

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Dirk Vordermark

**Indikationen und Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie des
Endometriumkarzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. (doctor medicinae)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christiane Kitze geb. Hoffmann

geboren am 09.03.1983 in Leipzig

Gutachter:

Herr Prof. Dirk Vordermark

Herr Prof. Christoph Thomssen

Frau Prof. Cordula Petersen, Hamburg

16.02.2016

09.12.2016

Referat

Einleitung: Ziel dieser Arbeit war es, die Strahlentherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom in Bezug auf Nebenwirkungen und Rezidiv- sowie Überlebensraten zu betrachten.

Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 192 Patientinnen mit Endometriumkarzinom betrachtet, die im Zeitraum von 2004 bis 2010 eine Strahlentherapie erhalten hatten. Rezidive wurden in lokale, regionäre und Fernmetastasen eingeteilt. Das Überleben wurde unterschieden in tumorbedingtes und nicht-tumorbedingtes Versterben. Die Analysen und Auswertungen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests.

Ergebnisse: Es wurden 164 Patientinnen mit einer postoperativen sowie 28 Frauen mit einer primären Bestrahlung betrachtet. 75% (64,3% primär) erhielten eine alleinige Brachytherapie, 3,7% (14,3% primär) eine alleinige perkutane Bestrahlung und 21,3% (21,4% primär) eine Kombinationstherapie. Die Brachytherapie zeigte die geringste Nebenwirkungsrate (4,9%). Rezidive traten postoperativ bei 9,1% (32,1% primär) auf. Die Sterberate betrug postoperativ 16,4% (primär 72,4%). Bei geringem Tumorstadium (T1a) wurde in 98,1% eine alleinige Brachytherapie angewandt. Je undifferenzierter das Tumorstadium desto eher wurde eine perkutane Bestrahlung oder eine Kombinationstherapie gewählt. Einen signifikanten Einfluss auf die Rezidiv- bzw. die Überlebenszeit zeigte das Tumorstadium und die angewandte Behandlung. Eine alleinige Brachytherapie zeigte die geringsten Nebenwirkungen und auch die geringsten Rezidivraten sowie die höchsten Überlebensraten. Weiterhin hatten Patientinnen ohne vorangegangene Operation signifikant schlechtere Rezidiv- und Überlebensraten als jene mit Operation ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Eine höhere Überlebens- und niedrigere Rezidivrate von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom werden, abhängig vom Tumorstadium, von einer primären Operation und der nachfolgenden Strahlentherapie am positivsten beeinflusst. Die Nebenwirkungen sind abhängig von der gewählten Therapieform sowie der Bestrahlungsdosis. Bei Inoperabilität ist die eventuell erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund der Therapienebenwirkungen gegen den Überlebensvorteil und die geringere Rezidivhäufigkeit gemeinsam mit der Patientin abzuwägen. Hinsichtlich vorbeugender Maßnahmen gegen eine Fernmetastasierung, insbesondere der Chemotherapie, sind weitere Studien erforderlich.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Grundlagen	1
1.3	Epidemiologie und Risikofaktoren	2
1.4	Diagnostik	3
1.5	Therapie und Prognose	4
1.6	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	7
2	Zielstellung	8
3	Patienten und Methoden	9
3.1	Patientenkollektiv	9
3.2	Histologische und operative Daten	9
3.3	Rezidive	9
3.4	Überleben	10
3.5	Statistik	10
4	Ergebnisse	11
4.1	Patientenzahlen der Frauen mit postoperativer Strahlentherapie	11
4.1.1	Patientendaten	11
4.1.2	Staging	13
4.1.3	Tumorstadien	13
4.1.4	Bestrahlungstherapien	15
4.1.5	Nachsorge	18
4.2	Patientenzahlen der Frauen mit primärer Strahlentherapie	19
4.2.1	Patientendaten	19
4.2.2	Staging	21
4.2.3	Tumorstadien	21
4.2.4	Bestrahlungstherapie	22
4.2.5	Nachsorge	24
4.3	Nebenwirkungshäufigkeit	24
4.3.1	Akute Nebenwirkungen bei postoperativer Strahlentherapie	24
4.3.2	Akute Nebenwirkungen bei primärer Strahlentherapie	25

4.3.3	Chronische Nebenwirkungen bei postoperativer Strahlentherapie	27
4.3.4	Chronische Nebenwirkungen bei primärer Strahlentherapie	29
4.4	Rezidive der Patientinnen mit postoperativer Strahlentherapie	29
4.4.1	Darstellung der Rezidive nach Risikofaktoren und Bestrahlung	31
4.4.2	Darstellung der Rezidive nach Altersgruppen	31
4.4.3	Darstellung der Rezidive nach Komorbiditäten	31
4.4.4	Darstellung der Rezidive nach Tumorstadium	33
4.4.5	Darstellung der Rezidive nach Bestrahlungstyp	35
4.4.6	Darstellung der Rezidive der Patientinnen mit und ohne OP	37
4.5	Überleben der Patientinnen mit postoperativer Strahlentherapie	38
4.5.1	Darstellung des Überlebens nach Risikofaktoren und Bestrahlung	39
4.5.2	Darstellung des Überlebens nach Altersgruppen	39
4.5.3	Darstellung des Überlebens nach Komorbiditäten	39
4.5.4	Darstellung des Überlebens nach Tumorstadium	41
4.5.5	Darstellung des Überlebens nach Bestrahlungstyp	44
4.5.6	Darstellung des Überlebens der Patientinnen mit bzw. ohne OP	45
5	Diskussion	47
5.1	Staging und Operationsmethoden	47
5.2	Bestrahlungstherapie	48
5.3	Akute Nebenwirkungen	50
5.4	Chronische Nebenwirkungen	51
5.5	Rezidive	52
5.6	Überleben	54
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	59
8	Thesen	67
	Lebenslauf	
	Erklärungen	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AA	Arrhythmia absoluta
AMI	Akuter Myokardinfarkt
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cTNM	klinische Tumorklassifikation
CT	Computertomografie
ED	Einzeldosis
et al.	et alii, et aliae, et alia
F	Fraktionen
G	Grading
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
Fern	Fernmetastasen
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hysterektomie
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kombi	Kombination
Kombi aus 2	Kombination aus 2 Nebenwirkungen
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
OP	Operation
postop.	postoperativ
Pat.	Patientinnen
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Endometriumkarzinom gilt als der vierthäufigste Tumor aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland [1]. Da sich vor allem eine höhere Erkrankungsrate in den Industriestaaten zeigt, wird diese Tumorerkrankung auch als eine Lebensstil-assoziierte Krebserkrankung bezeichnet, die neben den klassischen Prognosefaktoren wie Alter, Tumorstadium oder Differenzierungsgrad als Risikofaktor z.B. auch das metabolische Syndrom mit Symptomen wie Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie aufweist, die gleichzeitig mit Wohlstand assoziiert sind [2], wobei vor allem Adipositas in mehreren Studien als Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms bewiesen wurde [3-5], aber auch Diabetes [6,7] oder beides [8]. Trotz einer hohen Inzidenzrate zeigt sich dennoch beim Endometriumkarzinom, dass es mit 2,4% aller krebisbedingten Todesfälle und einem relativen 5-Jahres Überleben von 81% nur eine geringe Mortalität und damit eine gute Prognose aufweist [1]. Deshalb kommt einer Vorbeugung von Rezidiven, und damit einer Prognoseverschlechterung, sowie einer kontrollierten Strahlentherapie für verbesserte Heilungschancen eine noch größere Bedeutung zu [9].

1.2 Grundlagen

Für den weiblichen Genitaltrakt gilt das Endometriumkarzinom als der häufigste Tumor, noch vor dem Cervix- oder dem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Haupterkrankungsalter liegt bei etwa 68 Jahren [10] und wird meist durch eine postmenopausale Blutung von der Patientin selbst bemerkt. Histopathologisch kann man das Endometriumkarzinom in verschiedene Stadien einteilen. Hier führt mit 75% das endometrioide Adenokarzinom, das überwiegend östrogenabhängig ist (Typ I), die Häufigkeitsverteilung an. Dem folgen mit

10 - 15% das seröse und das klarzellige Endometriumkarzinom, beide nicht-hormonabhängige Karzinome (Typ II) [11]. Des Weiteren gibt es noch den muzinösen- und den undifferenzierten Typ sowie das (primäre) Plattenepithelkarzinom.

Die ausschlaggebenden Faktoren, die für ein operatives Vorgehen und eine adjuvante Bestrahlung betrachtet werden müssen, und die für die Prognose und das Überleben ausschlaggebend sind, wären für das Endometriumkarzinom: die Größe des Tumors, die Histologie und das Grading (Infiltrationstiefe, Befall der Lymphknoten, Einbruch in Gefäße) durch den Pathologen, das Alter der Patientin und ihre Nebenerkrankungen [12-16].

1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Endometriumkarzinom zeigt eine Inzidenz von etwa 11.550 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [1] und 17,9 pro 100.000 Frauen [2]. Es steht weltweit an siebenter Stelle der Krebserkrankungen [17]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmenden Alter und als Risikofaktoren für dieses Erkrankungsbild gelten das metabolische Syndrom mit Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie. Bewegungsmangel, Kinderlosigkeit, frühe Menarche, späte Menopause, postmenopausale Einnahme von Tamoxifen und das polyzystische Ovarial-Syndrom sind als weitere Risikofaktoren bekannt [17].

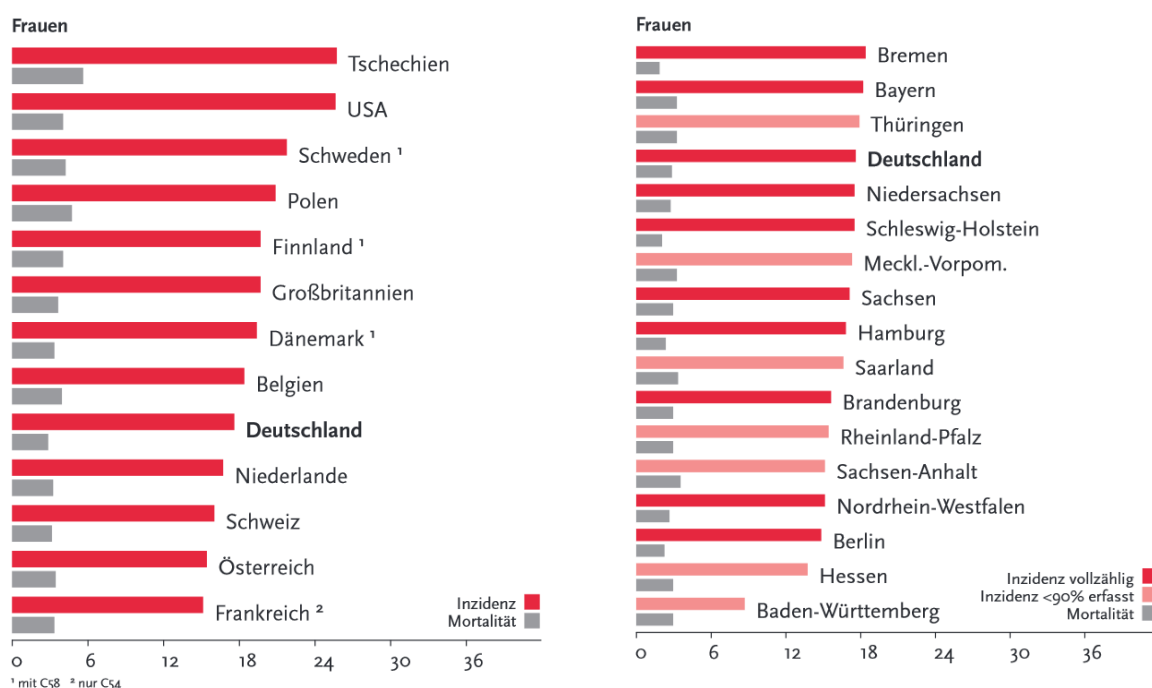


Abbildung 1: Neuerkrankungen und Sterberaten 2010 [1]

1.4 Diagnostik

Das wichtigste Symptom des Endometriumkarzinoms ist die postmenopausale Blutung. Zur Abklärung erfolgt in diesem Fall die gynäkologische Untersuchung mit PAP-Abstrich (nach Papanicolaou), eine transvaginale Sonografie zum Ausschluss anderer pathologischer Prozesse (z.B. Ovarialkarzinom) und der Beurteilung des Endometriums sowie einer fraktionierten Abrasio und Hysteroskopie.

Während bei postmenopausalen Patientinnen eine Dicke des Endometriums von größer als 5 mm als pathologisch auffällig zu betrachten ist, kann man bei prämenopausalen Patientinnen oder Frauen unter einer Hormontherapie die Endometriumsdicke nicht als malignomverdächtigen Beweis nutzen [11]. Bei klarem pathologischem Prozess des Endometriums kann auf eine Hysteroskopie verzichtet werden [17].

Für eine Staging-Einteilung der Tumorausbreitung benötigt man noch weitere Untersuchungen, z.B. die Abdominal-Sonografie, um einerseits eine beginnende Metastasierung zu identifizieren und andererseits beispielsweise eine Harnstauung frühzeitig erkennen zu können [11]. Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wird ein Röntgen-Thorax angewandt, bei dem man gleichzeitig auch Herz und Lunge der Patientin beurteilen kann, um die Operabilität einschätzen zu können. Beim Verdacht auf ein bereits sehr fortgeschrittenes Stadium kann auch eine Rektoskopie und / oder eine Zystoskopie in Erwägung gezogen werden [11].

Dem prätherapeutischen Staging folgt der operative Eingriff und die Einteilung in die TNM - Klassifikation, sofern die Patientin in eine Operation einwilligt bzw. als operabel eingestuft werden kann. Sollte dies nicht der Fall sein, z.B. aufgrund zu starker Komorbiditäten oder einer Ablehnung der Operation durch die Patientin, kann eine Kernspintomografie für eine verbesserte Therapieplanung nützlich sein [18].

1.5 Therapie und Prognose

Der Grundstein der Behandlung eines Endometriumkarzinoms ist die operative Entfernung des Uterus und eine beidseitige Entfernung der Eierstöcke, also eine Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie [10]. Viele der Patientinnen zeigen zusätzlich zu ihrer Diagnose des Endometriumkarzinoms noch andere Komorbiditäten, wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes oder die Koronare Herzkrankung und stellen damit ein erhöhtes Risiko für einen anästhesiologischen und chirurgischen Eingriff dar [10]. Ein offen-chirurgischer ist gegenüber einem laparoskopischen Eingriff abzuwägen, wobei hier nur die postoperative Morbidität als Fokus dient, denn eine langfristige Beobachtung zeigte keinen Unterschied der Morbidität zwischen beiden Verfahren [18]. Eine vaginale Hysterektomie sollte allerdings nicht in Betracht gezogen werden, da hier keine Beurteilung der Lymphknoten und der Umgebung möglich wäre [19].

Bei kooperativen Patientinnen mit Kinderwunsch oder dem genannten erhöhten Operationsrisiko kann, auch wenn eine Hyperplasie des Endometriums mit Atypien besteht, eine konservative Therapie mit engmaschiger Nachsorge und Rebiopsien in Betracht gezogen werden [18]. Nach abgeschlossener Familienplanung sollte immer eine Hysterektomie in Erwägung gezogen werden, da sonst ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht [18]. In frühen Tumorstadien, bis T1b, ist eine Lymphknotenentfernung nicht zwingend erforderlich [20]. Verschiedene Studien konnten für Patientinnen in einem frühen Tumorstadium keinen Überlebensvorteil durch eine Lymphnodektomie beweisen [21]. Allerdings ist eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung bei erhöhtem Risiko eines Befalls ($>pT1b$) empfohlen [18] bzw. sollte basierend auf der Infiltrationstiefe des Myometriums, des Differenzierungsgrades und der Tumorgöße eine Indikation zur Lymphnodektomie gestellt werden [22]. Eine Entnahme der Sentinel-Lymphknoten gilt auch als bestehende Alternative zu der ausgedehnteren Option [21,23]. Die paraaortale Lymphknotenentfernung wird von manchen Studien empfohlen [24,25], von anderen wiederum wird sie als unnützlich betrachtet und eher die bildgebenden Maßnahmen bevorzugt [26]. Eine alleinige Lymphknotenentfernung ohne nachfolgende Strahlentherapie erhöht allerdings das Rezidivrisiko und ist somit nicht empfohlen [27]. Der histopathologische Befund sollte Aufschluss über den Tumortyp, den Differenzierungsgrad, die Infiltrationstiefe in das Myometrium, die Klassifikation des Resektionsrandes, unter Umständen eine Zervixstromainfiltration und ggf. den Befall entnommener Lymphknoten, der Gefäße, Lymphgefäße oder der Nervenscheiden geben und wird in eine histologische Klassifikation nach WHO eingeteilt, wobei diese seit dem 01.01.2010 eine erneuerte Einteilung enthält [18]. Tabelle 1 stellt die alte und die neue TNM-Klassifikation vergleichend gegenüber.

Tabelle 1: Vergleich alte (2002) mit neuer (2010) TNM-Klassifikation [18]

TNM 2002		TNM 2010	FIGO
T1	Tumor begrenzt auf das Corpus uteri	T1	I
T1a	Tumor begrenzt auf das Endmetrium	T1a	IA
T1b	Weniger als die Hälfte Myometriuminfiltration	T1a	IA
T1c	Die Hälfte oder mehr Myometriuminfiltration	T1b	IB
T2	Zervixinfiltration, keine Ausbreitung jenseits des Uterus	T2	II
T2a	Nur endozervikaler Drüsenbefall		
T2b	Zervixstromainvasion		
	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung	T3	III
T3a	Befall Serosa und/oder Adnexe und/oder Tumorzellen in Aszites/Peritoneallavage	T3a	IIIA
T3b	Vaginalbefall	T3b	IIIB
T3c / N1	Lymphknotenbefall pelvin und/oder paraaortal	T3c / N1	IIIC
	Positive pelvine Lymphknoten		IIIC1
	Positive paraaortale Lymphknoten mit/ohne positive pelvine Lymphknoten		IIIC2
T4a	Infiltration Blasen- und/oder Rektumschleimhaut	T4a	IVA
T4b / M1	Fernmetastasen	T4b / M1	IVB

Dem operativen Eingriff schließt sich eine adjuvante Strahlentherapie an. Primär wird diese nur bei Inoperabilität durchgeführt [18]. Der Zeitraum zwischen der Operation und dem Beginn der Strahlentherapie sollte möglichst gering gehalten werden, da dies eine Wirkung auf die Rezidivprognose zeigt [28]. Die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) unter Einbeziehung der S2k-Leitlinie lautet für die verschiedenen Typen einer Strahlentherapie, dass sich Patientinnen mit einem geringen Tumorstadium (pT1a, G1-2) aufgrund des sehr niedrigen Rezidivrisikos keiner postoperativen Bestrahlung unterziehen müssen [18]. Frauen, die ein Tumorstadium zwischen pT1a, G3, und pT1b, G1-2 zeigen, wird eine alleinige Brachytherapie empfohlen [18, 29 - 31]. Alle Patientinnen, die bereits ein hohes Rezidivrisiko mit einem Tumorstadium > pT1b, G3 vorweisen, sollten sich einer Brachytherapie ggf. im Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung unterziehen und ab Stadium III wird die Kombinationstherapie empfohlen [18]. Ab Stadium IV wird zwischen einer adjuvanten oder einer palliativen Teletherapie individuell entschieden [18]. Die alleinige perkutane Beckenbestrahlung sollte intensitätsmoduliert durchgeführt werden, mit Betrachtung einer Dosisbeschränkung und einer genauen Definition der Zielvolumina zur Einschränkung der Gewebegefährdung [32].

Sollte bei einer Patientin weder der operative Eingriff noch die strahlentherapeutische Anwendung durchgeführt werden können, kann auch eine mögliche systemische Therapie in Erwägung gezogen werden [18], wobei hier eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie die besseren Therapieerfolge zeigte [33 - 35]. McCloskey et al. schlägt sogar eine Kombination der Brachytherapie mit Chemotherapie vor, aufgrund einer geringere Toxizität als bei der perkutanen Beckenbestrahlung [36].

Da durch verschiedene Studien eine erhöhte Toxizität und kein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der lokalen Rezidivrate und dem Gesamtüberleben nach der Behandlung mit der perkutanen Bestrahlung gegenüber einer alleinigen Brachytherapie bewiesen wurde [35, 37 - 44] und die Brachytherapie damit weniger unerwünschte Nebenwirkungen und eine verbesserte Lebensqualität vorweisen kann, wird diese Bestrahlungsvariante bevorzugt angewendet. Dies gilt vor allem für Patientinnen in einem frühen Tumorstadium.

Patientinnen, die einen Tumordifferenzierungsgrad 3 mit 50% oder mehr Infiltrationstiefe oder zervikaler Stromainvasion aufweisen, profitieren aus einer perkutanen Bestrahlung zur Reduktion des Beckenrezidivrisikos. Auch wenn ein geringerer Differenzierungsgrad vorhanden ist, aber dafür andere Risikofaktoren bewiesen wurden, wie z.B. eine Lymphgefäßinfiltration, ist eine externe Beckenbestrahlung für die betroffenen Frauen

von Vorteil, da diese eventuell beteiligte Lymphknoten mit einbezieht und somit das Risiko eines Beckenrezidivs gesenkt werden kann [45].

Bei Betrachtung der Prognose des Endometriumkarzinoms zeigte Morneau et al. in seiner Studienzusammenfassung und –auswertung eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit einer Lokalerkrankung von 96%, bei bestehenden positiven regionären Lymphknoten von 67% und bei bereits vorhanden Fernmetastasen von 16% [46].

1.6 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die auftretenden Nebenwirkungen nach erfolgter Strahlentherapie kann man in zwei Typen unterscheiden, die akuten und die chronischen.

