

Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Retrospektiver Vergleich der strahlentherapeutischen Optionen beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom

Betrachtung der von 1999 bis 2010 an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums
Magdeburg behandelten Patientinnen.

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von **Denise Meseck**
aus Dresden
Magdeburg 2013

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ZIEL DER STUDIE UND SCHLÜSSELWÖRTER.....	3
2.	GRUNDLAGEN	4
2.1.	<i>EPIDEMIOLOGIE UND URSACHEN DES ZERVIXKARZINOMS.....</i>	4
2.2.	<i>TUMORSTADIEN UND KLASSIFIKATION.....</i>	5
2.3.	<i>HISTOLOGISCHER SUBTYP, METASTASIERUNG UND WEITERE PROGNOSEFAKTOREN</i>	6
2.4.	<i>THERAPIE DES ZERVIXKARZINOMS</i>	8
2.4.1.	Historische Entwicklungen der Therapie des Zervixkarzinoms	8
2.4.2.	FIGO-Stadien IA bis IIA.....	9
2.4.3.	FIGO-Stadium IIB	10
2.4.4.	FIGO-Stadium III und IV	10
2.5.	<i>LOKAL- UND FERNREZIDIVIERUNG</i>	10
3.	MATERIAL UND METHODEN	11
3.1.	<i>EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN</i>	11
3.2.	<i>EINTEILUNG DER GRUPPEN.....</i>	11
3.3.	<i>DATENLAGE UND AUSWERTUNG DER KRANKENAKTEN</i>	12
3.4.	<i>PRÄTHERAPEUTISCHES STAGING</i>	13
3.5.	<i>THERAPIEANSPRECHEN UND ÜBERLEBENS DATEN.....</i>	13
3.6.	<i>AKUTE UND CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN</i>	14
3.7.	<i>STRAHLENTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG</i>	16
3.7.1.	Perkutane Bestrahlungsplanung	16
3.7.2.	Perkutane Bestrahlung.....	17
3.7.3.	Brachytherapeutische Bestrahlung	18
3.7.4.	Chemotherapeutische Behandlung.....	20
3.7.5.	Nachsorge.....	21
3.8.	<i>STATISTISCHE AUSWERTUNG.....</i>	22
4.	ERGEBNISSE	23
4.1.	<i>PATIENTENKOLLEKTIV</i>	23
4.2.	<i>THERAPIE UND THERAPIEANSPRECHEN</i>	25
4.3.	<i>GESAMTÜBERLEBEN</i>	26
4.3.1.	Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)	26
4.3.2.	Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)	27
4.3.3.	Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Regime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)	28
4.3.4.	Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)	30
4.3.5.	Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellem (Ring-)Stift- Applikator (Gruppe 5 vs. 6)	31
4.3.6.	Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)	32
4.3.7.	Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiotherapie (Gruppe 1* vs. Gruppe 4)....	33
4.4.	<i>LOKALREZIDIVE.....</i>	34
4.4.1.	Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)	34
4.4.2.	Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)	34

4.4.3.	Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Regime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)	34
4.4.4.	Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)	35
4.4.5.	Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellem (Ring-) Stift-Applikator (Gruppe 5 vs. 6)	35
4.4.6.	Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)	35
4.4.7.	Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiatio (Gruppe 1* vs. 4)	36
4.5.	<i>METASTASIERUNG</i>	37
4.5.1.	Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)	37
4.5.2.	Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)	38
4.5.3.	Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Reime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)	38
4.5.4.	Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)	38
4.5.5.	Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellen Ring-Stift-Applikator (Gruppe 5 vs. 6)	38
4.5.6.	Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)	39
4.5.7.	Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiatio (Gruppe 1* vs. 4)	39
4.6.	<i>NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE</i>	41
4.6.1.	Gastrointestinale Nebenwirkungen	42
4.6.2.	Urogenitale Nebenwirkungen	43
4.6.3.	Blutbildveränderungen unter der Strahlentherapie	44
4.6.4.	Akute dermale Nebenwirkungen	45
4.6.5.	Sonstige Nebenwirkungen	46
4.6.6.	Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen.....	46
4.6.7.	Tumorstadienbereinigte Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III.....	48
5.	<i>DISKUSSION</i>	49
5.1.	<i>GESAMT- UND REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN</i>	49
5.1.1.	Perkutanes und brachytherapeutisches Therapieregime	49
5.1.2.	Bedeutung der Brachytherapie und des Vienna-Applikators.....	51
5.1.3.	Rolle der simultanen Chemotherapie	55
5.2.	<i>AKUTE UND CHRONISCHE NEBENWIRKUNGSRATEN</i>	56
5.2.1.	Akute und chronische Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes.....	59
5.2.2.	Akute und chronische Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes	60
5.2.3.	Akute und chronische Nebenwirkungen des Blutbildes.....	62
5.2.4.	Akute dermale Nebenwirkungen	63
5.2.5.	Einfluss der Chemotherapie auf die Nebenwirkungsraten	63
5.3.	<i>ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION</i>	65
6.	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>	66
7.	<i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</i>	69
8.	<i>QUELLENVERZEICHNIS</i>	70
9.	<i>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</i>	76
10.	<i>DANKSAGUNG</i>	79
11.	<i>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</i>	80
12.	<i>LEBENS LAUF</i>	81

