Darüber hinaus bilden molekulargenetische Analysen die Grundlage für neuartige Therapieansätze wie Immuntherapien. Eine Herausforderung in der kommenden Zeit liegt in der Erforschung der Potenziale zielgerichteter und maßgeschneiderter adjuvanter Therapien in Kombination mit einer Radiotherapie um eine bessere lokoregionäre und distante Tumorkontrolle zu erzielen.

## 5 Schlussfolgerungen

Das EC wird durch das klinische Leitsymptom der postmenopausalen Blutung oftmals bereits in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert. Nach der Hysterektomie mit beidseitiger Adnexexstirpation mit Lymphknotenstaging folgt nach einer Risikobewertung unter Berücksichtigung des FIGO-Stadiums, des Gradings und der etablierten Risikofaktoren die Empfehlung zur adjuvanten Therapie. In der bisher veröffentlichten Literatur scheint es beim frühen EC jedoch eine Kohorte mit hohem-intermediärem Risiko zu geben, die durch das Vorliegen von klinisch-pathologischen RF eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs aufweist. Die Wahl der optimalen postoperativen Therapie im FIGO-Stadium IB mit (hohem)intermediärem Risiko ist laut aktuellen NCCN- und den ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien vage formuliert und die Möglichkeiten der Adjuvanz reichen von Beobachtung über Bestrahlung, welche entweder als VBT, als EBRT oder als Kombinationstherapie erfolgen kann. Ergänzend kann eine Systemtherapie zusammen mit zuvor genannten Therapieoptionen angewandt werden. [19][23]

Aus diesem Grund war die Fragestellung meiner Doktorarbeit, ob unsere Patientinnen mit (hohem)intermediärem Risiko mit einem FIGO-Stadium IB, G2 oder G3, die nach einer Operation mit systematischer LNE ausschließlich adjuvant eine VBT erhalten haben, adäquat und ausreichend in Bezug auf Überlebensraten wie das OS, DFS und PRFS behandelt wurden. Zusätzlich wurde die Frage untersucht, ob es in unserer Kohorte eine Subgruppe gibt, die neben den bereits etablierten RF noch weitere RF aufweist, die möglicherweise einen Einfluss auf die Entstehung eines lokoregionären Rezidivs haben, und somit von einer intensivierten Therapie profitieren.

Die adjuvante VBT erzielte exzellente Überlebensraten mit einer insgesamt geringen Rezidivrate. Zudem scheint es zusätzliche RF wie einen größeren Primärtumor, eine LUSI und eine Entfernung von <10 pelvinen Lymphknoten zu geben, die in Kombination mit bisherigen anerkannten RF bei einer Subgruppe die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv im Becken oder distant erhöhen. Diese Frauen könnten möglicherweise von einer intensivierten adjuvanten Therapie, wie einer EBRT, profitieren.

Es sind weitere prospektive, randomisierte klinische Studien erforderlich, um einerseits die Relevanz der bis dato bekannten klinisch-pathologischen RF weiter zu untersuchen besonders im Kontext der aktuellen Entwicklung molekularpathologischer Prognosefak-

toren wie POLE/MMR/p53 oder NSMP, die die Aggressivität des Tumors, das Erkrankungsmuster und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs beeinflussen könnten. Die VBT bietet sich insbesondere bei alten, multimorbiden Patientinnen mit (hohem)intermediärem Risiko aufgrund ihres günstigen Risiko-Nutzen-Profiles bei hoher lokaler Tumorkontrolle als Therapie der Wahl an. Jedoch besteht weiterhin Forschungsbedarf in Hinblick auf das heterogene Metastasierungsmuster des EC bezogen auf lokoregionäre Rezidive sowie distante Metastasen.

In meiner Doktorarbeit erzielte die VBT als alleinige adjuvante Therapie sehr gute Ergebnisse in Hinblick auf das Gesamtüberleben und die lokoregionären Rezidivraten waren niedrig. Durch den Einschluss von tumorgenombasierten molekularen Analysen zur besserem Verständnis des Tumorverhaltens in Kombination mit etablierten RF, steuern wir auf eine Ära der personalisierten adjuvanten Tumorthherapie zu, um Patientinnen mit einem endometrioiden EC in baldiger Zukunft eine optimale und maßgeschneiderte Therapie zukommen zu lassen.

## Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin. United States*; 2018;68:394–424.
2. Koch-Institut R, e.V G der epidemiologischen K in D. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
3. Seer Cancer Statistics (2018). Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> [accessed 10 July, 2018].
4. Cancer of the Endometrium - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15:10–7.
6. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet (London, England).* 2005;366:491–505.
7. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 4]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0571>
8. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, Wolk A, Wentzensen N, Weiss NS, Webb PM, van den Brandt PA, van de Vijver K, Thompson PJ, Strom BL, Spurdle AB, Soslow RA, Shu X, Schairer C, Sacerdote C, Rohan TE, Robien K, Risch HA, Ricceri F, Rebbeck TR, Rastogi R, Prescott J, Polidoro S, Park Y, Olson SH, Moysich KB, Miller AB, McCullough ML, Matsuno RK, Magliocco AM, Lurie G, Lu L, Lissowska J, Liang X, Lacey JV, Kolonel LN, Henderson BE, Hankinson SE, Håkansson N, Goodman MT, Gaudet MM, Garcia-Closas M, Friedenreich CM, Freudenheim JL, Doherty J, De Vivo I, Courneya KS, Cook LS, Chen C, Cerhan JR, Cai H, Brinton LA, Bernstein L, Anderson KE, Anton-Culver H, Schouten LJ, Horn-Ross PL. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol.* 2013;31:2607–18.
9. Lax SF. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Der Pathologe.* 2016;37:500–11.
10. Zaino R, Carinelli S G, Ellenson L H. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. Lyon: WHO Press; 2014. p. 125–6.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from:



<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>

12. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Paul Morrow C. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1995;75:81–6.
13. Wittekind C, Union for International Cancer Control, editors. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
14. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131 Suppl 2:S96-104.
15. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet. United States*; 2009;105:109.
16. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009;105:110–1.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. 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*. 2000;355:1404–11.
18. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG, Gynecologic Oncology G. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:744–51.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms Version 01.2022 — November 4, 2021 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
20. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, Palagiano A, Perutelli A, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Crocè C, Mangioni C. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:363.e1-363.e10.
21. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, van

- den Berg H, Slot A, De Winter KAJ, Verhoeven-Adema KW, Smit V, Creutzberg CL, Group PS. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078506>
22. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67–73.
23. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2021;154:327–53.
24. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76:170–5.
25. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, Britton H, Kommos F, Grevenkamp F, Karnezis A, Yang W, Lum A, Krämer B, Taran F, Staebler A, Lax S, Brucker SY, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN, Talhouk A. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29:1180–8.
26. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M, post-operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma T. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1234–41.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 2.01, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL, [Internet]. [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>,
28. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK, Bakour SH, van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijkhuizen FPHLJ, Ter Riet G, Mol BWJ. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*.

2010;116:160–7.

29. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* United States; 2009;114:409–11.

30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7–30.

31. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:27–41.

32. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, Ryan A, Seif MW, Amso NN, Turner G, Brunell C, Fletcher G, Rangar R, Ford K, Godfrey K, Lopes A, Oram D, Herod J, Williamson K, Scott I, Jenkins H, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Leeson S, Cruickshank D, Skates SJ, Fallowfield L, Parmar M, Campbell S, Menon U. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2011;12:38–48.

33. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, George S, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* United States; 2018;16:170–99.

34. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60:2035–41.

35. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008/03/04 ed. 2008;109:11–8.

36. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD007585.

37. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:938-945.e2.

38. Wannemacher M, Debus J, Wenz F. *Strahlentherapie.* Springer-Verlag; 2007.

39. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–6.

40. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Stenfert Kroese MC, Nijman HW, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48:1638–48.
41. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980;56:419–27.
42. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375:816–23.
43. Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:48–55.
44. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 6]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0163>
45. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cited 2021 Sep 6]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-34261-5>
46. Martina Mittlböck, Hanzal E. Grundlagen der Statistik. krebs:hilfe!
47. Diavolitsis V, Rademaker A, Lurain J, Hoekstra A, Strauss J, Small W. Clinical Outcomes in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA Endometrial Cancer With Myometrial Invasion Treated With or Without Postoperative Vaginal Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2012;84:415–9.
48. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1249–55.
49. 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. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2000;46:417–25.
50. Rydzewski NR, Strohl AE, Donnelly ED, Kanis MJ, Lurain JR, Nieves-Neira W, Strauss JB.