Akute Nebenwirkungen treten während oder direkt im Anschluss an die Bestrahlung auf, sind meist reversibel und können gut medikamentös eingestellt werden. Eine Bestrahlung kann in den meisten Fällen weiter fortgesetzt werden, sofern das Ausmaß der Reaktion und die Stärke der Symptome dies zulassen. Zu den akuten Nebenwirkungen zählen: Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Rötung und Schuppung der Haut, Obstipation, aber auch akute Diarrhö und urogenitale Symptome wie Pollakisurie und Dysurie [38, 43].

Chronische Nebenwirkungen treten erst Wochen bis Monate, manchmal auch erst Jahre, nach der Strahlentherapie auf. Hierbei können zum Beispiel auftreten: chronische Diarrhö, rezidivierende Entzündungen, Reizungen der Blase, mit weiterhin bestehender Pollakisurie und Dysurie bis hin zu Spasmen, geringeres sexuelles Interesse, bis hin zum seltenen Auftreten von Stenosen und / oder Fisteln sowie Stuhl- und / oder Urininkontinenz [38].

2 Zielstellung

Ziel der Arbeit ist es folgende konkrete Fragestellungen zu bearbeiten:

- Wird eine stadienangepasste Therapie des Endometriumkarzinoms durchgeführt?
- Zeigen sich Unterschiede zwischen der perkutanen Bestrahlung und der Brachytherapie in Bezug auf das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben?
- Welche akuten und auch chronischen Nebenwirkungen zeigen sich unter den verschiedenen Bestrahlungstherapien?
- Besteht ein großer Unterschied der Ergebnisse zwischen den Frauen, die eine Operation erhalten haben und denen ohne eine operative Therapie?
- Änderte sich die Bestrahlungstherapie im Laufe der Jahre mit dem Gewinn neuer Erkenntnisse?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Arbeit wurden aus den Archiven der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie für den Zeitraum von 2004 bis 2010 die Patientenakten der Frauen ausgewertet, bei denen, unter Einbeziehung aller Stadien, ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wurde. Diesen Akten konnte dann die nachfolgende Behandlung entnommen und zu einer Datenbank in eine Excel-Tabelle zusammengetragen werden.

Da die Nachsorgetermine zumeist in der Ambulanz der Strahlenklinik stattfanden, konnten auch diese Daten erhoben werden. Es wurden fünf Nachsorgetermine, einmal jährlich, erfasst.

Ausschlusskriterien für dieses Patientenkollektiv waren weitere Tumorerkrankungen, die zum gleichen Zeitpunkt bestanden und behandelt wurden. Des Weiteren wurden Patientinnen ausgeschlossen, die sich erst bei Rezidiverkrankung behandeln ließen sowie auch betroffene Frauen, die eine Behandlung ablehnten oder aus deren Krankenakten nicht die erforderlichen Daten erfasst werden konnten.

3.2 Histologische und operative Daten

Die Histologie ergab sich aus den pathologischen Berichten der Krankenakten- oder, falls nicht vorhanden, aus den ärztlichen Abschlussbriefen.

Für die Daten der Operation wurde das Datum der Durchführung, den Operationstyp und, falls durchgeführt, die Anzahl sowie den Ort der entfernten Lymphknoten entnommen.

3.3 Rezidive

Die Berechnung bis zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte für den Zeitraum ab dem Beginn der Strahlentherapie bis zur letzten durchgeführten Nachsorgeuntersuchung.

Die Rezidive wurden unterteilt in einen lokalen Typ, der vaginale Rückfälle definiert, und einen regionären Typ, der das Becken mit einbezieht und vor allem den Befall von pelvinen und / oder paraaortalen Lymphknoten betrifft, sowie die Fernmetastasierung, die jedes extrapelvine Rezidiv bezeichnet, das zum Beispiel pulmonal oder hepatisch auftreten kann. Kombinationen wurden auch als solche erfasst und ausgewertet.

3.4 Überleben

Bei der Berechnung der Überlebenszeit betrachtete ich ebenso den Zeitraum ab dem Beginn der Strahlentherapie bis zum Versterben der Patientin. Die entsprechenden Einwohnermeldeämter wurden am 02.09.2013 angeschrieben und bei einem Überleben der Patientin wurde dieses Datum als letzte Meldung in die Berechnung mit einbezogen. Es wurde unterschieden zwischen einem tumorbedingten Versterben, wenn aus der Krankenakte oder durch Mitteilung des behandelnden Hausarztes oder Gynäkologen die eindeutige Todesursache ersichtlich war, und einem nicht-tumorbedingten Versterben, wenn die Todesursache nicht aus der Krankenakte entnommen werden konnte, ein eindeutige andere Todesursache diagnostiziert wurde oder das Sterbedatum nur durch das Einwohnermeldeamt übermittelt werden konnte.

3.5 Statistik

Die aus den Akten entnommenen Daten wurden mittels der Software Microsoft Windows 8, Microsoft Word, Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 21 und Citavi 4.4 ausgewertet. Die Analysen und Auswertungen über SPSS erfolgten mittels der Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test.

4 Ergebnisse

In der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Halle wurden im Zeitraum von 2004 bis 2010 insgesamt 220 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom behandelt. An der Studie konnten 28 Patientinnen aufgrund der bereits genannten Ausschlusskriterien nicht beteiligt werden.

164 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und einer postoperativen Bestrahlungstherapie sowie 28 Frauen mit einer alleinigen Bestrahlung ohne vorangegangene Operation wurden für diese Studie getrennt betrachtet und die beiden Gruppen in der Auswertung der Rezidiv- und Überlebensraten gegenübergestellt.

4.1 Patientenzahlen der Frauen mit postoperativer Strahlentherapie

Die Patientenzahl der Frauen, die primär eine Operation und im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 164. Der Altersmedian lag bei 67 Jahren, die jüngste Patientin war 33, die Älteste 86 Jahre alt. 55,5% der Frauen waren 65 Jahre oder älter.

Nach der Bestrahlungstherapie wurden die Patientinnen 37 Monate im Median nachbeobachtet, im Einzelnen lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 5 und 75,4 Monaten.

4.1.1 Patientendaten

Der Body Mass Index wurde bei 157 Patientinnen festgestellt und zeigte einen Median von 30, der kleinste Wert betrug 18 und der Größte 57,6.

114 der Patientinnen (69,5%) zeigten mindestens eins oder mehrere Symptome des metabolischen Syndroms: Bei 59 (36%) Patientinnen bestand Adipositas, 87 (53%) hatten einen diagnostizierten Hypertonus und bei 52 (31,7%) Patientinnen bestand ein Diabetes mellitus Typ II. Des Weiteren zeigten sich häufige Herzerkrankungen in Form einer Arrhythmia absoluta bei 10 (6,1%) Patientinnen, 10 (6,1%) mit einer Koronaren Herzerkrankung und ebenso viele mit einer Herzinsuffizienz. 3 (1,8%) der Untersuchten hatten schon einen akuten Myokardinfarkt- und 6 (3,6%) einen Apoplex überlebt. Und bei 8 (4,9%) der Patientinnen war in der Vorgeschichte bereits eine weitere Krebserkrankung aufgetreten. Meistens traten diese Vorerkrankungen in Kombinationen auf. 47 (28,7%) der Frauen zeigten keine Komorbiditäten laut Akten.

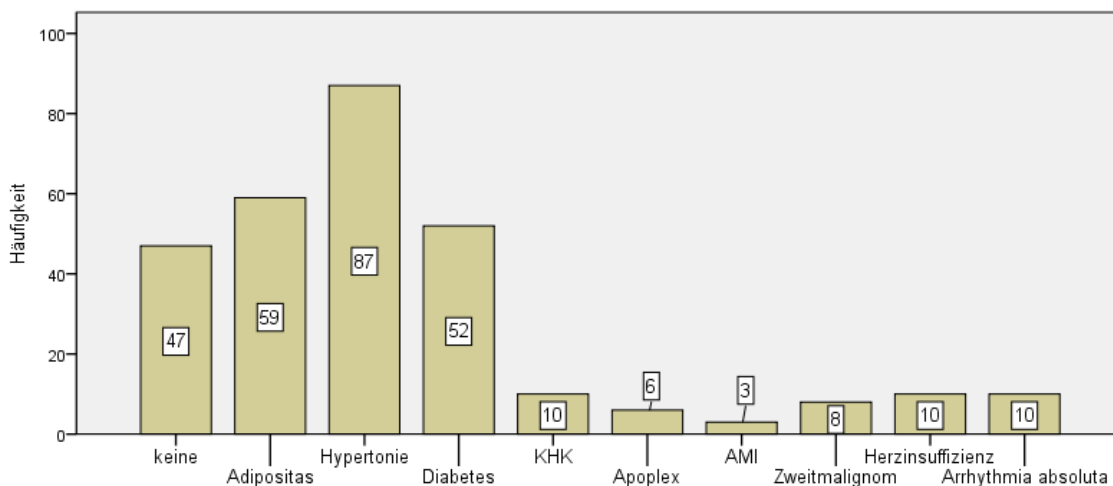


Abbildung 2: Komorbiditäten der postoperativen Patientinnen

Eine Aufgliederung der Komorbiditäten untereinander wurde aufgrund der vielen Kombinationsmöglichkeiten nur für die 3 häufigsten Erkrankungen - Adipositas, Hypertonie und Diabetes - durchgeführt und wurde in keine, eine oder die Kombination von zwei oder drei Nebenerkrankungen eingeteilt und in der folgenden **Abbildung 3** dargestellt.

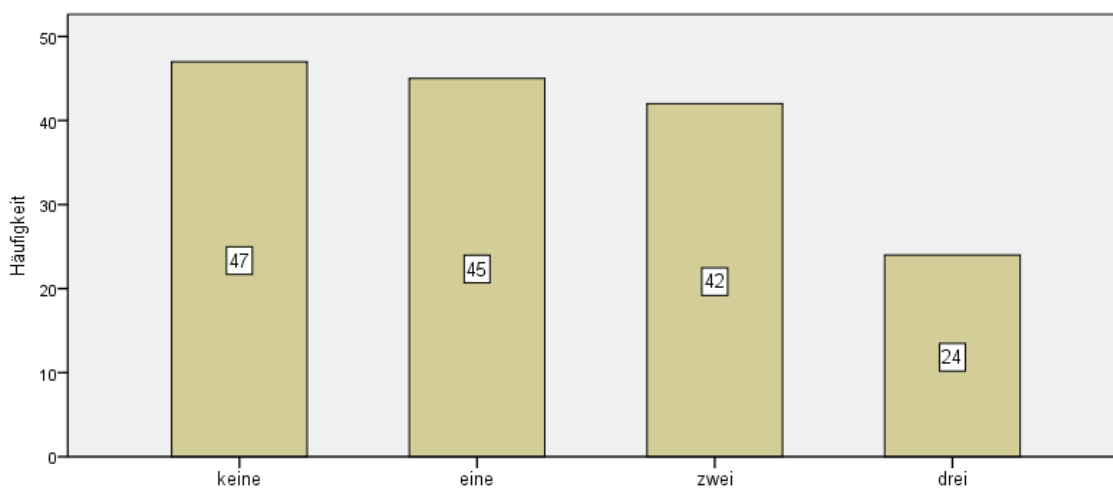


Abbildung 3: Kombination der Komorbiditäten der Patientinnen mit Operation

4.1.2 Staging

Als präoperatives Staging wurde bei 134 (81,7%) Patientinnen eine Abrasio uteri, bei 52 (31,7%) ein CT des Abdomens durchgeführt. Bei 17 (10,4%) Frauen wurde kein Staging dokumentiert. Auch hier traten Kombinationen auf, so dass bei manchen Patientinnen mehrere Untersuchungen durchgeführt wurden und bei anderen nur eine.

Bei den 164 Patientinnen wurde das Endometriumkarzinom operativ behandelt, wobei verschiedene operative Vorgehensweisen durchgeführt wurden. Ich betrachtete fünf Hauptmethoden, die einen Gesamtanteil von 92,6% aufwiesen. Am häufigsten, bei 79 der 164 Frauen (48,2%), wurde die Hysterektomie mit der Entfernung beider Adnexen durchgeführt. Dieser Methode folgte die erweiterte Operation mit der Entfernung der Lymphknoten, wobei 34 (20,7%) eine pelvine und 24 (14,6%) eine Kombination aus pelviner und paraaortaler Lymphnodektomie erhielten. Bei 10 (6,1%) der Patientinnen wurde nur eine einfache Hysterektomie durchgeführt und bei 5 (3%) Patientinnen erfolgten eine Hysterektomie mit Adnexektomie sowie eine Lymphnodektomie pelvin und paraaortal und eine Omentektomie.

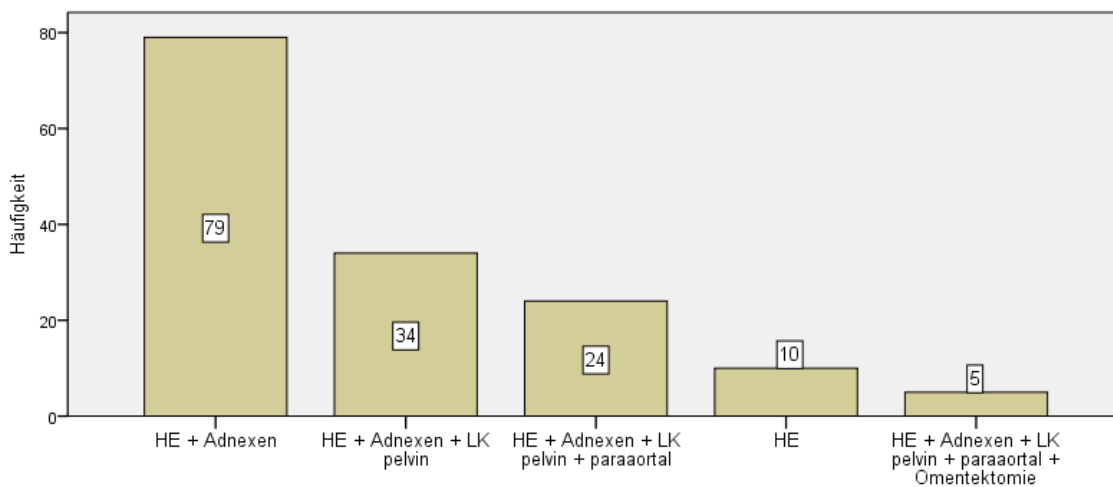


Abbildung 4: angewandte Operationsmethoden

4.1.3 Tumorstadien

Von den 164 operierten Patientinnen wurde alle postoperativ durch einen pathologischen Befund einem Tumorstadium der TNM-Klassifikation zugeordnet. Hierbei ergab die Diagnose bei 52 der 164 Frauen (31,7%) ein pT1a-Stadium und 82 (50%) Patientinnen wurde ein pT1b-Stadium diagnostiziert. 7 (4,3%) Frauen hatten ein pT2a und 16 (9,8%) ein pT2b-Stadium, 4 (2,4%) litten unter einen pT3 und 3 (1,8%) unter einem pT4-Stadium.

Bei 79 (48,2%) wurden keine Lymphknoten entfernt, 69 (42,1%) erhielten ein N0-Stadium und 9 (5,5%) ein N1-Stadium. 7 (4,3%) der Patientinnen wurden einem N2-Stadium zugeordnet. Fernmetastasen (Stadium M1) wurden bei 6 (3,7%) diagnostiziert und ein M0-Stadium erhielten 74 (45,1%) der Patientinnen. Ein Stadium „Mx“ erhielt 54 (32,9%) der Patientinnen und bei 30 (18,3%) wurde keine Angabe dokumentiert.

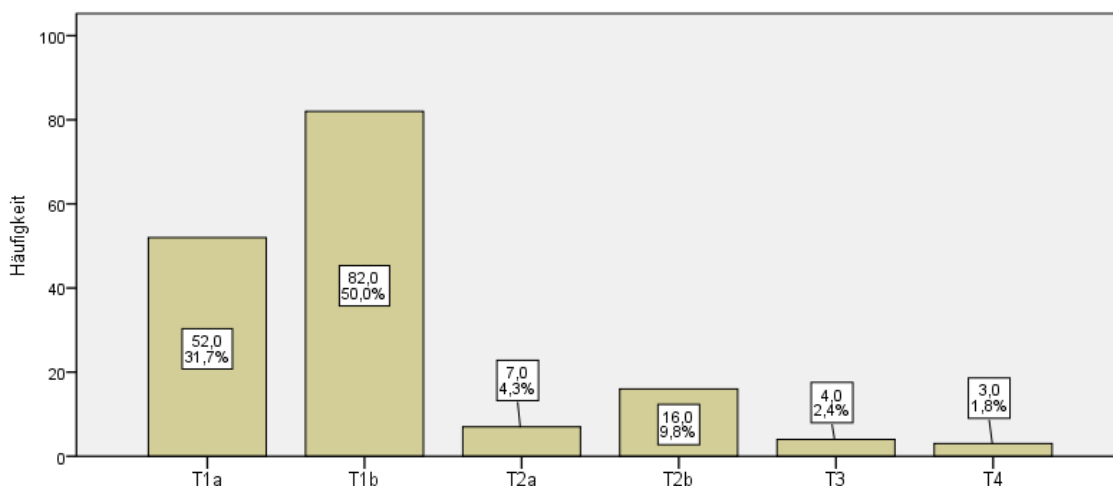


Abbildung 5: Verteilung der Tumorstadien der postoperativen Patientinnen

Entsprechend des histopathologischen Malignitätsgrades wurden 70 (42,7%) der Patientinnen einem G1-, 60 (36,6%) einem G2- und 16 (9,8%) einem G3-Tumor zugeordnet. Bei 18 Patientinnen (11%) lagen keine Daten zum Malignitätsgrad vor.

Nach der Änderung der TNM-Klassifikation im Jahr 2010 (siehe im Vergleich **Tabelle 1**) wurden alle Patientinnen der neuen Einteilung einheitlich angepasst. **Abbildung 6** zeigt die Verteilung der Tumorstadien der Patientinnen im Verlauf der Jahre.

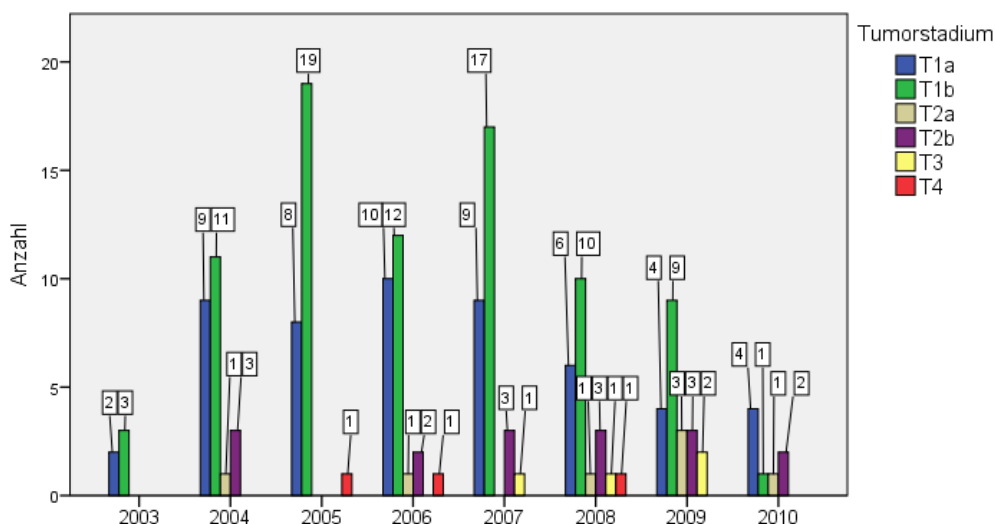


Abbildung 6: Verteilung der Tumorstadien auf die Jahre

4.1.4 Bestrahlungstherapien

Eine alleinige postoperative Brachytherapie erhielten 123 (75%) der Patientinnen, 6 (3,7%) eine alleinige fraktionierte perkutane Bestrahlung und 35 (21,3%) eine kombinierte Bestrahlungstherapie.

Der Zeitraum der Brachytherapie betrug zwischen 9 und 30 Tagen, wobei auch hier 76% in einem Zeitrahmen von 21 Tagen durchgeführt wurden. Die Einzeldosis betrug bei 96,9% der Patientinnen 6 Gy (62,6%) und 7,5 Gy (33,3%) und die Gesamtdosis variierte zwischen 10 und 40 Gy, mit einem Median von 24 Gy.

Zwei Dosiskonzepte waren mit 95,1% am häufigsten vertreten: Eine Einzeldosis von 6 Gy in 4 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 24 Gy (61,8%) oder eine Einzeldosis von 7,5 Gy in 4 Fraktionen bis auf ein Ziel von 30 Gy (33,3%).

Die alleinige perkutane Bestrahlung dauerte zwischen 18 und 77 Tagen an (Median 46,5). Hierbei erhielten alle 6 Patientinnen 1,8 Gy pro Fraktion. Die Gesamtdosis betrug zwischen 27 und 50,4 Gy, wobei die meisten Frauen (83,3%) mit 50,4 Gy bestrahlt wurden (Median 50,4).

Eine Kombinationstherapie aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie erhielten 35 (21,3%) der Patientinnen und diese erfolgte in einem Zeitraum zwischen 29 und 366 Tagen (Median 51). Die Einzeldosis der Brachytherapie betrug bei 91,4% der Frauen 5 Gy, mit einer Gesamtdosis von 10 Gy bei 88,6%. Die perkutane Bestrahlung wurde bei allen mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy durchgeführt und die Gesamtdosis betrug bei 88,6% der Patientinnen 50,4 Gy.

Die Verteilungen der verschiedenen Bestrahlungstherapien in Abhängigkeit der Tumorstadien wurden in **Abbildung 7** und **Tabelle 2** dargestellt.