1. Ziel der Studie und Schlüsselwörter

Bibliographische Beschreibung

Denise Meseck geb. Bock

Retrospektiver Vergleich der strahlentherapeutischen Optionen

beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom. 2013

80 Seiten, 26 Tabellen, 31 Abbildungen

Ziel der Studie

Die Behandlungsmöglichkeiten des Zervixkarzinoms haben in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt und somit das Gesamtüberleben und die Lebensqualität der Patientinnen gesteigert. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien ist die Radiochemotherapie Mittel der ersten Wahl. Auf Grund der anatomischen Gegebenheiten birgt die strahlentherapeutische Behandlung Chancen und Risiken. Zum einen kann das Zervixkarzinom ohne verhältnismäßig große, invasive Eingriffe mittels Brachytherapie versorgt werden. Zum anderen muss der Strahlentherapeut aufgrund der räumlichen Nähe strahlensensibler Organe wie der Harnblase oder dem Rektum erwartbare Nebenwirkungen minimieren.

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv das Gesamt- und rezidivfreie Überleben sowie die radiogenen Nebenwirkungsraten eines Patientenkollektivs vergleichend analysiert. Insgesamt 103 Patientinnen, die an einen Zervixkarzinom des FIGO-Stadiums IIB bis IV erkrankten, wurden im Zeitraum von Juli 1999 bis August 2010 definitiv oder neoadjuvant an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg behandelt. Das Kollektiv wurde in mehrere Gruppen unterteilt, die sich auf das jeweils zugrunde liegende Therapieschema stützten. Der Wandel der Therapiekonzepte, welcher sich im Laufe der Jahre vollzog, wurde bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft. Der Beitrag der Brachytherapie in der Behandlung des Zervixkarzinoms sollte dabei im Vordergrund stehen. Es erfolgte zum einen ein Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patienten, zum anderen eine Analyse des Therapieansprechens durch die seit 2008 neu eingeführte Brachytherapie mittels Vienna-Applikator.

Schlüsselwörter

Radiochemotherapie, Brachytherapie, Vienna-Applikator, fortgeschrittenes Zervixkarzinom, Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, radiogene Nebenwirkungen, Therapieschemata

2. Grundlagen

2.1. Epidemiologie und Ursachen des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom gilt mit weltweit etwa 530 000 Neuerkrankungen jährlich nach Brustkrebs und kolorektalem Karzinomen als dritthäufigster maligner Tumor der Frau. Die Inzidenz schwankt zwischen einer und 50 pro 100 000 Frauen pro Jahr und unterliegt starken regionalen Unterschieden ^[1]. In Deutschland erreicht das Zervixkarzinom eine altersstandartisierte Inzidenz von zehn Erkrankungsfällen pro 100 000 Frauen, sodass jährlich etwa 5500 Frauen neu an einem Zervixkarzinom erkranken und etwa 1500 Frauen an den direkten Folgen dieses Malignoms versterben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren ^[2].

Neue Therapieansätze sowie Früherkennungsprogramme haben das Zervixkarzinom in Deutschland auf Platz dreizehn der krebisbedingten Todesursachen verdrängt und die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate auf 63 bis 71% gesteigert ^[2, 3, 34].