Receipt of vaginal brachytherapy is associated with improved survival in women with stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A National Cancer Data Base study. *Cancer*. 2016;122:3724–31.

51. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Tropé CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3951–6.

52. Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, Kunikullaya US, Vyas RK, Parikh A, Mehta MJ, Patel PN. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10:105–14.

53. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Kroese MCS, van Triest B, Nijman HW, Stelloo E, Bosse T, de Boer SM, van Putten WLJ, Smit V, Nout RA, Group PS. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;119:1067–74.

54. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spirtos NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1801575.

55. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol*. 2014;132:44–9.

56. Phelan C, Montag AG, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and management of pathological stage I endometrial carcinoma patients with involvement of the lower uterine segment. *Gynecol Oncol*. 2001;83:513–7.

57. Gemer O, Uriev L, Harkovsky T, Peled R, Ben-Dor D, Barak F, Segal S. Significance of lower uterine segment involvement in women with stage I endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med*. 2004;49:703–6.

58. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer*. 1988;61:538–45.

59. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The Prognostic Value of Nuclear Grading and the Revised FIGO Grading of Endometrial Adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2003;22:71–4.

60. Guan H, Semaan A, Bandyopadhyay S, Arabi H, Feng J, Fathallah L, Pansare V, Qazi A,

Abdul-Karim F, Morris RT, Munkarah AR, Ali-Fehmi R. Prognosis and reproducibility of new and existing binary grading systems for endometrial carcinoma compared to FIGO grading in hysterectomy specimens. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:654–60.

61. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, Gonzalez C, Ganesan R, Steele JC, Harrison BT, Oliva E, Vidal A, Matias-Guiu X, Abu-Rustum NR, Levine DA, Gilks CB, Soslow RA. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:561–8.

62. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C, ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:2–30.

63. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, Fader AN, Franklin GE, Lee LJ, Matei D, Coallier L, Wright AA. Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33:2908–13.

64. Reijnen C, Kusters-Vandeveldt HVN, Prinsen CF, Massuger L, Snijders M, Kommos S, Brucker SY, Kwon JS, McAlpine JN, Pijnenborg JMA. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154:124–30.

65. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:137–46.

66. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol*. United States; 2006;102:92–7.

67. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer*. England; 2008;18:255–61.

68. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, Chi DS, Barakat RR. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol*. United States; 2008;198:457.e1-5; discussion 457.e5-6.

69. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S,

Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100:1707–16.

70. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, Ramirez PT, Levenback CF, Ramondetta LM. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: Practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2010;119:291–4.

71. Boer SM de, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron M-H, Kitchener HC, Nijman HW, Kruitwagen RF, Nout RA, Verhoeven-Adema KW, Smit VT, Putter H, Creutzberg CL. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:1114–26.

72. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M, PORTEC Study Group. The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:1246–55.

73. Creutzberg C. Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features: the p53abn-RED Trial, the MMRd-GREEN Trial, the NSMP-ORANGE Trial and the POLEmut-BLUE Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Jul. Report No.: NCT05255653. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255653>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexandra Hochreiter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Die Rolle der alleinigen adjuvanten vaginalen Brachytherapie beim frühen endometrioiden Endometriumkarzinom" bzw. "Role of adjuvant vaginal brachytherapy in early stage endometroid endometrial cancer" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift



## Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Alexandra Hochreiter, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation:

*Autoren:* Hochreiter A., Kelly J.R., Young M.R., Litkouhi B., Black J.D., Stromberger C., Higgins S., Schwartz P.E., Damast S.

*Titel:* Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.