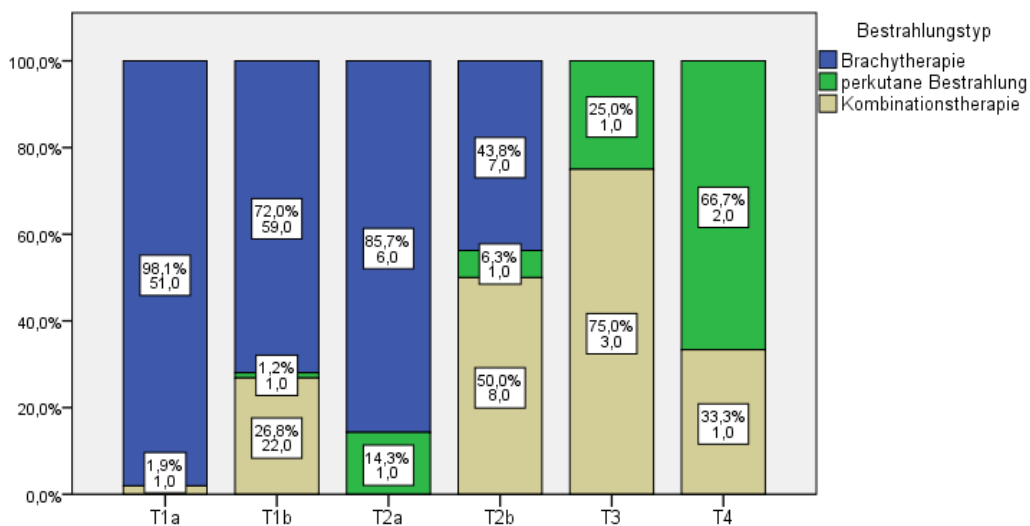


Abbildung 7: Verteilung der Bestrahlungstherapien auf die Tumorstadien

Tabelle 2: Verteilung der Bestrahlungstherapien auf die Tumorstadien

Tumorstadium		Brachytherapie	Perkutane Bestrahlung	Kombinations-therapie	Gesamt
T1a	G1-2	44	0	1	45
	G3	7	0	0	7
T1b	G1-2	57	1	18	76
	G3	2	0	4	6
T2		13	2	8	23
T3		0	1	3	4
T4		0	2	1	3
Gesamt		123	6	35	164

Die **Abbildungen 8, 9 und 10** zeigen die verschiedenen Bestrahlungstherapien im Verlauf der Jahre und eine Verteilung der Tumorstadien, um betrachten zu können, ob

im Laufe der Zeit und mit dem Gewinn an neuen Erkenntnissen durch weitere Studien eine Therapieänderung stattgefunden hat.

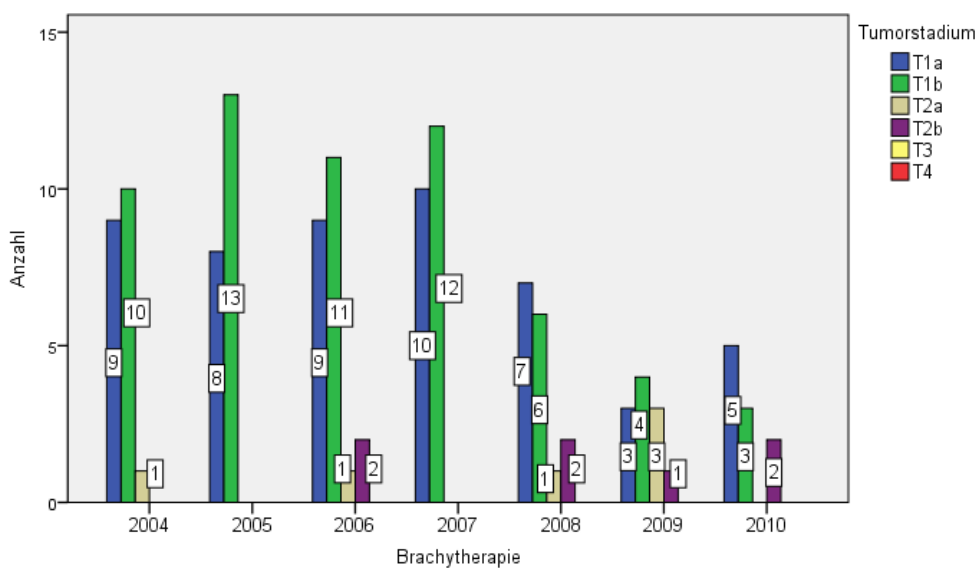


Abbildung 8: Verteilung der Brachytherapie auf Stadien und Jahre

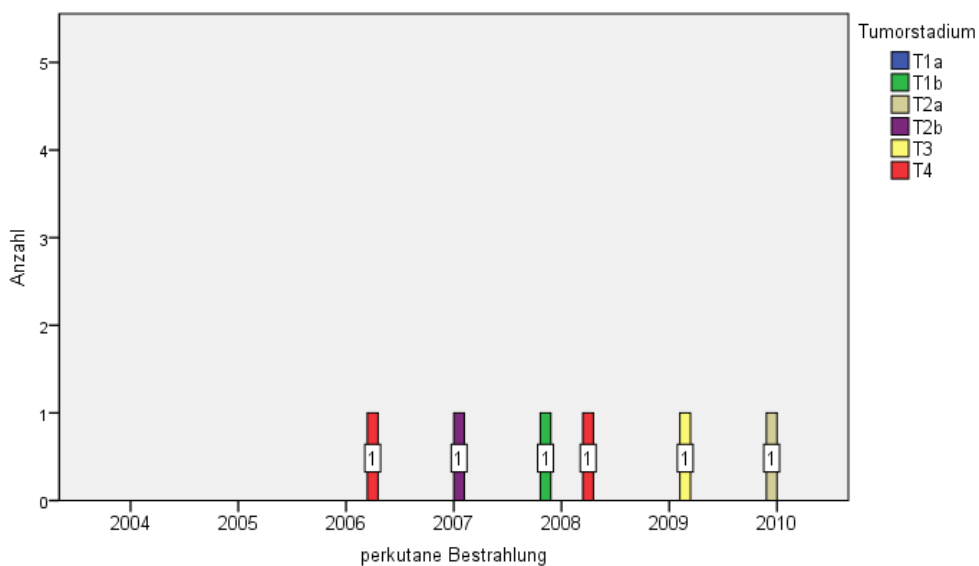


Abbildung 9: Verteilung der perkutanen Bestrahlung auf Stadien und Jahre

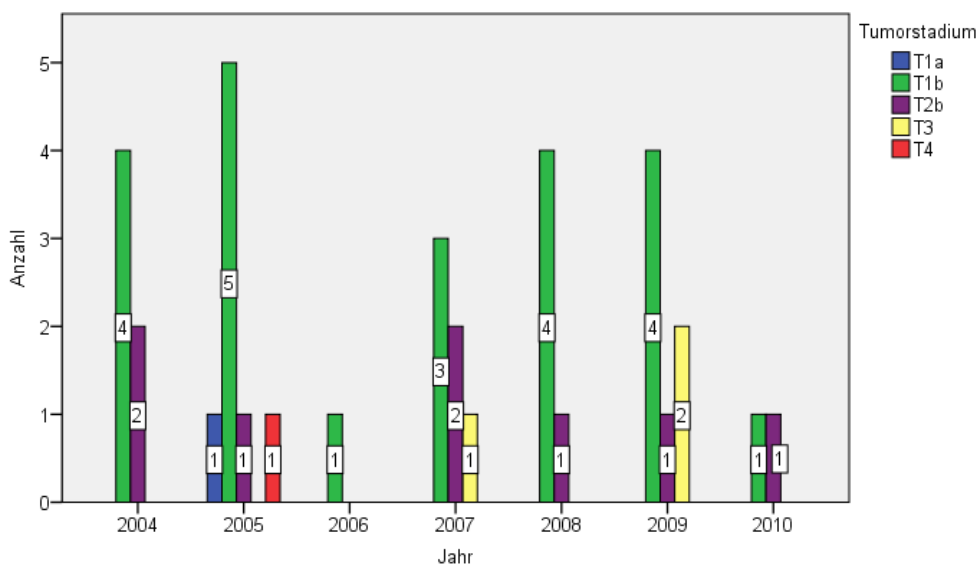


Abbildung 10: Verteilung der Kombinationsbestrahlung auf Stadien und Jahre

Der Zeitraum zwischen dem Operationstermin und der Bestrahlungstherapie betrug bei der Brachytherapie 20 bis 195 Tagen (Median 37 Tage), bei der perkutanen Bestrahlung variierte er zwischen 14 und 80 Tagen (Median 24,5 Tage) und bei der kombinierten Behandlung zeigte sich ein Zeitraum von 28 bis 229 Tage mit einem Median von 75 Tagen.

4.1.5 Nachsorge

Im Median wurden die Patientinnen 37 Monate (3,1 Jahre) nachbeobachtet, mit einem Termin im Jahr. Der kleinste Zeitraum war bei 8 (4,9%) Patientinnen mit nur einem erschienenen Nachsorgetermin angegeben, der Größte betrug 75,4 Monate (6,3 Jahre).

4.2 Patientenzahlen der Frauen mit primärer Strahlentherapie

Die Patientinnen, die eine alleinige Strahlentherapie ohne vorangegangene Operation erhalten hatten, werden in diesen einführenden Punkten gesondert betrachtet und später in den Auswertungen der Rezidiv- und Überlebensraten mit den Frauen, die eine primäre Operation erhalten hatten, verglichen.

Im Zeitraum von 2004 – 2010 wurden 28 Frauen mit einem diagnostizierten Endometriumkarzinom primär bestrahlt, ohne ein operatives Vorgehen. Der Altersmedian dieser Patientinnen lag bei 80 Jahren. Die jüngste Patientin war 57, die älteste 90 Jahre alt. 71,9 % der Frauen waren 75 Jahre oder älter.

4.2.1 Patientendaten

Der Body Mass Index wurde bei 21 Frauen in den Akten angegeben und zeigte hier einen Median von 31,6. Der kleinste Wert betrug 21 und der Größte 61.

24 dieser Patientinnen (85,7%) zeigten mindestens eine oder mehrere Komorbiditäten: Bei 14 (50%) Patientinnen bestand Adipositas, 20 (71,4%) hatten einen diagnostizierten Hypertonus und bei 16 (57,1%) Patientinnen bestand ein Diabetes mellitus Typ II. Des Weiteren zeigten sich häufige Herzerkrankungen in Form einer Arrhythmia absoluta bei 4 (14,3%) Patientinnen, 3 (10,7%) mit einer Koronaren Herzerkrankung und eine (3,5%) mit einer Herzinsuffizienz. 2 (7,1%) der Untersuchten hatten schon einen akuten Myokardinfarkt- und 9 (32,1%) einen Apoplex überlebt. Bei keiner der 28 Patientinnen war in der Vorgeschichte eine weitere Tumorerkrankung aufgetreten. In der nachfolgenden **Abbildung 11** werden die Komorbiditäten grafisch dargestellt und in **Tabelle 3** und **Abbildung 12** werden sie zwischen den Patientinnen mit bzw. ohne Operation verglichen.

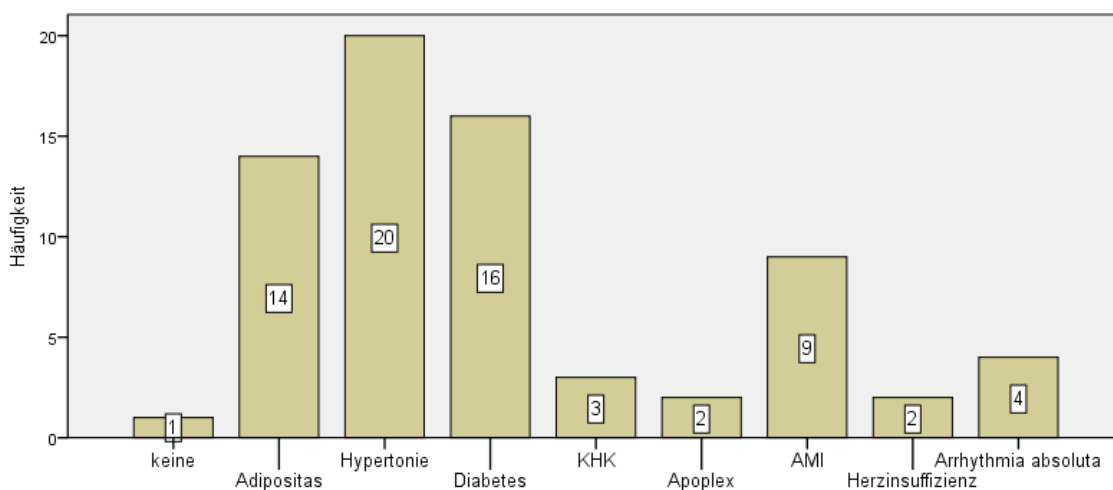
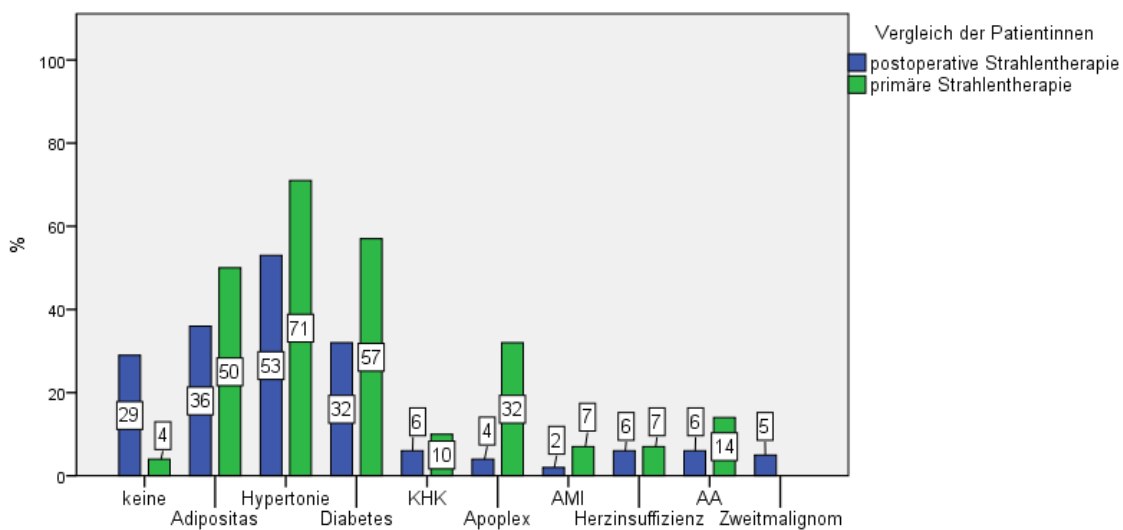


Abbildung 11: Komorbiditäten der Patientinnen mit primärer Bestrahlung

Tabelle 3: Vergleich der Komorbiditäten mit bzw. ohne Operation

Komorbiditäten	mit OP		ohne OP	
	Anzahl (n = 164)	%	Anzahl (n = 28)	%
Keine	47	28,7	1	3,6
Adipositas	59	36,0	14	50
Hypertonie	87	53,0	20	71,4
Diabetes	52	31,7	16	57,1
Arrhythmia absoluta	10	6,1	4	14,3
KHK	10	6,1	3	10,7
Herzinsuffizienz	10	6,1	2	7,1
AMI	3	1,8	2	7,1
Apoplex	6	3,7	9	32,1
Zweitmalignom	8	4,9	0	0,0

**Abbildung 12:** Vergleich der Komorbiditäten mit bzw. ohne Operation

4.2.2 Staging

Von den Frauen, die eine primäre Strahlentherapie erhalten hatten, war zur Diagnostik bei 25 (86,2%) eine Abrasio uteri durchgeführt worden. Ein MRT des kleinen Beckens erhielten 6 (20,7%) und ein CT des Abdomens 8 (27,6%) der Patientinnen. Ein durchgeführtes Röntgen des Thorax oder eine Abdominalsonografie konnte nur bei jeweils einer Patientin aus den Akten entnommen werden.

4.2.3 Tumorstadien

Bei 14 (50%) der Patientinnen konnte kein operativer Eingriff des Endometriumkarzinoms aufgrund der begleitenden Komorbiditäten erfolgen, bei 10 (35,7%) wurde eine Operation durch das Alter der Patientin oder ihrem Allgemeinzustand nicht durchgeführt. Bei 3 (10,7%) Frauen war keine Begründung in den Akten dokumentiert, warum keine Operation durchgeführt wurde und eine Patientin (3,6%) hatte den Eingriff abgelehnt.

Nach erfolgreichem Staging wurden diese Patientinnen aufgrund der durchgeführten Abrasio, dem CT oder dem MRT in ein klinisches Tumorstadium eingeteilt.

Von ihnen erhielten jeweils 3 (10,7%) ein cT1 bzw. ein cT4-Stadium und jeweils 2 (7,1%) ein cT2 oder ein cT3-Stadium. Bei 14 der Frauen wurde nur ein Differenzierungsgrad G1-3 dokumentiert: G1 bei 2 (7,1%), G2 bei 9 (32,1%) und G2-3 bei 3 (10,7%) Patientinnen. Bei 4 Frauen war kein Stadium oder Differenzierungsgrad dokumentiert.

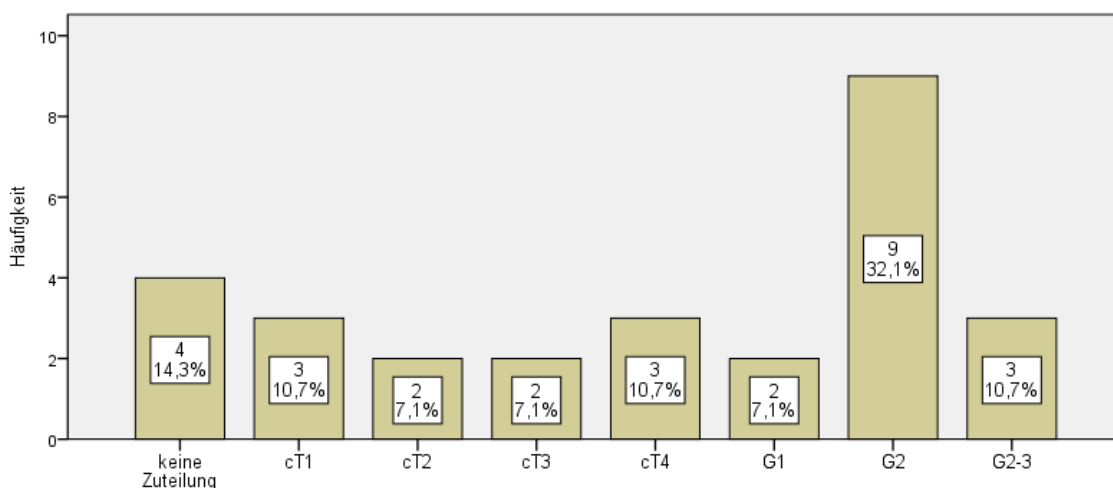


Abbildung 13: Tumorstadien der Patientinnen mit primärer Bestrahlung

4.2.4 Bestrahlungstherapie

Die alleinige Strahlentherapie, die primär und ohne vorangegangene Operation durchgeführt wurde, zeigt gesteigerte Dosen innerhalb der einzelnen Bestrahlungsoptionen und auch eine erhöhte Anzahl von Patientinnen, die eine perkutane Bestrahlung erhielten.

Eine alleinige Brachytherapie wurde bei 18 (64,3%) Patientinnen durchgeführt, 4 erhielten (14,3%) eine alleinige fraktionierte perkutane Beckenbestrahlung und 6 (21,4%) die Kombination aus beiden Varianten.

Die nachfolgende **Tabelle 4** vergleicht die Patientinnen mit bzw. ohne Operation in Bezug auf die Verteilung der Bestrahlungstherapien.

Tabelle 4: Vergleich der Bestrahlungstypen mit bzw. ohne Operation

Bestrahlungstyp	mit OP		ohne OP	
	Anzahl (n = 164)	%	Anzahl (n = 29)	%
Brachytherapie	123	75,0	18	64,3
perkutane Bestrahlung	6	3,7	4	14,3
Kombinationstherapie	35	21,3	6	21,4

Das häufigste Therapiekonzept der alleinigen Brachytherapie bestand aus einer Einzeldosis von 8 Gy in 6 Fraktionen bis auf eine Gesamtdosis von 48 Gy. Es wurde bei 83,3% der 18 Frauen durchgeführt, die diese Bestrahlung erhielten. Der Zeitraum der Behandlung betrug zwischen 8 und 21 Tagen (Median 17).

Die 4 Patientinnen, die eine alleinige perkutane Bestrahlung erhalten hatten, wurden zwischen 28 und 52 Tagen behandelt, mit einem Median von 44 Tagen. Hier betrug die Einzeldosis bei 2 Patientinnen 1,8 Gy und bei jeweils einer 2 Gy bzw. 3 Gy. Die Bestrahlung erfolgte bei den vier Frauen in 4 verschiedenen Fraktionsunterteilungen (15, 23, 25, und 28) bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy (2 Patientinnen), 46 Gy oder 50,4 Gy.

Eine Kombinationstherapie wurde zwischen 24 und 58 Tagen (Median 41 Tage) durchgeführt, wobei das häufigste Therapiekonzept der Brachytherapie mit 66,7% hier

eine Einzeldosis von 6 Gy bei 5 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy war und die perkutane Bestrahlung wurde ebenfalls bei 66,7% mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy in 25 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy durchgeführt.

In **Tabelle 5** werden die verschiedenen Bestrahlungskonzepte der Patientinnen mit bzw. ohne eine Operation gegenübergestellt.

Tabelle 5: Vergleich der Bestrahlungskonzepte mit bzw. ohne Operation

Bestrahlungstyp		mit OP (Gy) Median	ohne OP (Gy) Median	
Brachytherapie	Einzeldosis	6,5	8	
	Gesamtdosis	26,2	48	
	Fraktionen	4	6	
perkutane Bestrahlung	Einzeldosis	1,8	2,2	
	Gesamtdosis	50,4	46,6	
	Fraktionen	28	22,8	
Kombinationstherapie	Brachytherapie	ED	5	6
		GD	10	30
		F	2	5
	perkutane Bestrahlung	ED	1,8	1,8
		GD	50,4	45
		F	28	25

4.2.5 Nachsorge

Die 28 Patientinnen mit einer alleinigen Bestrahlungstherapie wurden ebenfalls mit einem Termin im Jahr nachbeobachtet. Der geringste Zeitraum bis zum Auftreten eines Ereignisses betrug 1 Monat und die längste Nachbeobachtung erfolgte 62 Monate (5,2 Jahre). Der Median lag bei 7,5 Monaten.