Das Sexualverhalten spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Zervixkarzinoms. Frühe Kohabitarche, häufiger Geschlechtsverkehr, unzureichende (Genital-) Hygiene und hohe Promiskuität sind als Risikofaktoren einzuschätzen. Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva, eine hohe Anzahl vaginaler Geburten und ein niedriger sozioökonomischer Status begünstigen die Entstehung des Zervixkarzinoms ^[4, 5, 6]. Weiterhin werden bestimmte Lebensweisen wie Nikotin- und Alkoholabusus sowie Adipositas als Risikofaktoren diskutiert ^[6, 7]. Nachgewiesen ist, dass bestimmte Erreger wie der Herpes-Simplex Virus 2, HIV, Chlamydia trachomatis und Gonokokken zur Entstehung und Progression des Zervixkarzinoms ursächlich beitragen ^[6, 8, 9]. Den wichtigsten Risikofaktor stellt die Infektion mit bestimmten Subtypen des Humanen Papilloma Virus (HPV) dar, welcher meist durch unzureichende Genital- und Sexualhygiene übertragen wird. Es konnte die DNA der Hochrisiko-Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 bei 93 % aller Zervixkarzinom-Patientinnen nachgewiesen werden, wobei allein in 50% der Fälle HPV-16 auftrat ^[10]. Zur Infektionsprophylaxe steht seit September 2006 steht ein tetravalenter Impfstoff gegen die Subtypen 6, 11, 16 und 18 und seit September 2007 ein bivalenter Impfstoff gegen die Subtypen 16 und 18 zur Verfügung.

Wie bei allen malignen Tumoren, ist auch beim Zervixkarzinom die Früherkennung entscheidend für die Therapie und Prognose. Dazu wird seit 1971 eine Vorsorgeuntersuchung angeboten, welche jeder Frau ab dem 20. Lebensjahr einen sogenannten Pap-Abstrich (Papanicolaou-Abstrich) der Zervix ermöglicht. Dieser wird, entsprechend der in Deutschland üblichen Münchner Nomenklatur II von 1997, zytologisch befundet. Im Gegensatz zur histologischen Untersuchung ist ein auffälliger zytologischer Befund nicht immer Hinweis für eine Malignität. Oft sind entzündliche oder physiologische Geschehen Grund einer geringgradigen Zellverände-

Die Spezifität des Pap-Abstriches ist mit etwa 77 bis 98% hoch, die Sensitivität liegt jedoch nur bei 47 bis 51%^[46,103].

Vor dem Hintergrund des lange asymptomatischen Verlaufs des Zervixkarzinoms ist dieses Screening besonders bedeutend. Denn erst im fortgeschrittenen Stadium wird das Karzinom klinisch durch unspezifische Symptome wie genitale Spontan- oder Kontaktblutungen auffällig. Diese Blutungen sind Zeichen invasiven Wachstums und können so massiv ausfallen, dass es zur akuten Anämie kommt, wodurch eine Blutstillung mittels Embolisation oder Brachytherapie notwendig wird. Im weiteren Verlauf kann es zu fötidem Ausfluss sowie zum Nierenstau und zur Pyelonephritis durch Ummauerung der Ureteren kommen. Dies kann sich durch Rückenschmerzen aber auch durch eine manifeste Urämie äußern. Spätsymptome sind Gewichtsverlust, Beinödeme durch Gefäßkompression, Anämie oder Schmerzen im Becken. Zeichen eines Tumoreinbruchs in Nachbarorgane sind Hämaturie und rektale Blutabgänge. Durch tumornekrotische Fistelungen kann es zum vaginalen Stuhl- oder Urinabgang kommen.

2.2. Tumorstadien und Klassifikation

Die Vorstufe des invasiven Karzinoms ist die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), welche entsprechend der Schwere der Dysplasie in drei Grade (CIN I – III) unterteilt wird.