*Veröffentlicht in:* International Journal of Gynecological Cancer

*Erscheinungsjahr:* Januar 2020

### *Beitrag im Einzelnen:*

Die vorliegende Publikation ist während eines Forschungsaufenthalts an der Yale University im Department of Therapeutic Radiology bei Associate Professor Dr. Damast entstanden. Die Fragestellung wurde von Dr. Damast, Dr. Young und Dr. Schwartz aus der Yale University School of Medicine in Zusammenarbeit mit PD Dr. Stromberger aus der Charité Universitätsmedizin Berlin entwickelt und als promotionswürdig bestätigt. Die Recherche zu dem Thema im Allgemeinen sowie die Datenauswertung wurden eigenständig durchgeführt. Die Patientinnendaten habe ich sowohl aus der klinikinternen Software, als auch aus bereits archivierten Daten (Arztbriefe, Pathologiebefunde, etc.) der Datenbank des Yale New Haven Hospitals zusammengetragen. Die gesammelten Daten wurden von mir in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Im Anschluss daran führte ich eine statistische Auswertung (deskriptive Statistik, Regressionsanalysen, Pearson's  $\chi^2$  Tests, Log-Rank Tests, Kaplan-Meier-Überlebenskurven, etc.) der zusammengetragenen Rohdaten mittels des Statistikprogramms Stata nach Einarbeitung und statistischer Beratung an der Yale University School of Medicine durch. Bei spezifischen Fragen zur Datenanalyse wurde ich von Dr. Kelly mit ihrer Expertise unterstützt sowie zum Teil auch von Dr. Young, Dr. Litkouhi und Dr. Damast. Tabellen und Abbildungen die aus der statistischen Auswertung entstanden sind, wurden eigenständig erstellt und nach Freigabe durch Dr. Damast in das Manuskript eingefügt. Die Gliederung und der erste Entwurf des Manuskripts wurden nach gemeinsamer Abstimmung eigenständig erstellt. Auch in den weiteren Entstehungsprozess sind Anmerkungen und Kommentare der Betreuerinnen, Dr. Damast, Dr. Kelly und Dr. Stromberger, eingeflossen. Abschließend wurde die von mir vorgefertigte finale Version der Publikation den Ko-AutorInnen zum Peer-Review vorgelegt

und letzte Anpassungen vor Einreichung an das Journal durchgeführt.

---

Unterschrift der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“OBSTETRICS and GYNECOLOGY”** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 83 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	8,378	11.852	0.013900
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	39,534	5.732	0.050330
3	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
4	HUMAN REPRODUCTION	30,712	4.990	0.036700
5	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	32,516	4.982	0.051210
6	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	15,883	4.876	0.023880
7	FERTILITY AND STERILITY	35,616	4.803	0.045910
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	23,652	4.540	0.034310
9	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	5,314	3.449	0.006600
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	1,681	3.404	0.002050
11	Journal of Gynecologic Oncology	957	3.340	0.002260
12	MATURITAS	6,290	3.315	0.011100
13	Journal of Minimally Invasive Gynecology	3,817	3.061	0.007770
14	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	6,328	2.967	0.010580
15	BREAST	4,249	2.951	0.009830
16	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,377	2.915	0.004200
17	CONTRACEPTION	6,254	2.894	0.013670
18	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,088	2.885	0.005580
19	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,268	2.821	0.003940
20	CLIMACTERIC	2,205	2.807	0.004340

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	4,406	2.788	0.010180
22	PRENATAL DIAGNOSIS	6,071	2.779	0.011160
23	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	2,957	2.710	0.005070
24	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	5,052	2.673	0.009560
25	SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE	1,898	2.670	0.002960
26	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	7,385	2.649	0.010440
27	Reproductive Sciences	3,377	2.548	0.008000
28	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,000	2.508	0.006010
29	PLACENTA	8,349	2.434	0.011420
30	Breast Journal	2,522	2.424	0.003710
31	BMC Pregnancy and Childbirth	6,209	2.331	0.019900
32	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,250	2.329	0.002010
33	International Breastfeeding Journal	691	2.300	0.001090
34	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	6,344	2.236	0.012830
35	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	6,915	2.192	0.010820
36	Journal of Perinatology	5,951	2.183	0.010280
37	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	4,719	2.097	0.009590
38	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	6,083	2.078	0.009650
39	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	7,997	2.072	0.012340