4.3 Nebenwirkungshäufigkeit

4.3.1 Akute Nebenwirkungen bei postoperativer Strahlentherapie

Bei 34 (20,7%) aller 164 an Endometriumkarzinom erkrankten Frauen wurden akute Nebenwirkungen dokumentiert, wobei bei 28 (17,1%) nur eine Nebenwirkung angegeben war und bei 6 Patientinnen (3,7%) eine Kombination. Hinsichtlich der restlichen 130 (79,3%) Frauen waren keine akuten Nebenwirkungen in den Krankenakten vermerkt.

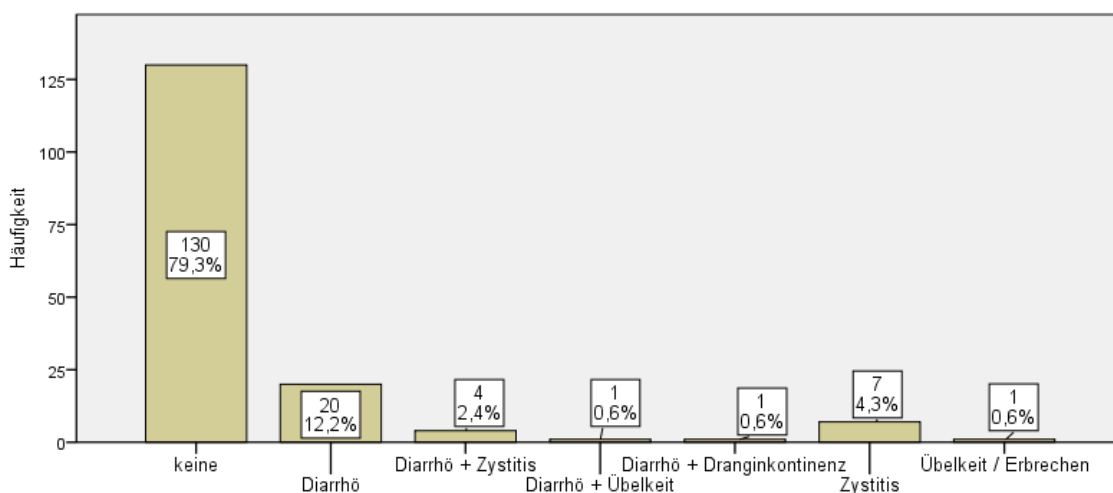
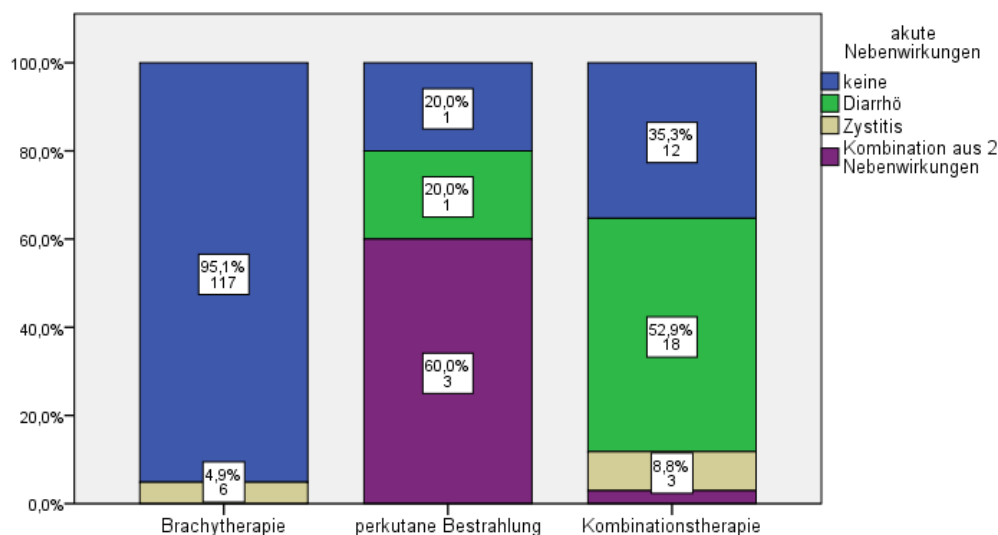


Abbildung 14: Akute Nebenwirkungen nach postoperativer Bestrahlung

Betrachtet man nun diese Nebenwirkungen unter den verschiedenen Therapiemöglichkeiten der Bestrahlung, erhält man folgende **Tabelle 6**.

Tabelle 6: Akute Nebenwirkungen anhand des Bestrahlungstyps

Nebenwirkung (%)	Bestrahlungstyp		
	Brachytherapie	perkutane Bestrahlung	Kombinations- therapie
Keine	95,1	16,7	34,3
Diarrhö	0	33,3	51,4
Zystitis	4,9	0	2,9
Kombination aus 2	0	50,1	11,5

**Abbildung 15:** Akute Nebenwirkungen anhand des Bestrahlungstyps

4.3.2 Akute Nebenwirkungen bei primärer Strahlentherapie

Von den 28 Patientinnen, die eine alleinige Bestrahlung erhielten, wurden bei 4 (14,3%) Frauen eine akute Diarrhö und bei zwei (7,1%) eine akute Zystitis dokumentiert. Jeweils eine Patientin (3,6%) zeigte Übelkeit bzw. eine reversible Dranginkontinenz. Bei zwei Frauen (7,1%) trat eine Kombination aus akuter Diarrhö und Zystitis auf und bei 18 (64,3%) wurden keine akuten Nebenwirkungen in den Akten dokumentiert. **Tabelle 7** vergleicht die akuten Nebenwirkungen der Patientinnen mit einer postoperativen Strahlentherapie mit denen, die eine primäre Bestrahlung ohne Operation erhalten

hatten.

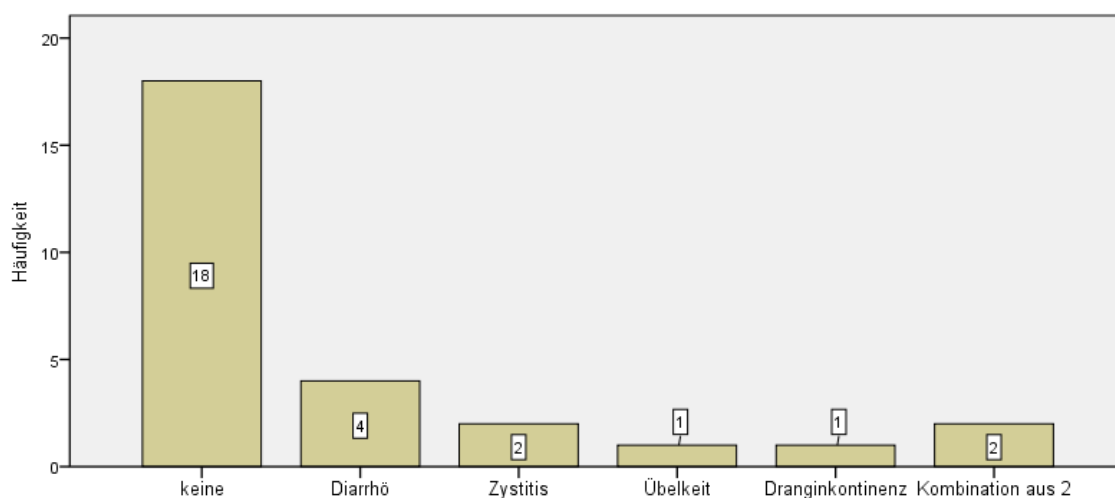


Abbildung 16: Akute Nebenwirkungen nach primärer Bestrahlung

Tabelle 7: Vergleich der akuten Nebenwirkungen mit bzw. ohne Operation

Vergleich akute Nebenwirkungen	mit OP		ohne OP	
	Anzahl	%	Anzahl	%
keine	130	79,3	18	64,3
Diarrhö	20	12,2	4	14,3
Zystitis	7	4,3	2	7,1
Übelkeit / Erbrechen	1	0,6	1	3,6
Dranginkontinenz	0	0	1	3,6
Kombination aus zwei Nebenwirkungen	6	3,7	2	7,1
Gesamt	164	100	28	100

4.3.3 Chronische Nebenwirkungen bei postoperativer Strahlentherapie

Bei 9 (5,5%) der 164 Patientinnen wurden in den Akten chronische Nebenwirkungen dokumentiert, wobei am häufigsten, bei 5 Patientinnen (3,0%), eine vaginale Stenosierung auftrat und jeweils nur eine betroffene Frau (0,6%) mit Zystitis, zunehmender Inkontinenz, einer Ureterstriktur und einer Kombination aus Diarrhö und Zystitis angegeben war.

Tabelle 8: Chronische Nebenwirkungen der postoperativen Patientinnen

Chronische Nebenwirkungen	Anzahl	%
keine	155	94,5
Kombination Diarrhö + Zystitis	1	0,6
Zystitis	1	0,6
vaginale Stenosierung	5	3,0
Ureterstriktur	1	0,6
zunehmende Inkontinenz	1	0,6
Gesamt	164	100

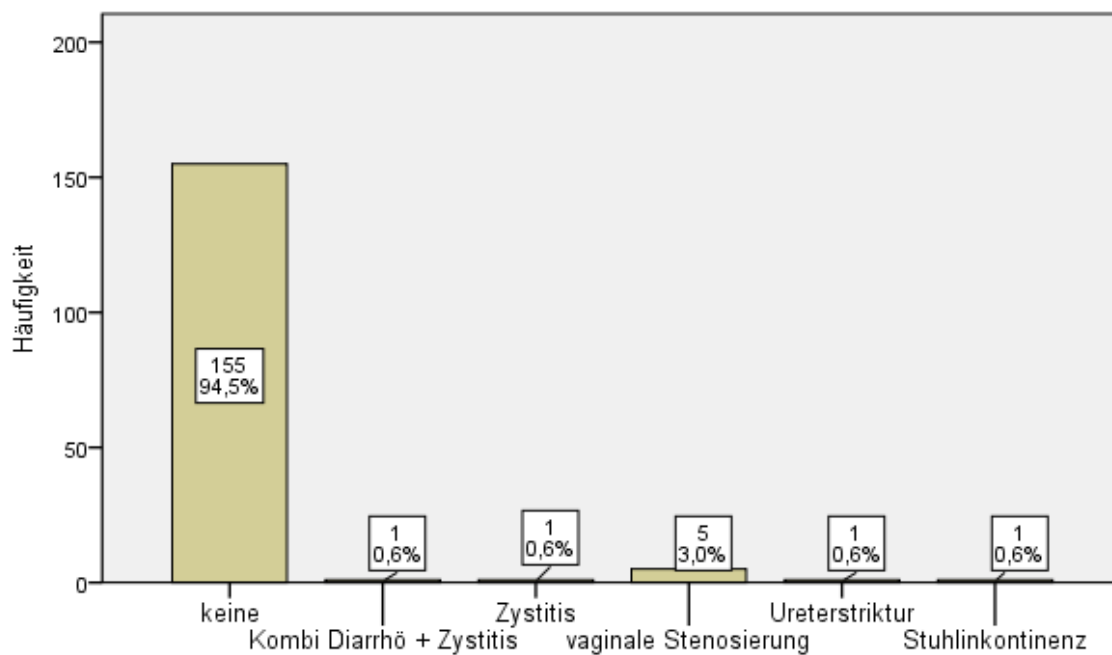


Abbildung 17: Chronische Nebenwirkungen der postoperativen Patientinnen

Auch hier stellte ich die aufgetretenen Nebenwirkungen der erfolgten Bestrahlungstherapie gegenüber und kam zu folgenden Ergebnissen.

Tabelle 9: Chronische Nebenwirkungen anhand des Bestrahlungstyps

Nebenwirkung	Bestrahlungstyp		
	Brachytherapie	perkutane Bestrahlung	Kombinations-therapie
keine	95,9	100	88,6
Diarrhö + Zystitis	0,8	0	0
Zystitis	0	0	2,9
vaginale Stenosierung	3,3	0	2,9
Ureterstriktur	0	0	2,9
zunehmende Inkontinenz	0	0	2,9

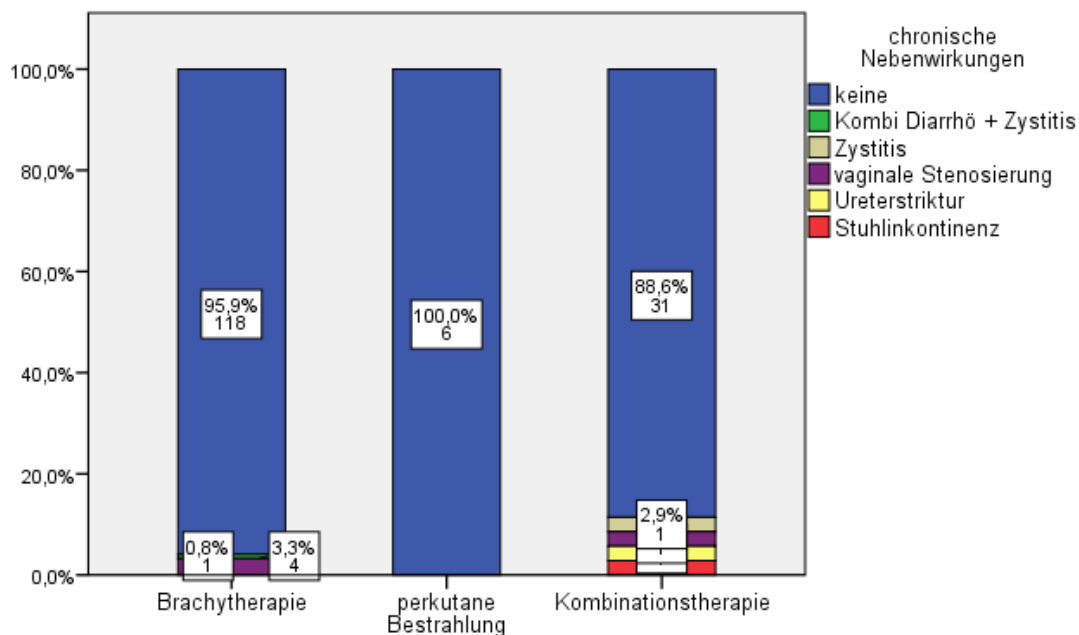


Abbildung 18: Chronische Nebenwirkungen anhand des Bestrahlungstyps

4.3.4 Chronische Nebenwirkungen bei primärer Strahlentherapie

Aus den Akten der 28 Patientinnen ohne einen operativen Eingriff und damit einer primärer Bestrahlungstherapie konnten nur 3 chronische Nebenwirkungen entnommen werden. Bei einer Patientin (3,6%) wurde eine Blasen-Scheiden-Fistel nach vorangegangener perkutaner Bestrahlung dokumentiert und jeweils eine Frau erlitt eine Strahlenkolitis und eine postradiogene Osteonekrose im Lendenwirbelkörper 5 nach einer erfolgten kombinierten Bestrahlungstherapie.

4.4 Rezidive der Patientinnen mit postoperativer Strahlentherapie

Bei 15 (9,1%) der 164 Patientinnen trat ein Rezidiv auf, wobei sich eins (0,6%) lokal, also als ein Vaginalrezidiv, und zwei (1,2%) regionär, also in der Beckenregion, manifestierten. Ein kombiniertes Rezidiv mit lokalem als auch regionärem Auftreten wurde bei drei (1,8%) Patientinnen beobachtet und zwei (1,2%) der Frauen zeigten eine Kombination aus regionärem Wiederauftreten der Erkrankung und Fernmetastasierung. 7 (4,3%) Patientinnen wiesen nur Fernmetastasen auf.

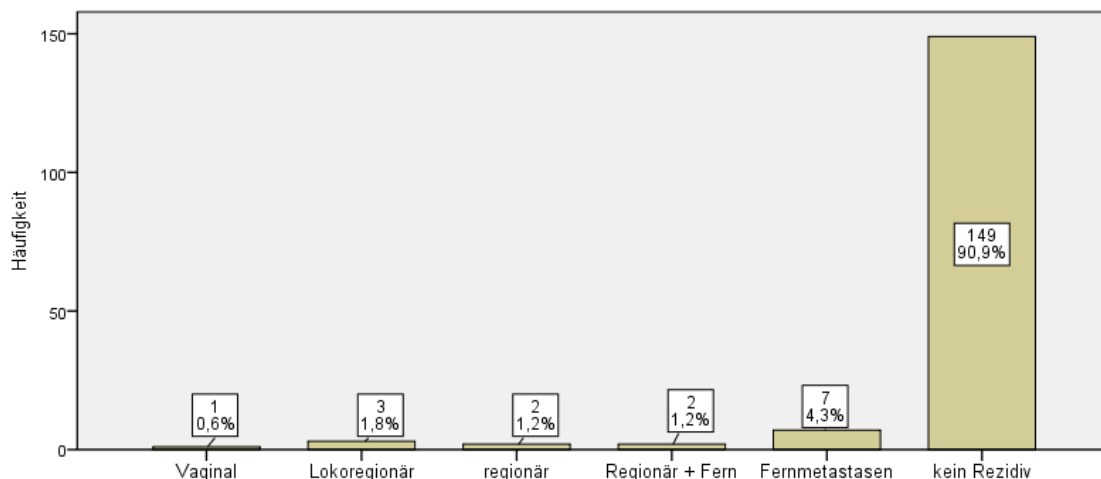


Abbildung 19: Häufigkeit und Art der Rezidive der postoperativen Patientinnen

Der Zeitraum zwischen dem Operationstermin und dem Auftreten eines Rezidives betrug zwischen 2 und 79 Monaten, mit einem Median von 40,5 Monaten.

Die 1-Jahres-Rezidivrate betraf 10 Patientinnen (4,9%), von denen jeweils ein vaginales, ein regionäres sowie drei lokoregionäre Rezidive auftraten und fünf Fernmetastasen. Die 2-Jahres-Rezidivrate betrug 4 (2,4%) der Frauen, wobei hier ein regionäres Rezidiv vorkam und 3 Fernmetastasierungen. Eine betroffene Patientin erreichte einen rezidivfreien Zeitraum von 2,3 Jahren, aber keine der Patientinnen erreichte ein 5-Jahres-rezidivfreies Intervall.

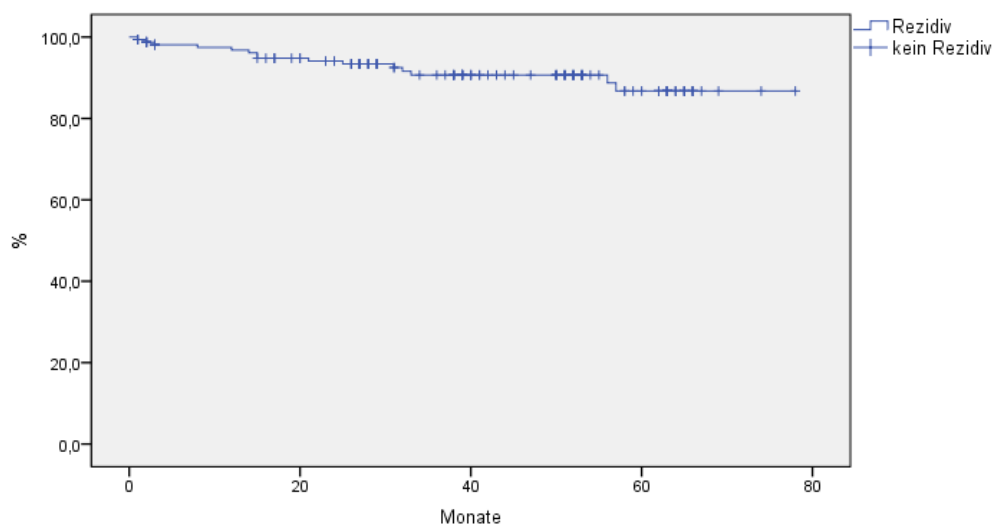


Abbildung 20: Rezidivfreiheit der postoperativen Patientinnen

4.4.1 Darstellung der Rezidive nach Risikofaktoren und Bestrahlung

Für eine bessere Übersicht der verschiedenen Faktoren, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen könnten, teilte ich meine Rezidivanalysen nach folgenden Punkten ein: Alter, Komorbiditäten, Tumorstadium, Patientinnen mit oder ohne OP und nach Bestrahlungstyp.

4.4.2 Darstellung der Rezidive nach Altersgruppen

Hierzu wurden die 164 Patientinnen in zwei Gruppen untergliedert, wobei Gruppe 1 ein Alter bis 65 Jahre und Gruppe 2 über 65 Jahre zeigte.

Gruppe 1 wies bei einer Gesamtanzahl von 65 Frauen eine Rezidivhäufigkeit von 12,3% (8 Frauen) auf und in Gruppe 2 wurde von insgesamt 99 Patientinnen bei 7, also 7,1% der Fälle, ein Rezidiv diagnostiziert.

Die folgende Kaplan-Meyer-Kurve in **Abbildung 21** zeigt beide Gruppen im Vergleich, der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug 0,38.

Frauen unter 65 Jahren zeigten eine Rezidivfreiheit mit 92,3% nach 2 Jahren, die Frauen über 65 Jahren wies nach 2 Jahren 96% Rezidivfreiheit auf.