Das invasive Zervixkarzinom wird neben der geläufigen TNM-, entsprechend der FIGO-Klassifikation (International Federation of Gynecology and Obstetrics) eingeordnet. Die Stadieneinteilung nach FIGO gibt den prätherapeutischen Befund wieder. Dieser ist ausschlaggebend für die Therapieentscheidung und Prognose. Dieses FIGO-Stadium sollte im weiteren Verlauf oder durch histologische Nachuntersuchungen nicht revidiert werden^[3]. Daneben existiert das histopathologische Staging, welches erst nach Resektion erhoben und mit Hilfe der pTNM-Klassifikation wiedergegeben wird. Auch ein Grading kann dadurch erhoben werden. Wurde der Tumor im Rahme einer radikalen Hysterektomie reseziert, werden zusätzlich der Tumorrest (R-Status), ein Gefäß- (V-Status) und Lymphknotenbruch (L-Status) sowie die Tumorgöße beschrieben. Zur Erhebung des operativen Lymphknotenstatus sollten 15 - 20 Lymphknoten entnommen werden. Zahl und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sowie Durchmesser der größten Metastase werden dokumentiert^[3].

FIGO	TNM	Beschreibung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Begrenzt auf Cervix
	T1a1	Mikroskopische Diagnose; horizontaler Durchmesser <7 mm bzw. Invasionstiefe <3 mm
	T1a2	Mikroskopische Diagnose; horizontaler Durchmesser <7 mm bzw. Invasionstiefe 3-5 mm
	T1b1	Klinisch sichtbares Karzinom < 4cm , größer als IA2
IB2	T1b2	Klinisch sichtbares Karzinom > 4cm
II	T2	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht bis an die Beckenwand und das untere Drittel der Vagina
	T2a	Befall des oberen und mittleren Drittels der Vagina
	T2b	Befall des Parametriums, jedoch nicht bis zur Beckenwand
III	T3	Befall des Parametriums bis zur Beckenwand und/oder des unteren Drittels der Vagina
	T3a	Befall des unteren Drittels der Vagina
	T3b	Befall des Parametriums bis zur Beckenwand bzw. Hydronephrose oder stumme Niere
IVA	T4	Infiltration der Schleimhaut von Harnblase und/oder Rektum
IVB	M1	Fernmetastasen jenseits des kleinen Beckens (inkl. Paraaortale Lymphknotenmetastasen)

Tabelle 1 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO und TNM

Grading	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	
		Tumorarchitektur	Kerngrading
G1	Vorwiegend reife Plattenepithelzellen; reichlich Keratin und Hornbildung, minimale Mitosen; uniforme Kerne; Interzellularbrücken gut ausgebildet	< 10% ohne Drüsen- und Tubulibildung	Ovale Kerne, gleichmäßig verteiltes Chromatin
G2		weder G1 noch G3	
G3	kleine, unreife Zellen, wenig Zytoplasma; hyperchromatische, spindelige Kerne; reichlich Mitosen spärliche/ fehlende Verhornung	> 50% ohne Drüsen- und Tubulibildung	Deutlich vergrößerte Kerne, unregelmäßig verteiltes Chromatin, deutliche Nukleonen

Tabelle 2 Grading des plattenepithelialen und adenoiden Zervixkarzinoms

2.3. Histologischer Subtyp, Metastasierung und weitere Prognosefaktoren

Entsprechend der WHO – Klassifikation wird das Zervixkarzinoms in fünf histologische Hauptgruppen unterteilt. Zu ihnen zählen das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das adenosquamöse Mischkarzinom, das neuroendokrine oder kleinzellige Karzinom und verschiedene Sonderformen ^[20]. Das Plattenepithelkarzinom ist mit ca. 80% die häufigste Form und es werden nicht-verhornende, verhornende, groß- sowie kleinzellige Unterformen unterschieden ^[25]. Zunehmend gewinnt das Adenokarzinom an Bedeutung. In den letzten 30 Jahren hat sich

der Anteil dieses Subtyps verdoppelt ^[21]. Da es eine geringere Strahlensensitivität als das Plattenepithelkarzinom besitzt, ist seine Prognose weniger gut ^[22]. Mit einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren sind vor allem junge Patientinnen davon betroffen ^[23]. Jońska-Gmyrek et al. ^[24] beschreiben für das Plattenepithelkarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62,5% versus 45% beim Adenokarzinom. Erheblich schlechtere Prognosen werden für die histologisch seltenen Subtypen angegeben. Hier liegen die Überlebensraten bereits im FIGO-Stadium I bei nur 68% ^[26]. Das kleinzellige oder neuroendokrine Zervixkarzinom hat die schlechteste Prognose, da es besonders aggressiv wächst, früh metastasiert und eine Rezidivrate von 59% aufweist ^[27]. Selbst in Stadium I-IIA wird nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37% beschrieben. Sein Anteil an den Zervixkarzinomen beträgt 0,5 – 5% ^[28].