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
40	Breast Care	708	2.028	0.001790
41	JOURNAL OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	650	2.027	0.001530
41	JOURNAL OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	650	2.027	0.001530
43	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	5,841	2.025	0.008640
44	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	1,790	2.014	0.001740
45	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	688	2.011	0.002670
46	Breastfeeding Medicine	1,353	1.951	0.003290
47	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS & GYNECOLOGY	1,262	1.900	0.001100
48	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	1,814	1.836	0.003080
49	Women and Birth	922	1.822	0.002250
50	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	2,235	1.813	0.005380
51	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	9,453	1.809	0.014270
52	BMC Womens Health	1,446	1.806	0.003950
53	Breast Cancer	1,392	1.772	0.002310
54	AUSTRALIAN & NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	2,671	1.766	0.004050
55	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	1,826	1.752	0.003430
56	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,359	1.740	0.001700
57	Twin Research and Human Genetics	1,843	1.669	0.005000

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
58	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	2,255	1.628	0.002480
59	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,046	1.623	0.007050
60	EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	954	1.558	0.002160
60	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,465	1.558	0.003590
62	Journal of Lower Genital Tract Disease	1,091	1.494	0.002860
63	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6,604	1.493	0.017630
64	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	2,536	1.473	0.003030
65	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	3,237	1.453	0.006010
66	Human Fertility	499	1.438	0.000840
67	Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery	717	1.392	0.002560
68	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	2,525	1.331	0.002810
69	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	819	1.291	0.001590
70	HYPERTENSION IN PREGNANCY	1,108	1.257	0.001610
71	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	2,127	1.183	0.002270
72	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH	3,262	1.091	0.006290
73	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	1,166	1.029	0.002060
74	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	694	0.949	0.000890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
75	Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie	832	0.795	0.001010
76	JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	1,210	0.681	0.001690
77	Ginekologia Polska	759	0.621	0.001060
78	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	1,361	0.617	0.001410
79	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	2,213	0.545	0.002970
80	JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE	2,776	0.452	0.001390
81	Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	804	0.404	0.001310
82	ZEITSCHRIFT FUR GEBURTSHILFE UND NEONATOLOGIE	165	0.246	0.000220
83	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	47	Not Available	0.000000

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

## **Druckexemplar der Publikation**

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>



Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

Hochreiter A, Kelly JR, Young MR, Litkouhi B, Black JD, Stromberger C, Higgins S, Schwartz PE, Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:48–55. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000675>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



---

## Komplette Publikationsliste

1. Hochreiter A., Kelly J.R., Young M.R., Litkouhi B., Black J.D., Stromberger C., Higgins S., Schwartz P.E., Damast S. **Outcomes and relapse patterns of stage IB grade 2 or 3 endometrial cancer treated with adjuvant vaginal brachytherapy.** Int J Gynecol Cancer. 2020 Jan;30(1):48-55. doi: 10.1136/ijgc-2019-000675.
  - Journal Impact Factor: (Journal Citation Reports 2020): 3.437
  
2. Kalinauskaite G., Senger C., Kluge A., Furth C., Kufeld M., Tinhofer I., Budach V., Beck M., Hochreiter A., Grün A., Stromberger C. **<sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer.** PLoS One. 2020 Oct 21;15(10):e0240892. doi: 10.1371/journal.pone.0240892.
  - Journal Impact Factor: (Journal Citation Reports 2020): 3.240

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. med. Stromberger, ehemals stellvertretende Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité und nun Klinikdirektorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Vivantes Klinikum Neukölln, für die ausgezeichnete Betreuung und konstruktive Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Ferner möchte ich Associate Professor Dr. Damast und MSc Dr. Kelly als Zweit- und Drittbetreuerinnen für die herzliche Aufnahme in ihr Team und die unvergessliche Zeit mit spannenden wissenschaftlichen Diskussionen am Departement of Therapeutic Radiology der Yale University danken.

Außerdem möchte ich meiner Familie meinen Dank aussprechen, die mich während meines Studiums unentwegt mit wertvollen Ratschlägen und Geduld unterstützt haben und mir immer den benötigten Rückhalt gegeben haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund für seine liebevolle Unterstützung und seine ermutigenden Zusprüche bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.