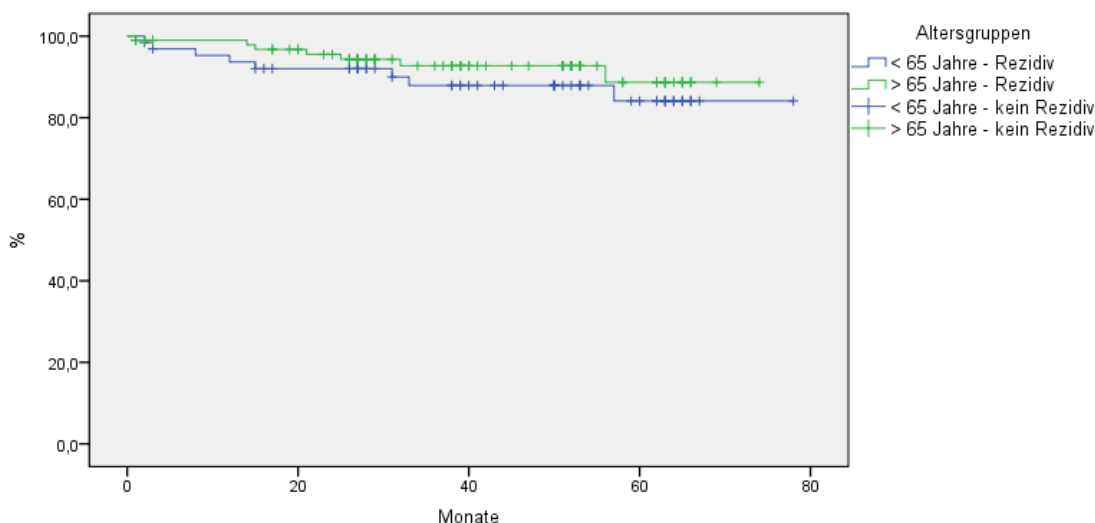


Abbildung 21: Rezidive anhand der Altersgruppen der postoperativen Patientinnen

4.4.3 Darstellung der Rezidive nach Komorbiditäten

In der folgenden **Abbildung 22** sind die häufigsten aufgetretenen Komorbiditäten der 15 Rezidiv-Patientinnen aufgeführt, wobei natürlich auch hier wieder Kombinationen vorhanden waren.

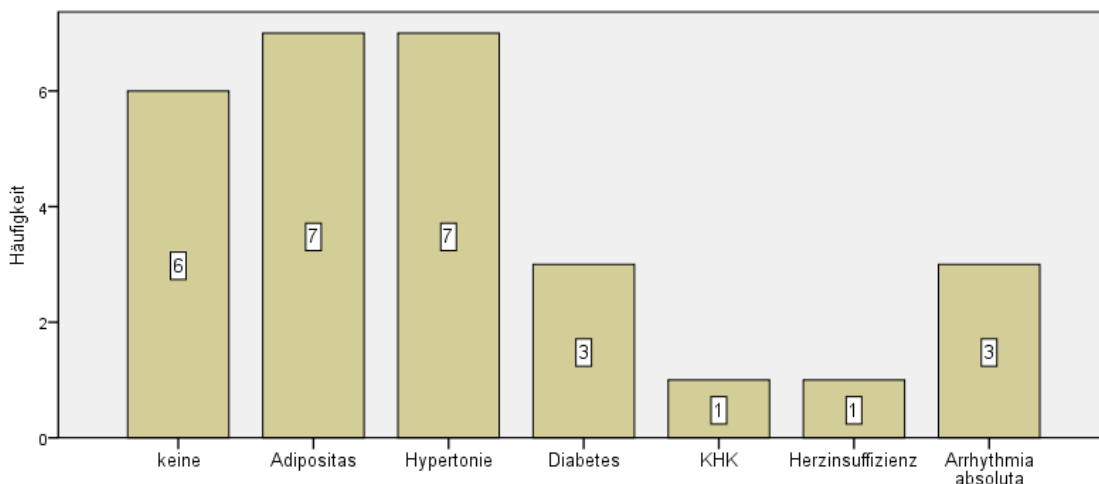


Abbildung 22: Komorbiditäten der postoperativen Patientinnen mit Rezidiv

Eine Unterteilung der entstandenen Kombinationen der Komorbiditäten untereinander erfolgte nur für die 3 häufigsten Erkrankungsbilder – Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus – und diese wurde eingeteilt in keine, eine, zwei oder die Kombination aller drei Komorbiditäten.

Von den 15 der 164 Patientinnen (9,2%), die ein Rezidiv erlitten, wiesen 6 (3,7%) keine der 3 Erkrankungen auf, 2 Frauen (1,2%) zeigten eine, 6 von ihnen (3,7%) zwei und eine Patientin wies eine Kombination aller drei Erkrankungsbilder auf.

Die jeweiligen 2-Jahres-Überlebensraten betragen: 90,6%, 97,8%, 95,2% und 95,8%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug 0,34.

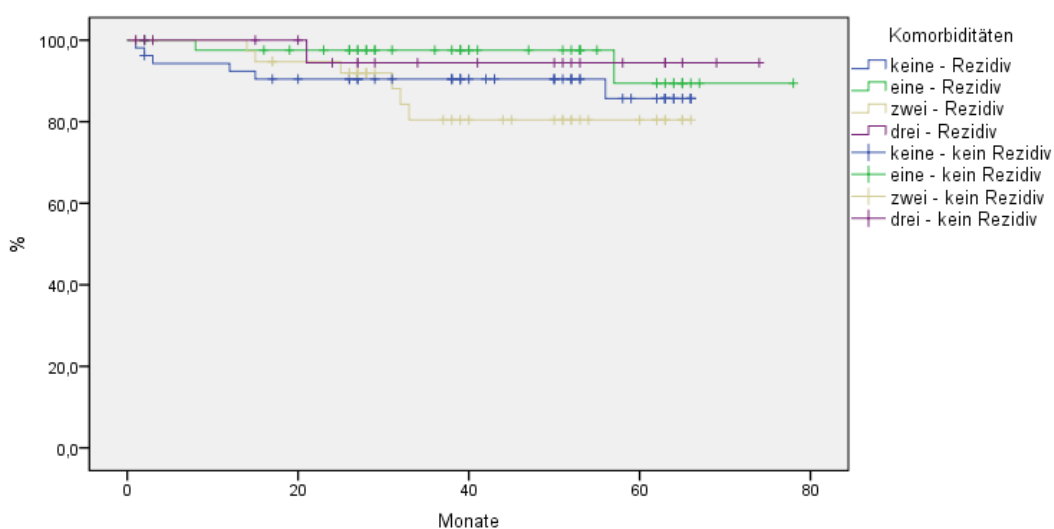


Abbildung 23: Unterteilung der Komorbiditäten bei Rezidiv

Ein Vergleich der Komorbiditäten zwischen den Patientinnen des Gesamtkollektivs und denen, die ein Rezidiv erlitten haben, wurde in der folgenden Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10: Komorbiditäten der postoperativen Patientinnen mit Rezidiv

Komorbiditäten	postop. gesamt		postop. Pat. mit Rezidiv	
	Anzahl	%	Anzahl	%
keine	47	28,7	6	40
eine	45	27,4	2	13,3
zwei	42	25,6	6	40
drei	24	14,6	1	6,7
Gesamt	164	100	15	100

4.4.4 Darstellung der Rezidive nach Tumorstadium

Von den insgesamt 52 Patientinnen mit Stadium T1a erlitten 2 (3,8%) ein Rezidiv und 7 der 82 mit T1b (8,5%). Eine von 7 (14,3%) Frauen mit T2a- und 3 der 16 (18,8%) mit T2b-Stadium entwickelten ein Wiederauftreten der Erkrankung und von den insgesamt 4 Patientinnen mit T3-Tumoren zeigte keine ein Rezidiv, dafür aber 2 der 3 Frauen (66,6%), mit einem diagnostizierten T4-Karzinom. Folgende Abbildung 24 unterteilt die aufgetretenen Rezidive in ihre Tumorstadien aus der Erstdiagnose.

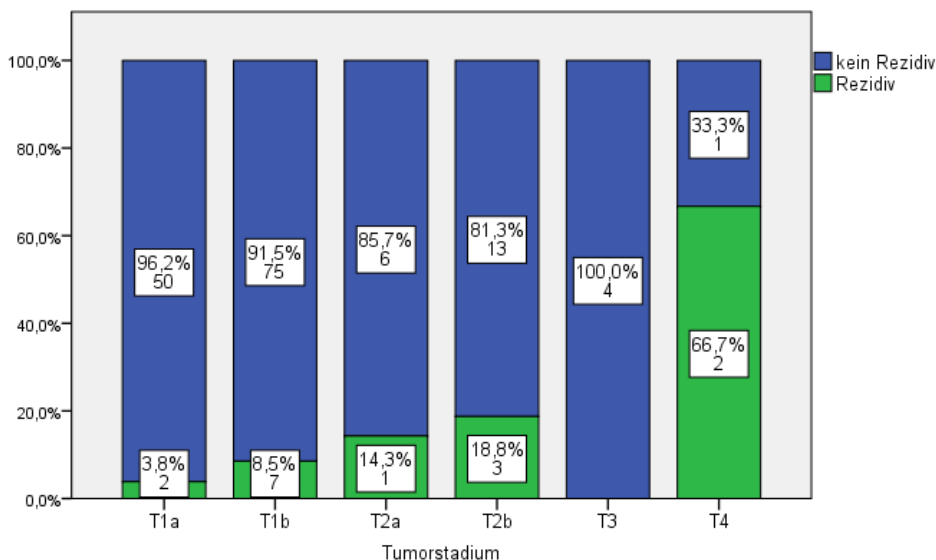


Abbildung 24 : Rezidivhäufigkeit anhand der Tumorstadien

Es wurden zwei Kaplan-Meier-Kurven angefertigt, wobei die Erste (Abbildung 25) die 164 Patientinnen in die Kategorien T1, T2 und > T2 unterteilt. In dieser enthielt T1 134 Patientinnen, T2 23 und >T2 7 Patientinnen. Frauen mit Tumorstadium T1 zeigten nach 2 Jahren eine Rezidivfreiheit von 97%, mit Tumorstadium T2 87% und die Patientinnen mit einem Stadium > T2 zeigten nach 2 Jahren eine Rezidivfreiheit von 71,4%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) ergab 0,007.

Die zweite Kurve (Abbildung 26) zeigt nur die Frauen mit T1a und T1b-Stadium, da hier das größte Patientinnenkollektiv vorhanden war. In dieser Auswertung wiesen die T1a-Patientinnen eine 2-Jahres-Rezidivfreiheit von 96,2% und die Frauen mit einem T1b-Stadium von 95,1%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug 0,26.

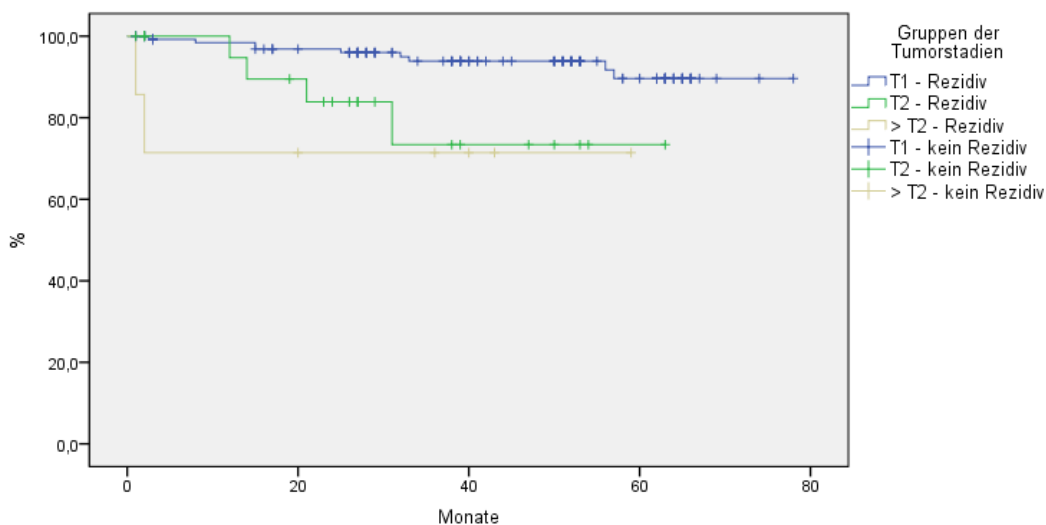


Abbildung 25: Rezidive anhand der Untergruppen T1, T2 und > T2

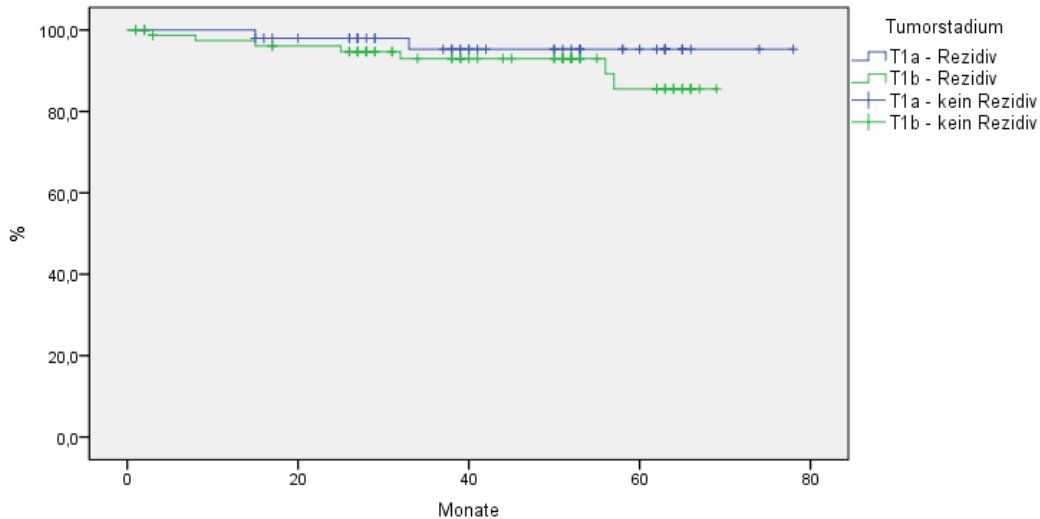


Abbildung 26: Rezidive anhand T1a und T1b

4.4.5 Darstellung der Rezidive nach Bestrahlungstyp

Bei dieser Analyse teilte ich die Patientinnen anhand ihrer Bestrahlungstherapie in 3 Gruppen ein: Gruppe 1 erhielt nur eine vaginale Brachytherapie, Gruppe 2 ausschließlich eine perkutane Beckenbestrahlung und Gruppe 3 die Kombination beider Möglichkeiten.

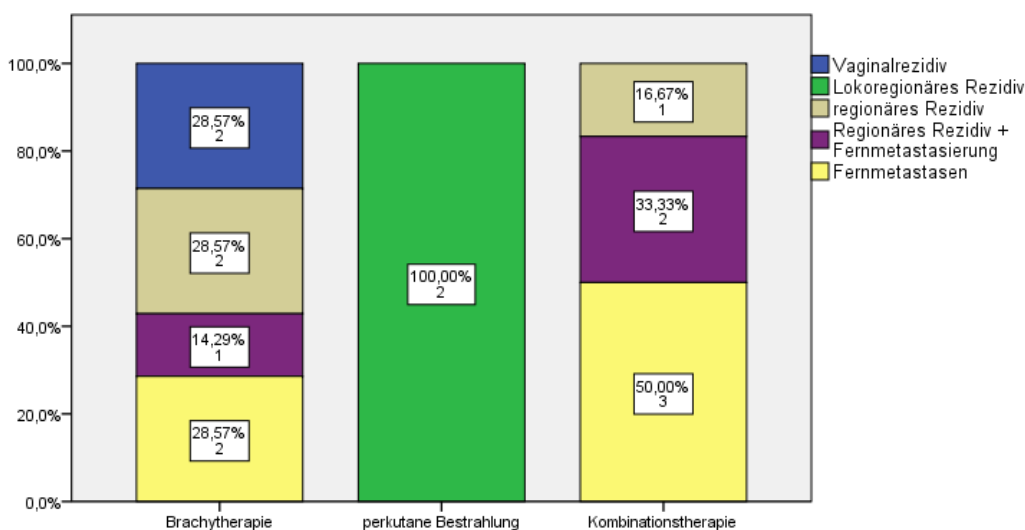
7 der 123 Patientinnen (5,7%), die eine alleinige Brachytherapie erhalten hatten, erlitten ein Rezidiv, wobei jeweils eins (0,8%) lokal, regionär und in der Kombination lokoregionär bzw. regionär-fern auftraten und 3 Frauen (1,6%) erlitten ausschließlich Fernmetastasen.

Von den 6 Frauen, die eine postoperative perkutane Bestrahlung erhalten hatten, erlitten zwei (33,3%) ein Rezidiv, beide vom lokoregionären Typ, und von den 35 Patientinnen mit einer kombinierten Bestrahlungstherapie erlitten insgesamt 6 (17,4%) ein Rezidiv, von denen jeweils eins (2,9%) regionär bzw. in der Kombination regionär mit Fernmetastasierung auftrat und bei 4 (11,4%) Frauen zeigten sich ausschließlich Fernmetastasen.

Für eine bessere Übersicht folgen eine Zusammenfassung in der folgenden **Tabelle 11** und eine Darstellung der Rezidivhäufigkeit in **Abbildung 27**.

Tabelle 11: Bestrahlungstypen der Rezidivarten der postoperativen Patientinnen

Bestrahlung	Rezidivart					Gesamt
	lokal	regionär	fern	loko-regionär	regionär & fern	
Brachytherapie (n = 123)	1	1	3	1	1	7
perkutane Bestrahlung (n = 6)	0	0	0	2	0	2
Kombinationstherapie (n = 35)	0	1	4	0	1	6
Gesamt (n = 164)	1	2	7	3	2	15

**Abbildung 27:** Auftreten der Rezidive nach Bestrahlungstyp

Die Patientinnen mit einer alleinigen vaginalen Brachytherapie zeigten eine Rezidivfreiheit von 98,4% (121 der 123 Frauen) nach 2 Jahren, bei der alleinigen perkutanen Bestrahlung betrug sie 66,6% und die Frauen, die eine kombinierte Bestrahlungstherapie erhalten hatten, zeigten nach 2 Jahren 85,7% (30 von 35 Frauen) keinen Rückfall. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug <0,001.

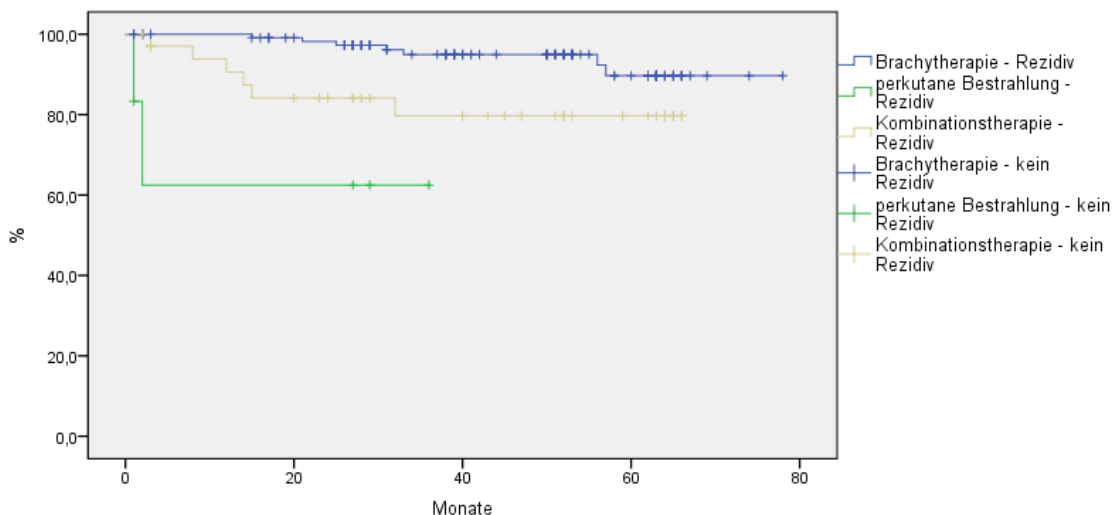


Abbildung 28: Rezidive anhand der Bestrahlungsart

4.4.6 Darstellung der Rezidive der Patientinnen mit und ohne OP

Auch hier wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt nach Diagnosestellung und Staging eine Operation und nachfolgend die Strahlentherapie, Gruppe 2 wurde ohne operativen Eingriff primär bestrahlt.

Bei den Patientinnen in Gruppe 1 zeigte sich eine Rezidivhäufigkeit von 15 der insgesamt 164 Frauen (9,1%) und in Gruppe 2 traten bei 9 von 28 Frauen, also 32,1% der Fälle, ein Rezidiv auf.

Tabelle 12: Rezidivhäufigkeit im Vergleich mit bzw. ohne Operation

	mit OP	ohne OP
Gesamtanzahl	164	28
Rezidive	15	9
%	9,1	32,1

Patientinnen mit einer Operation zeigten nach 2 Jahren eine Rezidivfreiheit von 95,7%. Die Gruppe der Frauen, die keine Operation erhalten hatten, wiesen nach 2 Jahren eine Rezidivfreiheit von 78,6% auf.

Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug $<0,01$. Nachfolgend stellt die Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 29** den Vergleich beider Gruppen grafisch dar.

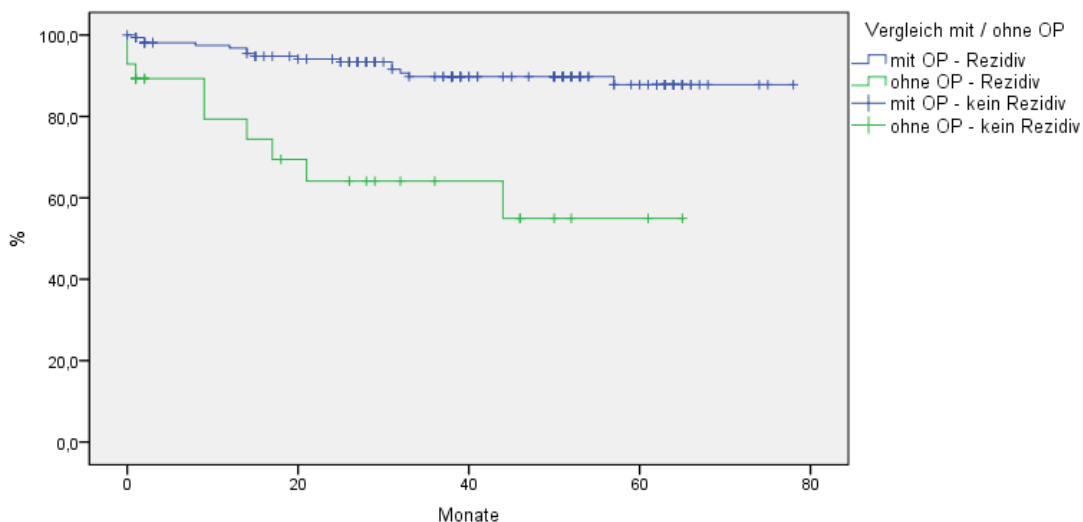


Abbildung 29: Rezidive mit bzw. ohne Operation

4.5 Überleben der Patientinnen mit postoperativer Strahlentherapie

Im Studienzeitraum ab dem Bestrahlungsbeginn verstarben 27 (16,5%) der insgesamt 164 Patientinnen, von denen 8 (4,9%) als tumorbedingt identifiziert werden konnten. Der Median für das Versterben der Patientinnen betrug 78 Monate (von 3 bis 118 Monate). Das Gesamtüberleben betrug 95,1% nach 24 Monaten und 86 % nach 5 Jahren Nachsorge und wird in der folgenden Kaplan-Meyer-Kurve dargestellt.

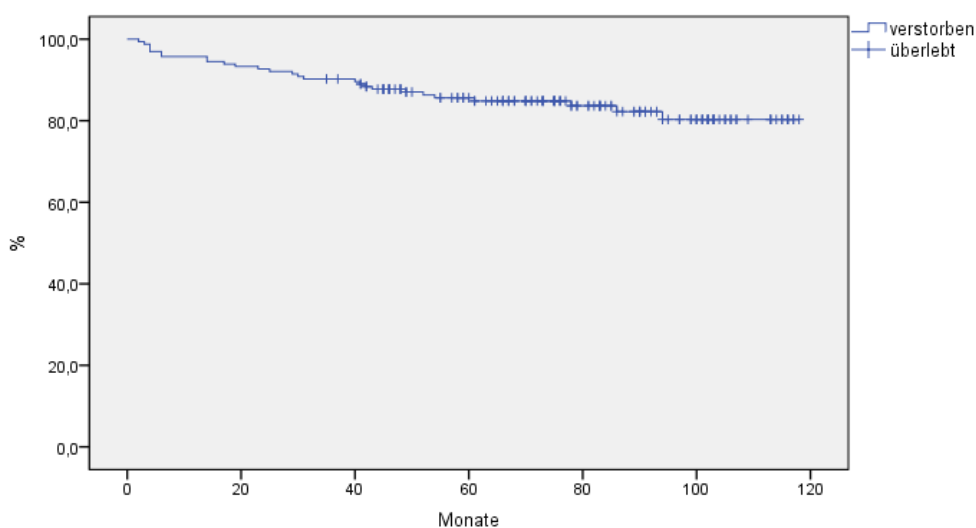


Abbildung 30: Überleben der postoperativen Patientinnen

4.5.1 Darstellung des Überlebens nach Risikofaktoren und Bestrahlung

Um das Risiko eines tumorbedingten Versterbens einzuschätzen, wurde die Analyse auch hier unterteilt, wie schon bei den Rezidiven, anhand der Risikofaktoren und in Alter, Komorbiditäten, Tumorstadium, Patientinnen mit und ohne OP und nach Bestrahlungstyp untergliedert.

4.5.2 Darstellung des Überlebens nach Altersgruppen

Die Patientinnen wurden erneut in zwei Gruppen eingeordnet. Gruppe 1 bestand aus den Frauen bis 65 Jahre und Gruppe 2 aus den über 65-jährigen.

In der ersten Gruppe verstarben 4 von insgesamt 65 Patientinnen (6,2%), in der Gruppe 2 verstarben 23 der 99 Frauen (22,2%). Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug 0,004.

Aus der Gruppe 1 wies die 2-Jahres-Überlebensrate 93,8% auf, bei Frauen über 65 Jahren betrug die Überlebensrate nach 2 Jahren der Nachsorge 93,9%.

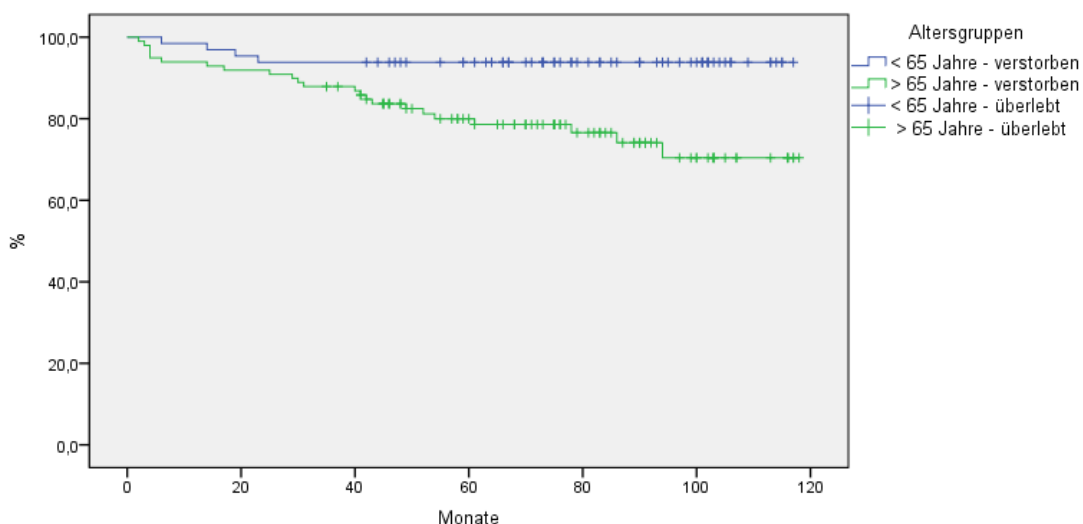


Abbildung 31: Überleben anhand der Altersgruppen der postoperativen Patientinnen

4.5.3 Darstellung des Überlebens nach Komorbiditäten

Die nachfolgende **Abbildung 32** zeigt die vorbestehenden Komorbiditäten der 27 verstorbenen Patientinnen dieser Studie, wobei auch hier wieder Kombinationen untereinander auftraten.

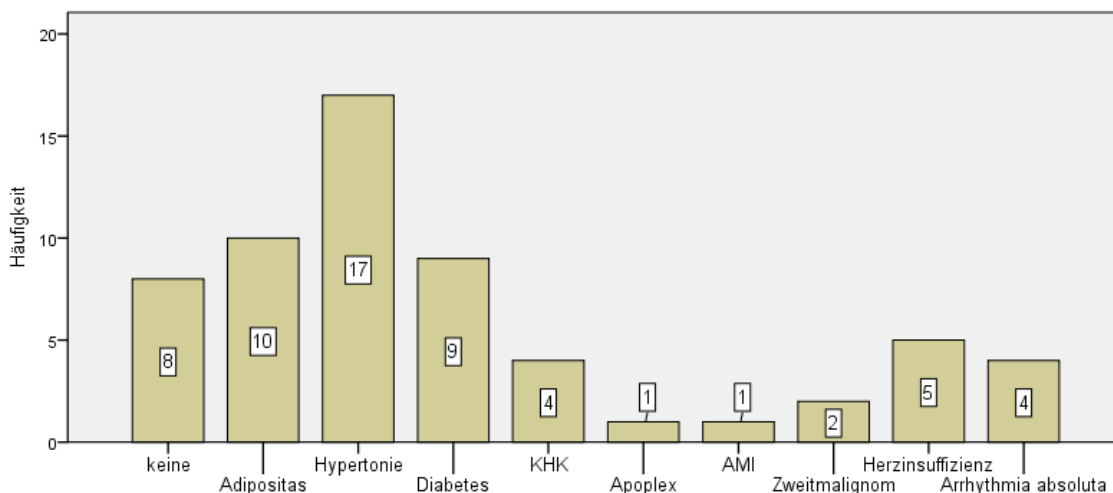


Abbildung 32: Komorbiditäten der Verstorbenen

Durch die eben benannten vielen Kombinationen der Komorbiditäten untereinander, entschied ich mich, auch hier nur die drei häufigsten Krankheitsbilder - Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus - weiter zu betrachten und diese erneut in die Untergruppe keine, eine, zwei und die Kombination aus drei Komorbiditäten zu unterteilen.

Bei 8 der 27 Verstorbenen (29,6%) war keine Komorbidität diagnostiziert worden, 7 (25,9%) zeigten ausschließlich eine, weitere 7 (25,9%) wiesen zwei und 5 Patientinnen (18,5%) zeigten alle drei Komorbiditäten. Die jeweiligen 2-Jahres-Überlebensraten betragen: 92,5%, 93,2%, 90,7% und 91,7%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug 0,9.

Die nachfolgende **Tabelle 13** und die **Abbildung 33** zeigen eine Auswertung dieser Daten.

Tabelle 13: Häufigste Komorbiditäten im Vergleich postoperative Patientinnen vs. Verstorbene

Komorbiditäten	post.op. Pat.		Verstorbene	
	Anzahl	%	Anzahl	%
keine	47	28,7	8	29,6
eine	45	27,4	7	25,9
zwei	43	26,1	7	25,9
drei	24	14,6	5	18,5
Gesamt	164	100	27	100

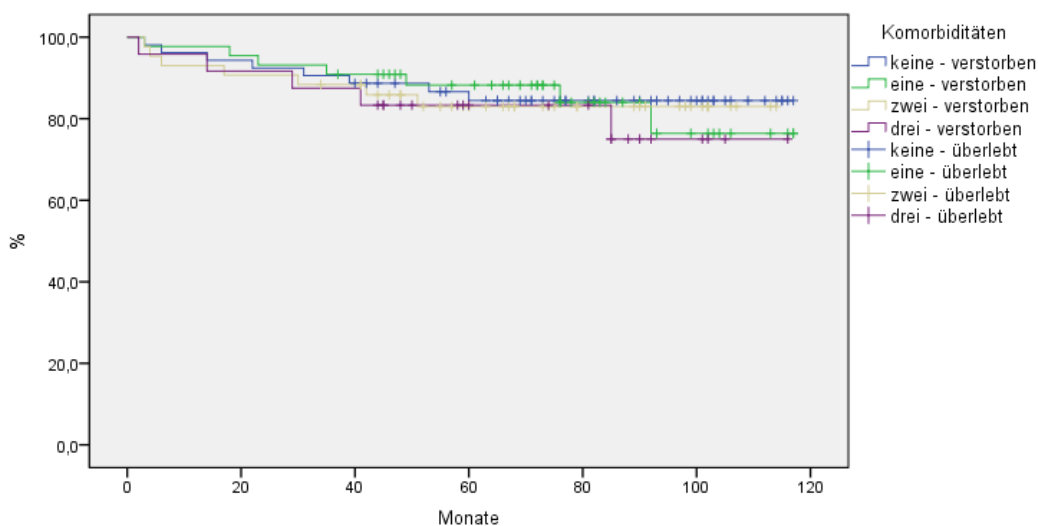


Abbildung 33: Überleben anhand der Komorbiditäten

4.5.4 Darstellung des Überlebens nach Tumorstadium

Wie schon bei den Rezidivfällen wurden die verstorbenen Fälle in ihre Tumorstadien unterteilt. Von den insgesamt 52 Patientinnen mit Stadium T1a verstarben 3 (5,8%) und 13 der 82 mit T1b (15,9%). Im Tumorstadium T2a trat ein Sterbefall von 7 (14,3%) auf und 8 (50%) der 16 Frauen mit T2b verstarben. Von den 4 T3-Tumorpatientinnen verstarb keine und von den 3 Frauen im T4-Stadium traten 2 (66,7%) Sterbefälle auf.

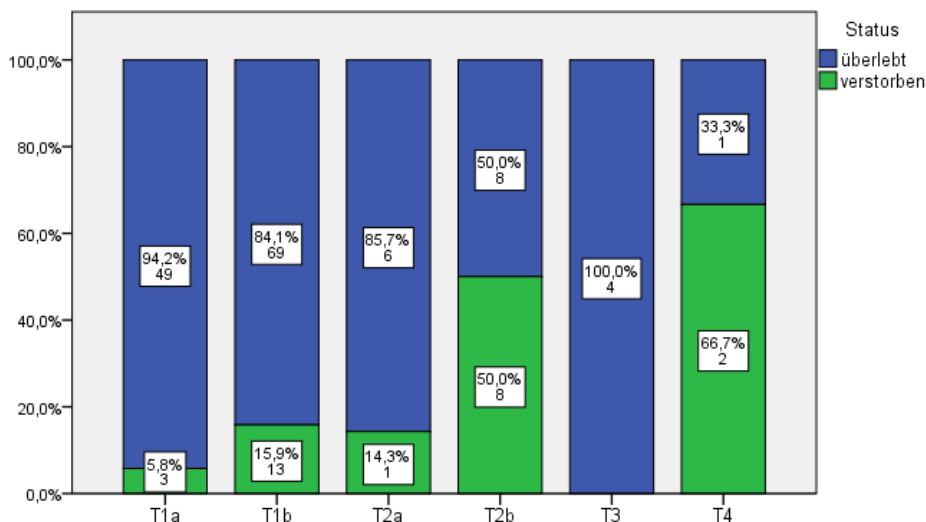


Abbildung 34: Tumorstadien mit Überlebensrate

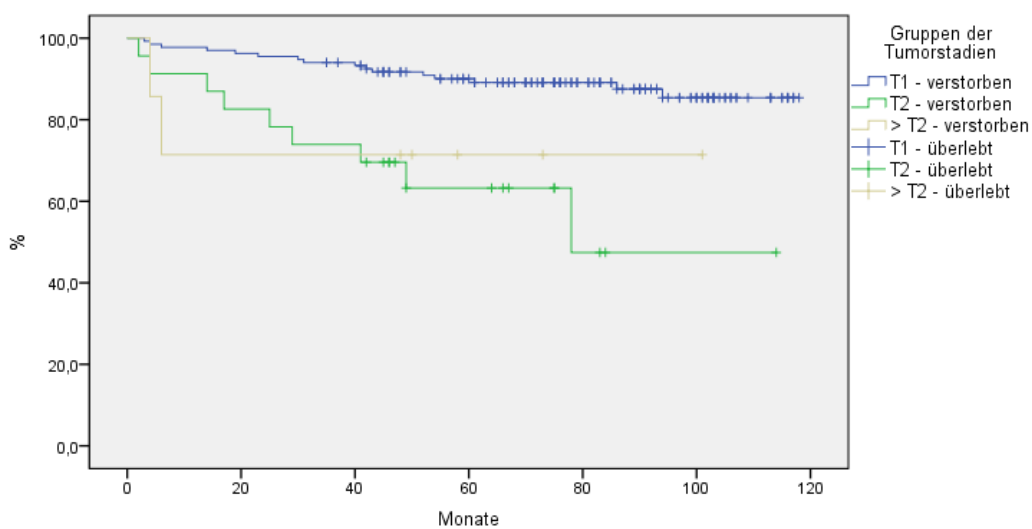
Auch hier wurden die Patientinnen für eine bessere Übersicht in 3 Gruppen geordnet: T1, T2 und >T2.

Patientinnen mit Tumorstadium T1 zeigten mit 16 Verstorbenen eine Überlebensrate von 95,5% nach 2 Jahren (95% Konfidenzintervall von 102,6 bis 112,4). Von den 23 Frauen mit einem diagnostizierten T2-Tumorstadium, verstarben 9 und somit betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 82,6%. Die zwei verstorbenen T4-Patientinnen der insgesamt 3 Betroffenen verstarben bereits nach 4 und 6 Monaten.

Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug <0,01.

Tabelle 14: Tumorstadien der postoperativen Patientinnen bzw. der Verstorbenen

Tumorstadium	post.op. Pat.		Verstorbene	
	Anzahl	%	Anzahl	%
T1a	52	31,7	3	11,1
T1b	82	50,0	13	48,1
T2a	7	4,3	1	3,7
T2b	16	9,8	8	29,6
T3	4	2,4	0	0
T4	3	1,8	2	7,4
Gesamt	164	100	27	100

**Abbildung 35:** Überleben anhand der Tumorstadien der postoperativen Patientinnen

4.5.5 Darstellung des Überlebens nach Bestrahlungstyp

Analog der Rezidivanalyse teilte ich die Patientinnen anhand ihrer Bestrahlungstherapie in 3 Gruppen ein: Gruppe 1 mit der alleinigen vaginalen Brachytherapie, Gruppe 2 mit der alleinigen perkutanen Beckenbestrahlung und Gruppe 3 mit der Kombination beider Möglichkeiten.

Unter den Patientinnen, die eine alleinige vaginale Brachytherapie erhalten hatten, verstarben 14 der 123 Frauen (11,4%) und die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 97,6% (95% Konfidenzintervall von 102,8 bis 112,3).

In Gruppe 2 verstarben 3 von 6 Patientinnen (50%), alle innerhalb der ersten 6 Monate. Damit betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 50%.

Und bei den kombinierten Bestrahlungstherapien in Gruppe 3 verstarben 10 der insgesamt 36 Frauen (27,8%) der Patientinnen. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug hier 88,6%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug $<0,01$.

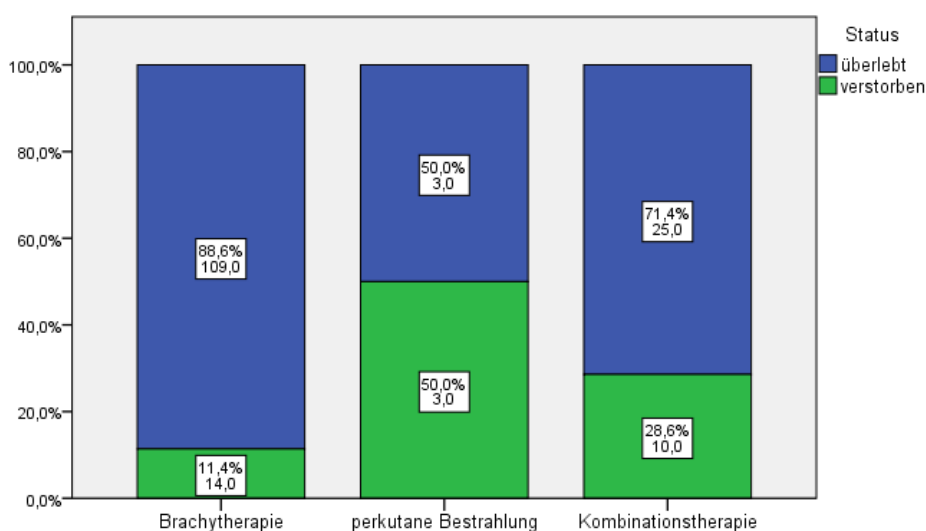


Abbildung 36: Überlebensrate anhand des Bestrahlungstyps der postoperativen Patientinnen

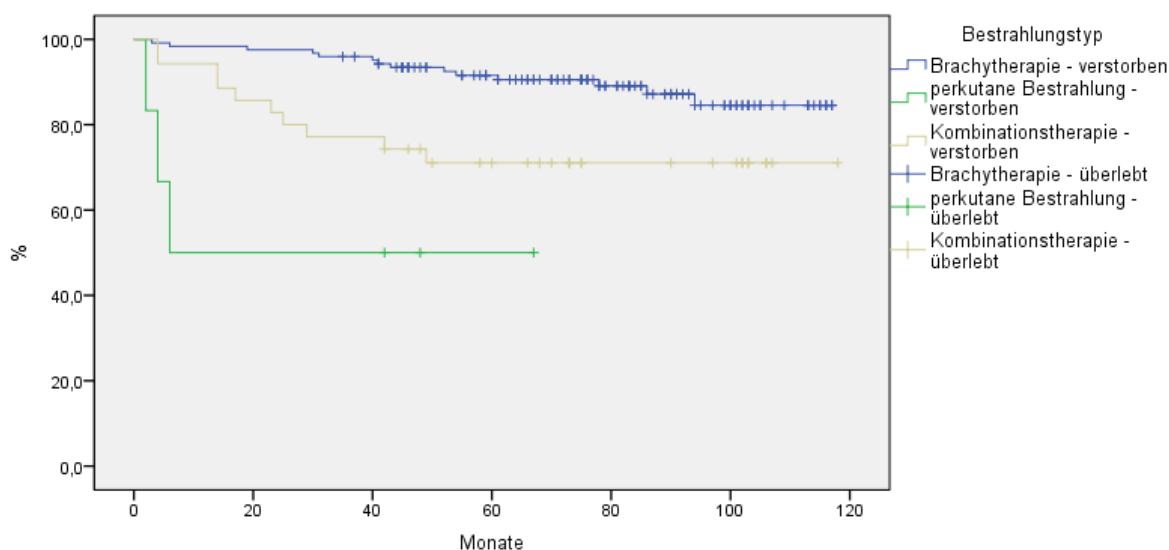


Abbildung 37: Überleben anhand des Bestrahlungstyps der postoperative Patientinnen

4.5.6 Darstellung des Überlebens der Patientinnen mit bzw. ohne OP

Auch hier wurden die Patientinnengruppen gebildet. Gruppe 1 definiert die Frauen, die eine Operation erhalten hatten, und Gruppe 2, die ohne Operation primär bestrahlt wurden.

Von den operierten Frauen verstarben 27 von insgesamt 164 (16,4%), unter ihnen 8 tumorbedingt. Bei den nicht operierten Patientinnen traten von allen 29 Betroffenen 21 (72,4%) Sterbefälle auf, von denen 7 tumorbedingt waren.

Die Überlebensrate der Frauen in Gruppe 1 betrug nach 2 Jahren 94,5%, Patientinnen der Gruppe 2 zeigten eine Überlebensrate nach 2 Jahren von 71,4%. Der Log-Rank-Test (p-Wert) betrug <0,01.

Tabelle 15: Vergleich der Sterberate mit bzw. ohne Operation

	mit OP	ohne OP
Gesamtanzahl	164	28
Rezidive	27	21
%	16,4	72,4

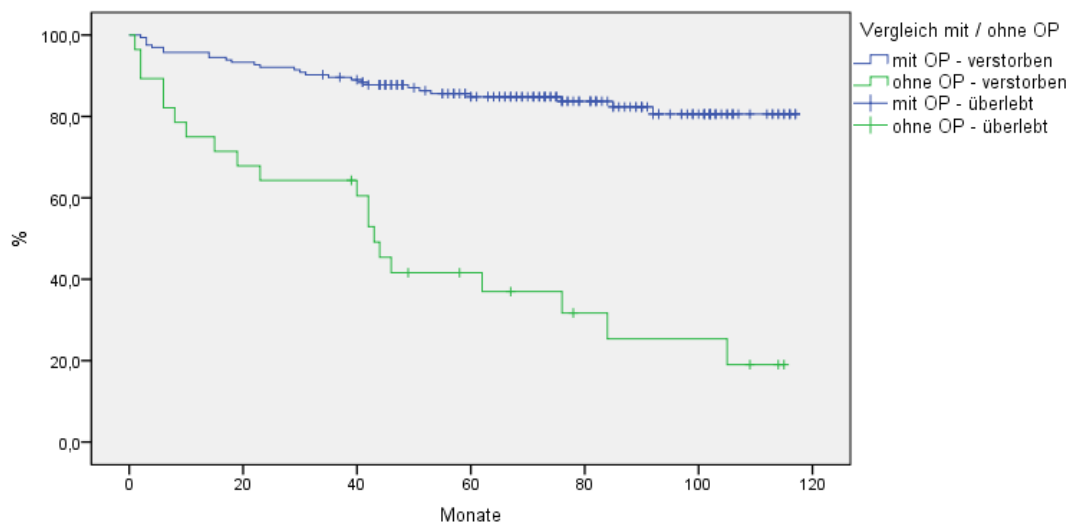


Abbildung 38: Überleben im Vergleich mit bzw. ohne Operation

5 Diskussion

Diese Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung nach den Indikationen und Ergebnissen einer Strahlentherapie bei Patientinnen des Uniklinikums Halle mit diagnostiziertem Endometriumkarzinom. Dafür wertete ich die vorhandenen Daten nach vorangegangenem Staging und Operationsmethoden, der nachfolgenden Bestrahlungstherapie aus und betrachteten das Auftreten von Nebenwirkungen, akute als auch chronische, sowie die Rezidivrate und Gesamtüberleben.

5.1 Staging und Operationsmethoden

Asymptomatische Patientinnen werden nicht regelmäßig durch ein Screening untersucht, mit beispielsweise endovaginalem Ultraschall oder einer Biopsie. Erst mit bestehenden Symptomen, wie einer postmenopausalen Blutung und einem Verdacht auf ein Malignom, werden die Patientinnen diagnostisch abgeklärt. Bei 81,7% der von mir beobachteten Frauen wurde, z.B. bei Bestehen einer postmenopausalen Blutung, eine Abrasio uteri durchgeführt. Eine bildgebende Diagnostik war sehr unterschiedlich aufgeführt und wurde seltener durchgeführt oder nicht in den Akten dokumentiert. In Betracht gezogen werden könnte hier eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung bei Patientinnen mit bestehenden Risikofaktoren, wie z.B. einem polyzystischen Ovarialsyndrom oder Symptomen des metabolischen Syndroms, für eine mögliche Früherkennung des Endometriumkarzinoms. Hier gelten Methoden wie die endovaginale Sonografie mit Endometrium-Biopsie als möglicherweise effektiv, aber eine Senkung der Mortalitätsrate konnte noch nicht nachgewiesen werden [11, 17].

In der nachfolgenden Operation betrachtete ich die fünf häufigsten Methoden, die mit 92,6% durchgeführt wurden. Von den 52 T1a-Patientinnen wurden 61,5% hysterektomiert unter Einbeziehung der Adnexektirpation. 17,3% erhielten zusätzlich die Entfernung der pelvinen Lymphknoten und 9,6% dazu auch noch die paraaortalen Lymphknoten. Bei 3,8% wurde nur eine Hysterektomie durchgeführt.

Die Entfernung der Lymphknoten ist zur aktuellen Studienlage immer noch ein großes Diskussionsthema. Zuurendonk et al. gibt in seiner Studie an, dass die Lymphknotenentfernung bis T1b nicht erforderlich ist [20]. Auch die ASTEC-Gruppe konnte keinen Überlebensvorteil durch eine Lymphnodektomie in einem frühen Tumorstadium beweisen [21]. May et al. hat Patientinnen im Stadium I mit und ohne Lymphnodektomie verglichen auf das Überleben und die Rezidivrate und keine signifikanten Unterschiede gefunden, nur ein verstärktes Risiko für Lymphödeme oder chirurgische Komplikationen bei den Frauen mit der Lymphknotenentfernung [49]. Panici

et al. schloss sich dieser Meinung an und fand ähnliche Ergebnisse [50]. Colombo et al. kam in seinen ESMO-Guidelines zu dem Schluss, für die Patientinnen im Stadium I keine Lymphknotenentfernung zu empfehlen und stattdessen sollten Hochrisikopatientinnen eine pelvine und paraaortale Lymphnodektomie erhalten [51].

Von den hier betrachteten T2-Patientinnen erhielten 4,3% die pelvine Lymphknotenentfernung und bei 26,1% wurden auch die paraaortalen Lymphknoten entnommen. 47,8% erhielten keine Lymphnodektomie. Allerdings ist eine pelvine und paraaortale Lymphnodektomie bei erhöhtem Risiko eines Befalls (>pT1b) durch die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) empfohlen [18]. Die paraaortale Lymphknotenentfernung zeigt hier das größte Diskussionsthema zwischen den Studien. Fotopoulou et al. und Todo et al. empfehlen sie [24,25]. Chiang et al. empfiehlt dagegen eher eine gute bildgebende Diagnostik [26]. Aufgrund der Fettleibigkeit der Patientin eine Lymphnodektomie nicht durchzuführen, ist von Everett et al. allerdings widerlegt worden und sollte keine Begründung sein [48]. Auch eine Entnahme der Sentinel-Lymphknoten kann als bestehende Option anstelle der ausgedehnten Lymphknotenentfernung in Betracht gezogen werden [21,23].

Ein T3-Stadium war bei vier der Frauen meiner Studie diagnostiziert worden. Von diesen wurde eine (25%) einer Hysterektomie mit Adnexexstirpation und pelviner Lymphnodektomie unterzogen und die 3 (75%) anderen erhielten zusätzlich auch die Entfernung der paraaortalen Lymphknoten. Bei den Patientinnen mit einem T4-Stadium wurden ausgedehntere Operationen durchgeführt, mit einer größeren Gewebeentnahme.

5.2 Bestrahlungstherapie

Die postoperative Bestrahlung konnte ich in drei verschiedene Therapien unterteilen: der alleinigen Brachytherapie, die 75% der Patientinnen erhielt, einer alleinigen perkutanen Bestrahlung bei 3,7% und einer Kombination aus beiden, die bei 21,3% der Frauen durchgeführt wurde.

Die alleinige vaginale Brachytherapie wurde bei 95,6% der Patientinnen mit einer Einzeldosis von 6 Gy (62,6%) oder 7,5 Gy (33,3%) appliziert, bei 4 Fraktionen (95,9%) und einer Gesamtdosis von 24 Gy (61,8%) oder 30 Gy (33,3%). Nout et al. nutzte eine Einzeldosis von mindestens 7 Gy in 3 Fraktionen bei einer Gesamtdosis von 21-30 Gy, wobei nur Patientinnen in den FIGO-Stadien IB, IC und IIA betrachtet wurden [52]. Sorbe et al. nutzte 3 – 8 Gy Einzeldosis in 3 - 6 Fraktionen, bezog in seine Studie aber auch nur Patientinnen im FIGO I – Stadium ein [53].

Die alleinige externe perkutane Bestrahlung erhielten bei den Patientinnen meiner Studie nur 3,7%, mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy und einer Gesamtdosis von 50,4 Gy

(83,3%) in insgesamt 28 Fraktionen (83,3%). Creutzberg et al. nutzte eine Einzeldosis von 2 Gy auf eine Gesamtdosis von 46 Gy bei 23 Fraktionen, untersuchte aber nur Patienten im Stadium I nach FIGO [40]. Nout et al. beschrieb ebenso die Einzeldosis von 2 Gy bei einer Gesamtdosis von 46 Gy und 23 Fraktionen (5/Woche) und betrachtete Patienten mit einem mittelhohem Risiko [54].

Eine kombinierte Bestrahlungstherapie erhielten 21,3% der von mir betrachteten Frauen mit einem Endometriumkarzinom. Hier wurde die vaginale Brachytherapie bei 91,4% mit einer Einzeldosis von 5 Gy und einer Gesamtdosis von 10 Gy (8,6%) in 2 Fraktionen angegeben. Die perkutane Beckenbestrahlung erfolgte erneut mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bei einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bei 88,6% der Patientinnen. Bei Sorbe et al. beliefen sich die Einzeldosen bei der vaginalen Brachytherapie auf 3, 5, 9 oder 20 Gy und die Gesamtdosis lag in einem Bereich zwischen 17,7 und 20 Gy. Bei der perkutanen Bestrahlung betrug die Einzeldosis 1,8 - 2 Gy und die Gesamtdosis 46 Gy. Hierbei muss erwähnt werden, dass Sorbe et al. nur FIGO-Stadien IA-C in seiner Studie einbezog [55].

Nach der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) müssen Patientinnen mit einem T1a-Stadium (G1-2) keiner postoperativen Bestrahlungstherapie unterzogen werden, da sie ein sehr niedriges Rezidivrisiko aufweisen. Ab einem Differenzierungsgrad G3 wird bis ins Tumorstadium T1b (G1-2) die alleinige Brachytherapie empfohlen. Erst mit einem der nachfolgenden Tumorstadien sollte eine perkutane Bestrahlung bzw. eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. Morneau et al. schließt sich, nach Vergleich verschiedener Studien, dieser Leitlinie an und empfiehlt die adjuvante vaginale Brachytherapie bei Patientinnen mit einem mittlerem Rezidivrisiko und die adjuvante Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie bei Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko [46]. Sorbe et al. fand keinen Vorteil einer Brachytherapie gegenüber einer postoperativen Beobachtung bei Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko [53] und empfiehlt somit ebenso der Leitlinie und Morneau et al. entsprechend [46] postoperative Überwachung und Nachbeobachtung dieser Frauen.

Wenn ich nun die verschiedenen Bestrahlungstherapien in dieser Studie abhängig von den Tumorstadien betrachte, zeigt sich eine deutliche Mehrheit der Brachytherapie in den frühen Tumorstadien: T1a (98,1%), T1b (72%), T2a (85,7%) und T2b (43,8%), aber keine Patientin in einem frühen Tumorstadium wurde nur postoperativ engmaschig überwacht. Eine Zunahme der perkutanen Beckenbestrahlung verdeutlicht sich mit steigendem Tumorstadium: T1b (1,2%), T2a (14,3%), T2b (6,3%), T3 (25%) und T4

(66,7%). Die Kombinationstherapie steigt ebenso mit dem Tumorstadium von T1a (1,9%) über T1b (26,8%) auf T2b (50%), T3 (75%) und T4 (33,3%).

Die unterschiedlichen Bestrahlungsvarianten wurden auch anhand der Tumorstadien im Verlauf der Jahre analysiert. Mit einer alleinigen Brachytherapie wurden 2004 vorwiegend T1a- und T1b-Stadien- und eine Patientin mit T2a-Stadium behandelt während 2006 bereits T2b-Stadien diese Behandlung erhielten und 2009 waren es T1- und T2-Stadien in nahezu gleichen Verhältnissen. Die perkutane Bestrahlung erhielten folgende Frauen: 2006 eine T4-Patientin, 2007 eine T2b-Patientin, 2008 eine T1b- und eine T4-Patientin, 2009 eine T3-Patientin und 2010 eine T2a-Patientin. Hier konnte man, aufgrund der kleinen Patientenanzahl und jeweils meist nur einer betroffenen Frau pro Jahr, keine konkreten Aussagen machen über die genaue Behandlung im Verlauf der Jahre. Die kombinierte Bestrahlung erhielten vor allem T1b- und T2b-Patientinnen. Allerdings sank deren Zahl, bei T2b ab 2007 und T1b ab 2008 auf jeweils nur noch eine Kandidatin 2010. Auch hier sind 35 Patientinnen eine zu geringe Anzahl, um eine konkrete Aussage zum Verlauf der Behandlungsentscheidung treffen zu können.

Die 28 Patientinnen, die eine primäre Bestrahlungstherapie erhalten hatten, zeigten alle deutlich höhere Einzel- und Gesamtdosen und wurden getrennt betrachtet. Die Mehrzahl (64,3%) erhielt wieder eine alleinige Brachytherapie, 14,3% eine perkutane Bestrahlung und 21,4% eine Kombination aus beiden. Die häufigsten Therapiekonzepte der Brachytherapie wurden mit 8 Gy in 6 Fraktionen auf 48 Gy umgesetzt. Die perkutane Bestrahlung wurde, ebenso wie bei den Patientinnen mit vorangegangenem operativem Eingriff mit 1,8 Gy Einzeldosis und 45 - 50,4 Gy in der Gesamtdosis durchgeführt und in der Kombinationstherapie zeigte sich auch nur eine Erhöhung der Dosen innerhalb der Brachytherapie auf 6 Gy Einzeldosis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy bei 66,7% der Patientinnen mit primärer Bestrahlung.

Bei Inoperabilität einer Patientin empfehlen Secord et al., Klopp et al. und Gadducci et al. die Behandlung durch eine Kombination aus systemischer Chemotherapie und Bestrahlung [33 - 35].

5.3 Akute Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 31 (18,9%) der Patientinnen meiner Studie akute Nebenwirkungen auf, die vor allem als akute Zystitis, akute Diarrhö oder eine Kombination aus beidem diagnostiziert bzw. dokumentiert wurden. Unter der Behandlung einer alleinigen Brachytherapie zeigte sich nach Aktenlage nur bei 4,9% eine Zystitis. Bei der perkutanen Beckenbestrahlung traten bei 33,3% der Patientinnen Diarrhö auf und bei 50,1% eine Kombination aus zwei Nebenwirkungen. Die Kombinationsbestrahlung zeigte hier die höchste Nebenwirkungsrate mit einem Auftreten von akuter Diarrhö bei 51,4% und einer

Kombination aus zwei Nebenwirkungen bei 11,5%. Nout et al. verglich in ihrer PORTEC-2-Studie die Behandlung einer externen Bestrahlung mit der einer vaginalen Brachytherapie und zeigte ein Auftreten von Diarrhö bei 30,6% vs. 9,1% und eine Dysurie bei 8,6% vs. 9,4%, wobei hier nur die beiden alleinigen Therapieoptionen ausgewertet wurden und keine Kombination aus beiden [38].

Bei den Patientinnen, die eine primäre Bestrahlung erhalten hatten, und damit höhere Dosiskonzepte, zeigte sich auch im Vergleich eine erhöhte akute Nebenwirkungsrate in allen Symptomen, allerdings wurden auch hier bei 64,3% keine Nebenwirkungen angegeben bzw. dokumentiert.

Die akuten Nebenwirkungen einer Bestrahlungstherapie sind sowohl in meiner als auch anderen Studien bei einer alleinigen Brachytherapie am geringsten aufgetreten. Somit kann ich empfehlen, die vaginale Brachytherapie, mit dem Ziel einer verbesserten Lebensqualität, der perkutanen Beckenbestrahlung und der Kombinationsbestrahlung zu bevorzugen, natürlich unter Berücksichtigung der Risikoeinstufung der Patientinnen und der damit verbundenen individuellen Therapieanpassung.

Da diese Studie retrospektiv erhoben wurde, konnten die Nebenwirkungen leider nicht einheitlich erfasst werden und somit besteht der Verdacht, dass leichtgradige Symptome nicht dokumentiert- oder ohne Nachfrage von den Patientinnen gar nicht erwähnt wurden. Auch in der Literatur werden meist nur höhergradige Nebenwirkungen ausgewertet und verglichen und manchmal auch in unterschiedlichen Verteilungen zusammengetragen. Somit sind eine einheitliche Auswertung und der Vergleich untereinander erschwert.

5.4 Chronische Nebenwirkungen

Bei 4,9% der hier betrachteten Patientinnen traten chronische Nebenwirkungen auf, wobei hier Stenosierungen, chronische Zystitiden, zunehmende Inkontinenz und eine Kombination aus chronischer Diarrhö und Zystitis dokumentiert wurden.

Unter einer alleinigen Brachytherapie traten in der Nachbeobachtungszeit 3% der vaginalen Stenosierungen auf und 0,6% der Kombination aus Diarrhö und Zystitis. Bei der perkutanen Bestrahlung wurden bei den insgesamt 6 Patientinnen im Verlauf keine chronischen Nebenwirkungen dokumentiert und bei der Kombinationstherapie zeigten sich jeweils zu 2,9% Stenosierungen, Zystitiden und die Kombination aus Diarrhö und Zystitis. Nout et al. zeigte in der PORTEC-2-Studie nach 2 Jahren im Vergleich externe Bestrahlung vs. vaginale Brachytherapie ein Auftreten von Diarrhö bei 12,8% vs. 5,6% und von Dysurie von 2,5% vs. 1,1%. Urininkontinenz zeigte sich bei 16,2% vs. 16,0%. Stenosierungen, Zystitiden und Kombinationen von Symptomen wurden leider nicht angegeben [38]. Nout et al. untersuchte weiterhin in der PORTEC-1-Studie 15 Jahre

nach Beckenbestrahlung vs. keiner Bestrahlung die Rezidivrate und die 15-Jahre-Überlebensrate und zeigte auch eine signifikante Erhöhung von Urin- (30% vs. 16%) und Stuhlinkontinenzen (19% vs. 8%) und chronischen Diarrhöen (25% vs. 10%). Sie wiesen darauf hin, dass eine perkutane Bestrahlung bei Patientinnen mit geringem- oder mittlerem Risiko aufgrund der chronischen Nebenwirkungen auf lange Zeit vermieden werden sollte. Leider wurde auch in dieser Studie die Brachytherapie nicht betrachtet und auch keine Stenosierungen als chronische Nebenwirkungen erfasst [56].

Die chronischen Nebenwirkungen der Patientinnen mit einer alleinigen Bestrahlungstherapie waren sehr gering dokumentiert. Bei drei Frauen wurden chronische Symptome erfasst, wobei eine von ihnen eine Blasen-Scheiden-Fistel nach perkutaner Bestrahlung erlitt und nach der kombinierten Bestrahlung jeweils eine Patientin eine Strahlenkolitis bzw. eine postradiogene Osteonekrose des Lendenwirbelkörpers 5 zeigte.

5.5 Rezidive

Insgesamt wurden bei 15 (9,1%) der hier betrachteten Patientinnen Rezidive festgestellt, wobei die höchste Anzahl von 4,3% bei den Fernmetastasierungen registriert wurde, dem jeweils 1,2% mit regionären Metastasen oder einer Kombination aus regionärer- und Fernmetastasierung folgte und die lokalen Rezidive bzw. die lokoregionären Rezidive traten zu jeweils 0,6% bzw. 1,8% auf.

Diese Rezidivraten sind mit anderen Studien vergleichbar: zum Beispiel hat Sorbe et al. eine vaginale Rezidivrate von 1,2% angegeben [53], Creutzberg et al. zeigte ein Auftreten von lokoregionären Rezidive bei 4% [40] sowie in seiner Langzeitstudie ein Auftreten von Fernmetastase bei 9% [57] und Nout et al. zeigte 2% vaginale Rezidive unter Brachytherapie [54].

Betrachtet man die Unterteilung der Rezidivrate auf die einzelnen Tumorstadien, bestätigt sich die bestehende Vermutung, dass das Risiko mit steigendem Tumorstadium steigt. In meiner Studie traten im Stadium T1a 3,8% Rezidive auf, in T1b 8,5%, T2a zeigte 14,3% und T2b 18,8%. Creutzberg et al. zeigte in seiner PORTEC-1-Studie eine lokoregionäre Rezidivrate von 4% [40], allerdings betrachtete er auch in einer weiterer Studie nur Patientinnen mit hohem Risiko auf Rezidiv im Stadium IC und es zeigte sich eine Rezidivrate von 14% und für Fernmetastasen von 31%, während IB mit einem geringen Differenzierungsgrad (1-2) nur 3 - 8% aufwiesen. [58].

Ebenso zeigen auch die verschiedenen Bestrahlungstherapien unterschiedliche Rezidivraten. Patientinnen mit einer alleinigen Brachytherapie zeigten in 5,7% der Fälle ein Rezidiv, wobei jeweils 0,8% lokal, regionär oder lokoregionär waren und 1,6% eine Fernmetastasierung aufwiesen. Nout et al. zeigte hier 5,1% an lokoregionären Rezidiven

und 8,3% an Fernmetastasen [52]. Sorbe et al. beschrieb eine Rezidivrate von 5% unter vaginaler Brachytherapie bei Patientinnen mit mittleren Rezidivrisiko [55].

Unter einer perkutanen Bestrahlung erlitten zwei der insgesamt 6 Patientinnen ein Rezidiv (33,3%). Nout et al. beschrieb eine vaginale Rezidivrate von 1,6% und lokoregionär von 2,1% [52] und Creutzberg et al. zeigte die 4% der lokoregionären Rezidive [40].

Bei einer kombinierten Behandlung traten mit 17,4% die häufigsten Rezidive auf, wobei auch hier wieder die Fernmetastasierung mit 11,4% dominierte und jeweils 2,9% regionär oder eine Kombination aus regionär und Fernmetastasierung auftraten. Hier zeigte Sorbe et al. eine Rezidivrate von 1,5%, wobei allerdings erwähnt werden muss, dass hier wieder nur Patientinnen im Stadium I betrachtet wurden [55], während Micke et al. 10% angibt und mehrere Stadien in seine Studie mit einbezog [59].

Der Vergleich der Rezidive zwischen den Gruppen mit einer erfolgten Operation und einer primären Strahlentherapie zeigten einen erheblichen Rezidivanstieg bei den Patientinnen ohne durchgeführte Operation (9,1 % vs. 32,1%). Wenn die Patientinnen als inoperabel eingestuft werden, sollte vielleicht tatsächlich eine kombinierte Chemotherapie zur Bestrahlung in Erwägung gezogen werden, so wie es inzwischen mehrere Studien empfehlen [33 - 35].

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen meiner Studie im Vergleich mit anderen, vor allem der Rezidivraten unter einer perkutanen Bestrahlung, lässt sich auf die sehr geringe Patientenanzahl in meiner Gruppe zurückführen. Des Weiteren muss man berücksichtigen, dass die ausgewählten Patientengruppen der einzelnen Studien teilweise sehr unterschiedlich sind, ebenso wie die angewandte und einander gegenüber gestellte Bestrahlungstherapie und die Nachbeobachtungszeit. Außerdem variieren die Bestrahlungsarten und es herrscht keine einheitliche Meinung über standardisierte Therapiemethoden.

Zu bemerken ist noch die relativ hohe Rezidivrate der Fernmetastasierung (4,3%), bei denen eventuell eine zusätzliche Therapieoption in Betracht gezogen werden sollte, wie z.B. eine Chemotherapie, wenn es denn der Gesundheitszustand der Patientin erlaubt. Verschiedene Studien zeigten bereits die Wirksamkeit einer Chemotherapie, meist in einer Kombinationstherapie mit Cisplatin Doxorubicin / Paclitaxel [9]. Diese kann auch mit einer erneuten Strahlentherapie kombiniert werden und zeigte bereits effektive Wirkung [33-35].

5.6 Überleben

Die Überlebensrate der Patientinnen meiner Studie betrug nach 2 Jahren 95,1% und nach 5 Jahren 86%. Insgesamt verstarben 27 (16,5%) der Frauen, von denen 4,9% als tumorbedingt identifiziert werden konnten.

Zieht man zum Vergleich andere Studien heran, zeigen sich auch da ähnliche Werte. Ly et al. beschrieb eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84,9% [60], Sorbe et al. wies 89% nach 5 Jahren auf [55] und Jutzi et al. erreichte 88,6% in der Hochrisikogruppe ohne Chemotherapie in derselben Zeit [61].

Wird nun die Unterteilung in die einzelnen Tumorstadien betrachtet, bestätigt sich hier wieder der bereits bestehende Verdacht, dass mit zunehmendem Stadium die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt: T1a wies eine Überlebensrate von 94,2% auf, T1b von 84,1%, T2a zeigte 85,7% und T2b 50%. Von den 4 Frauen mit T3-Stadium starb im Nachbeobachtungszeitraum keine und die Überlebensrate der Patientinnen mit einem T4-Stadium belief sich auf 33,3%. Creutzberg et al. erreicht in seiner Studie mit FIGO-I-Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81% [40], Nout et al. beschrieb bei Frauen mit Stadium I oder II eine Überlebensrate von 84,8% [52] und Mustea et al. („Adjuvant sequentiell...“) von 75,8% für Hochrisikopatientinnen, wobei diese zusätzlich eine Chemotherapie erhalten hatten [62].

In den verschiedenen Formen der Bestrahlungstherapien zeigten sich auch folgende Unterschiede: Die Patientinnen, die eine alleinige Brachytherapie erhalten hatten, zeigten eine Überlebensrate nach 2 Jahre von 97,6%. Hierbei muss beachtet werden, dass eine alleinige Afterloading-Therapie meist nur diagnostizierte Frauen mit einer guten Prognose erhalten, so dass von vornherein mit einer Selektivität zu rechnen ist.

In der Gruppe der alleinigen perkutanen Bestrahlung verstarben 50% der Patientinnen innerhalb der ersten 6 Monate. Auch hier muss wieder darauf hingewiesen werden, dass diese Gruppe eine sehr geringe Patientenzahl aufwies und nicht zum Vergleich mit großen Studien tauglich ist.

Die Frauen unter einer kombinierten Bestrahlungstherapie zeigten eine Überlebensrate nach 2 Jahren von 88,6%.

Nout et al. beschrieb in der PORTEC-2-Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate nach perkutaner Bestrahlung von 79,6% und nach vaginaler Brachytherapie von 84,8% [52]. Sorbe et al. verglich die kombinierte Bestrahlung gegenüber der alleinigen Brachytherapie und kam zu einer Überlebensrate von 89% vs. 90% nach 5 Jahren [55]. Creutzberg et al. zeigte 81% bei der perkutanen Bestrahlung von FIGO-I-Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre [40], für IC-Patientinnen 58% [58] und nach 15 Jahren Nachbeobachtung 52% [57].

Der Vergleich zwischen den Patientinnen mit einer primären Operation und denen, die eine primäre Bestrahlung ohne operativen Eingriff erhalten hatten, zeigt eine stark erhöhte Sterberate bei den Frauen ohne eine Operation (16,4% vs. 72,4%) und damit wird auch hier wieder empfohlen, eine Bestrahlung mit einer Chemotherapie in Betracht zu ziehen, für eine verbesserte Überlebensrate für die Patientinnen, die als inoperabel eingestuft wurden.

Die adjuvante Strahlentherapie verbessert nachweislich die lokale Rezidivrate, aber nicht das Gesamtüberleben [35, 37-44]. Bei den von mir betrachteten Patientinnen war die Rezidivrate für Fernmetastasierung eindeutig höher als für lokale oder regionäre Rezidive und damit besteht der Verdacht, dass durch Strahlentherapie systemische Rückfälle und dem damit verbundenen erhöhten Versterben der Patientinnen nicht verhindert werden können und somit auch andere Behandlungsstrategien, wie z.B. die bereits erwähnte kombinierte Chemotherapie mit Bestrahlung in Betracht gezogen werden sollten. Pautier et al. zeigte hier eine Erhöhung der Überlebensrate durch eine Kombination von Doxorubicin, Ifosfamid und Cisplatin und einer perkutanen Bestrahlung [63]. Auch Randall et al. und Susumu et al. zeigten eine verbesserte Überlebensrate unter Chemotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Bestrahlung [64], [14].

6 Zusammenfassung

Diese Studie betrachtete retrospektiv 192 Patientinnen der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Halle mit diagnostiziertem Endometriumkarzinom, 164 von ihnen mit einer postoperativen Bestrahlung und 28 mit einer primären Bestrahlungstherapie, in Bezug auf die Indikationen einer Strahlentherapie, die Nebenwirkungen, die Rezidiv- und die Überlebensrate. Diese Ergebnisse wurden anschließend mit anderen Studien verglichen.

Bei einem Verdacht auf ein Endometriumkarzinom schloss sich nach der Sicherstellung der Diagnose, meist durch eine Abrasio uteri, und einem Staging, die operative Entfernung in verschiedenen Unterformen an. Dieser folgte die Einteilung in ein Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation durch den Pathologen und dementsprechend wurde die postoperative weiterführende Therapie entschieden. Einige der Patientinnen erhielten keine Operation, wurden durch eine Biopsie oder bildgebende Maßnahmen in ein Tumorstadium eingeteilt und erhielten eine primäre Strahlentherapie. Patientinnen mit einem geringen Tumorstadium (T1a) wurden in 98,1% mit einer alleinigen Brachytherapie behandelt. Je undifferenzierter das Tumorstadium war, desto eher wurde eine perkutane Bestrahlung oder eine kombinierte Therapie angewendet. Unter der Bestrahlung traten akute Nebenwirkungen auf: 4,9% der Zystitiden bei der alleinigen Brachytherapie, 33,3% Diarrhöen und 50,1% einer Kombination aus zwei Nebenwirkungen unter alleiniger perkutaner Bestrahlung und 51,4% Diarrhöen, 2,9% Zystitiden und 11,5% von zwei Nebenwirkungen bei einer Kombinationsbestrahlung. Patientinnen unter primärer Bestrahlung zeigten in allen Kategorien vermehrte Nebenwirkungsraten.

Chronische Nebenwirkungen traten vor allem unter der Kombinationstherapie auf: Jeweils 2,9% von Zystitiden, vaginaler Stenosierung, Ureterstrikturen und zunehmender Inkontinenz. Die alleinige Brachytherapie zeigte die höchste Rate an vaginalen Stenosierungen mit 3,3%. Allerdings konnten den Akten meist keine konkreten Schweregrade entnommen werden und somit war die Einteilung in verschiedene Grade leider nicht möglich. Zusammenfassend kann ich sagen, dass unter einer externen Beckenbestrahlung häufiger Darmprobleme auftreten, akute Diarrhöen sowie chronische Inkontinenz, und sich bei einer Brachytherapie eher eine Blasenproblematik, in Form von Zystitiden, oder vaginalen Symptomen, wie einer Stenosierung, zeigen. Allerdings war die Anzahl der Nebenwirkungen sehr klein und eine geringe Dokumentation oder die nicht standardisierte Durchführung einer konkreten Nachfrage der Patienten muss in Erwägung gezogen werden.

In der Nachbeobachtungszeit, die 40,5 Monate im Median betrug, traten 9,1% Rezidive auf, wobei diese in 0,6% lokal, 1,2% regionär, 1,8% lokoregionär und 4,3% Fernmetastasen und 1,2% in einer Kombination aus regionärer- und Fernmetastasierung auftraten. Die 2-Jahres-Rezidivrate betrug 2,4%.

Da die Brachytherapie bei den meisten Patientinnen durchgeführt wurde (75%) und trotzdem nur eine lokale Rezidivrate von 5,7% aufweist, gehe ich davon aus, dass man diese Bestrahlungstherapie bevorzugt wählen sollte, sobald die Patientinnen kein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen.

Die Fernmetastasierung trat unter den Rezidiven am häufigsten auf. Somit gehe ich in meiner Auswertung davon aus, dass keine der verschiedenen Bestrahlungsvarianten einen Einfluss darauf hat und empfehle weitere Untersuchungen einer systemischen Therapieoption in Kombination mit einer Bestrahlung und einem Beobachten eventueller Nebenwirkungen.

In dem Patientenkollektiv meiner Studie verstarben insgesamt 16,5%, davon konnten 4,9% als tumorbedingt identifiziert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 86%.

Die alleinige Brachytherapie zeigte eine 2-Jahres-Überlebensrate von 97,6%, die perkutane Bestrahlung von 50% und die Kombination aus beiden von 88,6%.

Da die Frauen, die sich einer alleinigen Brachytherapie unterzogen allerdings auch meist eine gute Prognose aufwiesen, kann ich hier die höchste Überlebensrate nicht nur der Strahlentherapie alleine zuschreiben, da eine gewisse Selektivität bereits vorhanden ist, wenn die Hochrisikopatientinnen eher eine kombinierte Bestrahlungstherapie erhalten und somit hier die Überlebensrate nicht alleine durch die Wahl der Strahlentherapie, sondern im Zusammenspiel mit dem Risiko der Patientin erscheint.

Im Vergleich mit anderen Studien stimmen meine Ergebnisse weitestgehend mit denen anderer Patientengruppen überein, bis auf die geringe Anzahl der Patientinnen, die eine perkutane Bestrahlung erhielten in Bezug auf die Rezidivrate und das Überleben. Auch die Nebenwirkungen, sowohl die akuten als auch die chronischen, zeigten durch ihre geringe Anzahl und die nicht standardisierten Befragungen andere Ergebnisse als vergleichbare Studien. Allerdings muss ich hier wieder auf den retrospektiven Charakter dieser Studie verweisen. Die Patientinnen wurden nicht mit einem evaluierten Fragebogen standardisiert befragt, sondern individuell vom Untersucher abhängig und häufig ohne die Angabe eines Schweregrades.

Um eine konkrete Aussage über Nebenwirkungsraten machen zu können, genauso wie über eine Rezidivkontrolle der Fernmetastasierung mit einer systemischen Chemotherapie, müssten mehr prospektive Studien durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut Krebs in Deutschland 2009/2010
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c54-55_gebaermutterkoerper.pdf?__blob=publicationFile
2. Fleisch MC, Bender HG (2003) Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Der Onkologe* 9(11): 1195–1201.
3. Douchi, T et al. (1997) Correlation of Body Fat Distribution with Grade of Endometrial Cancer. *Gynecol. Oncol.* 65(1): 138-42.
4. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE et al. (2009) Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol. Oncol.* 114(1): 121–127.
5. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ et al. (2011) Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol. Oncol.* 121(2): 376–382.
6. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS et al. (2007) Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetol.* 50(7): 1365–1374.
7. Zhang Y, Liu Z, Yu X et al. (2010) The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: A large case-control study in China. *Gynecol. Oncol.* 117(1): 41–46.
8. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Eng M et al. (2008) Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br. J. Cancer* 98(9): 1582–1585.
9. Dizon DS (2010) Treatment options for advanced endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 117(2): 373–381.
10. Marnitz S, Köhler C (2012) Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review. *Strahlenther. Onkol.* 188(1): 12–20.

11. Denschlag D, Ulrich U, Emons G (2010) The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011 108(34-35): 571–577.
12. Gallagher L, Hughes M, McMilian Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms, Version 1.2014
13. Medel B, Nicanor I, Herzog TJ et al. (2011) Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204(3): 248.e1-7.
14. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. (2008) Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 108(1): 226–233.
15. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. (2003) Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure☆☆Supported by the Mayo Cancer Center (P30CA15083) and the Rochester Research Committee, Mayo Foundation. Presented at the 33rd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, Miami Beach, FL, March 16 to 20, 2002. *Gynecol. Oncol.* 89(2): 236–242.
16. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG et al. (2002) Should the Presence of Lymphovascular Space Involvement Be Used to Assign Patients to Adjuvant Therapy Following Hysterectomy for Unstaged Endometrial Cancer? *Gynecol. Oncol.* 87(3): 243–246.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF). Ständige Kommission Leitlinien.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034I_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf
18. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.: Empfehlungen für die Diagnostik und die Therapie des Endometriumkarzinoms.
http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf

19. Winder, Thomas, Lenz, Heinz-Josef (2010) Laparoscopic hysterectomy for early endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 11(8): 753–762.
20. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol B et al. (2006) Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *EJSO* 32(4): 450–454.
21. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet Oncol.* 373(9658):125-36.
22. Uccella, Stefano, Podratz Karl C, Aletti, Giovanni C, Mariani Andrea (2009) A Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 373(9670):1169-1170.
23. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al. (2011) Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 12(5): 469–476.
24. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R et al. (2010) Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 149(2): 199–203.
25. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. (2010) Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375(9721): 1165–1172.
26. Chiang A, Yu K, Chao K et al. (2011) The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 121(1): 122–125.
27. Van de Poll-Franse, Lonneke V., Pijnenborg JM, Boll D et al. (2012) Health related quality of life and symptoms after pelvic lymphadenectomy or radiotherapy vs. no adjuvant regional treatment in early-stage endometrial carcinoma: A large population-based study. *Gynecol. Oncol.* 127(1): 153–160.

28. Cattaneo R, Hanna RK, Jacobsen G et al. (2014) Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 88(4): 866–871.
29. Röper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A et al. (2007) Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: No need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol. Oncol.* 107(3): 541–548.
30. Lin LL, Mutch DG, Rader JS et al. (2007) External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 106(1): 215–220.
31. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS et al. (2005) Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62(1): 111–117
32. Jhingran A, Winter K, Portelance L et al. (2012) A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy to the Pelvis for Postoperative Patients With Endometrial Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0418. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 84(1): e23.
33. Secord AA, Geller MA, Broadwater G et al. (2013) A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 128(1): 65–70.
34. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L et al. (2009) Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: Outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol. Oncol.* 115(1): 6–11.
35. Gadducci A, Greco C (2011) The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *Crit. Rev. Oncol, Hematol.* 78(2): 79–91.
36. McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK et al. (2010) Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol. Oncol.* 116(3): 404–407.

37. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373(9658):137-146.
38. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. (2009) Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J. Clin. Oncol.* 27(21): 3547–3556.
39. Jolly S, Vargas C, Kumar T et al. (2005) Vaginal brachytherapy alone: An alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 97(3): 887–892.
40. Creutzberg CL, van Putten, Wim LJ, Koper PCM et al. (2000) Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 355(9213): 1404–1411.
41. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. (2004) A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 92(3): 744–751.
42. Kitchener H, Powell M et al. (2010) Radiotherapy for endometrial cancer: a key piece in the jigsaw. *Lancet* 375(9717):781-782.
43. Kong A, Johnson N, Kitchener HC et al. (2012) Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 104(21): 1625–1634.
44. Cannon GM, Geye H, Terakedis BE et al. (2009) Outcomes following surgery and adjuvant radiation in stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 113(2): 176–180.
45. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL et. (2014) The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: an ASTRO evidence-based guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 4(3): 137-144.

46. Morneau M, Foster W, Lalancette M et al. (2013) Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol. Oncol.* 131(1): 231–240.
47. Hillemanns P (2013) Neue TNM-Klassifikation beim Endometriumkarzinom. *Best practice onkologie* 8(4): 22–27.
48. Everett E, Tamimi H, Greer B et al. (2003) The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 90(1): 150–157.
49. May K, Bryant A, Dickinson HO et al. (2010) Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD007585.
50. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. (2008) Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 100(23): 1707–1716.
51. Colombo N, Preti E, Landoni F et al. (2013) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 24 Suppl. 6: vi33-8.
52. Nout RA, Smith VT, Putter H et al. (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375(9717):816-23.
53. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J et al. (2009) Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19(5): 873–878.
54. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. (2012) 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* 48(11): 1638–1648

-
55. Sorbe B, Horvath G, Andersson H et al. (2012) External Pelvic and Vaginal Irradiation Versus Vaginal Irradiation Alone as Postoperative Therapy in Medium-Risk Endometrial Carcinoma—A Prospective Randomized Study. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82(3): 1249–1255.
 56. Nout RA, van de Poll-Franse, Lonneke V, Lybeert, Marnix L M et al. (2011) Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J. Clin. Oncol.* 29(13): 1692–1700.
 57. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML et al. (2011) Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81(4): e631
 58. Creutzberg CL (2004) Outcome of High-Risk Stage IC, Grade 3, Compared With Stage I Endometrial Carcinoma Patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J. Clin. Oncol.* 22(7): 1234–1241.
 59. Micke O, Bruns F, Halek G et al. (2003) Langzeitergebnisse der postoperativen Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms im Stadium I. *Strahlenther. Onkol.* 179(11): 729–736.
 60. Ly D, Rowley BD, Dodson MK et al. (2014) Adjuvant radiation in early stage, unfavorable histology endometrial carcinoma is associated with improved local control and survival. *Gynecol. Oncol.* 133(2): 250–255.
 61. Jutzi L, Hoskins P, Lim P et al. (2013) The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 131(3): 581–585.
 62. Mustea A, Koensgen D, Belau A et al. (2013) Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NOGGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 72(5): 975–983.
 63. Pautier P, Floquet A, Gladieff L et al. (2013) A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by

radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann. Oncol.* 24(4): 1099–1104.

64. Randall ME (2006) Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 24(1): 36–44.

8 Thesen

1. Das Tumorstadium nach TNM-Klassifikation ist assoziiert mit der Lebenserwartung und der Rezidivhäufigkeit.
2. Die operative Therapie ist signifikant assoziiert mit einem Überlebensvorteil und einer geringeren Rezidivhäufigkeit.
3. Eine alleine Brachytherapie zeigt die geringsten Nebenwirkungen.
4. Je höher die gewählte Bestrahlungstherapie ist, desto stärker treten akute und auch chronische Nebenwirkungen auf.
5. Das mittlere Alter der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die keine Operation erhalten, ist höher als das der Frauen mit operativer Therapie.
6. Die Bestrahlungstherapie hat möglicherweise keinen Einfluss für das Auftreten einer Fernmetastasierung.
7. Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom zeigen häufig das Auftreten der Komorbiditäten Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II.
8. Eine Bestrahlungstherapie sollte der Leitlinie entsprechend an das Tumorstadium angepasst werden für das geringstmögliche Auftreten von Nebenwirkungen in Abwägung eines Rezidivrisikos.
9. Der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Median 40,5 Monate (3,4 Jahre).
10. Das Gesamtüberleben bei diagnostiziertem Endometriumkarzinom beträgt nach 2 Jahren 95,1% und nach 5 Jahren 86% bei erfolgter Operation und Strahlentherapie.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Christiane Kitze geb. Hoffmann
Geburtsdatum: 09.03.1983
Geburtsort: Leipzig
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung, Berufsausbildung

08/1989 – 06/1993 Grundschole an der 88. und 91. POS
08/1993 – 06/1999 Realschulabschluss an der 92. Mittelschule
08/1999 – 06/2002 Abitur am Robert-Schumann-Gymnasium
2002 – 2005 Ausbildung zur Medizinisch-Technischen-Assistentin für Funktionsdiagnostik

Studium

2007-2015 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
03/2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, schriftlich
04/2014 - 04/2015 Praktisches Jahr:
1. Tertial: Urologie, Uniklinik Halle
2. Tertial: Chirurgie, Bergmannstrost Halle
3. Tertial: Innere Medizin, Klinikum Merseburg
06/2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, mündlich

Berufliche Tätigkeit:

2005 – 2007 Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig
seit 08/15 Assistenzärztin in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Halle,

(Christiane Kitze geb. Hoffmann)

Erklärungen

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Promotion selbstständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter angefertigt wurde. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle,

(Christiane Kitze geb. Hoffmann)

Hiermit erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren abhängig ist oder war. Ich stelle den Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens erstmals an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Halle,

(Christiane Kitze geb. Hoffmann)

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Vordermark herzlich danken, für seine Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation von der Planung, Durchführung und Auswertung bis hin zur Fertigstellung und vor allem für die äußerst konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen bei immerwährender Geduld und Freundlichkeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihr jederzeit tatkräftiges und herzliches Entgegenkommen.

Meinem Ehemann gebühren mein größter Respekt und alle meine Zuneigung für seine unermüdliche Hilfestellung, seinen Optimismus sowie seine Kraft und Unterstützung in allen Phasen.