Der Ausbreitungsweg des Zervixkarzinoms ist zunächst lymphogen. Als regionale Metastasen sind tumorös veränderte Lymphknoten des pelvinen Bereichs definiert. Diese treten Stadienabhängig bei 6,7 bis 57% der Zervixkarzinom-Patientinnen auf ^[29]. Lymphogene Fernmetastasen befinden sich beim Zervixkarzinom im gesamten iliakalen sowie paraaortalen Bereich. Eine paraaortale Metastasierung tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 29% auf ^[29, 32]. Bei 10 bis 50% dieser Betroffenen können durch weitere Dissemination über den Ductus thoracicus gleichzeitig supraklavikuläre Lymphknoten befallen sein. Da sich die Prognose durch lokale sowie distale Lymphknotenmetastasierung erheblich verringert ^[30, 31, 54], ist eine Detektion lymphatischer Metastasen bedeutend. Bildgebend können MRT- und CT-Untersuchungen gleichermaßen eingesetzt werden. Dabei liegt der Cut-Off malignitätsverdächtiger Lymphknoten bei 1cm ^[64]. Lymphknoten mit einer Größe von 0,5 bis 1 cm gelten als suspekt. Auch sonographisch oder mittels Lymphangiographie können auffällige Lymphknoten erkannt werden ^[32]. Die Staginglaparoskopie kann die Beteiligung histologisch sichern.

Hämatogene Fernmetastasen treten beim Zervixkarzinom erst spät auf und befinden sich vor allem pulmonal (21-22%), ossär (8-11%) und hepatogen (4-5%) ^[33, 59]. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose sind Fernmetastasen selten (0,6% pulmonal, 0,3% hepatogen) ^[34]. Das mittlere Überleben nach Diagnose liegt dann bei 2 Wochen bis 10 Monaten ^[33, 36]. Die Häufigkeit einer Fernmetastasierung ist stadienabhängig. So schwankt die Prävalenz beim radiotherapierten Zervixkarzinom zwischen 3% im Stadium IA und 75% im Stadium IVA ^[33].

Neben dem Lymphknoten- und Metastasenstatus, sind noch andere Faktoren für die Prognose des Zervixkarzinoms entscheidend. Dies sind vor allem die Tumorgröße und das Invasionsverhalten (Parametrien- und Organübergriff). Während beim mikroinvasiven Karzinom die Invasionsstiefe entscheidend ist, wird beim makroinvasiven Karzinom die Tumorgröße mittels Tumorstadium und Durchmesser wiedergegeben. Im Hinblick auf das Tumorstadium sind Karzinome bis T1b1 ein günstiger, Karzinome ab T1b2 ein ungünstiger Prognosefaktor ^[40]. Grigsby ^[37] fand eine direkte Abhängigkeit des 5-Jahres-progressionsfreiem Überlebens von der Tumorgröße

bei primär radiotherapeutisch behandelten Zervixkarzinom-Patientinnen. Bei einem Durchmesser des Primärtumors im FIGO-Stadium IB unter einem Zentimeter lag die 5-Jahres-Rate bei 100%, bei über vier Zentimetern Durchmesser nur bei 76%.

Der parametran Befall definiert das FIGO-Stadium IIB und ist damit entscheidend für das therapeutische Vorgehen. Bei etwa 10% aller Zervixkarzinome kann eine Beteiligung der Parametrien gefunden werden ^[38]. In diesem Fall sinkt die Überlebensrate von 85,5% auf 56,8% ^[39].

Eine Hypoxie im Tumorgewebe ist möglicherweise ausschlaggebend für das Therapieansprechen und die Aggressivität des Tumors. Ursache ist, dass die Wirkung der Strahlentherapie direkt mit der Oxygenierung des Gewebes zusammen hängt. Im gut oxygenierten Gewebe ist eine äquivalente Strahlendosis zwei- bis dreimal wirksamer als im hypoxischen Gewebe. Aggressive Tumortypen scheinen ein hypoxisches Milieu zu schaffen. Dadurch kommt es zur hypoxieinduzierten Genexpression, die die Fähigkeit des Tumors zur Gewebsinvasion und Angiogenese verstärken. Wie Studien zeigen, verschlechtert sich durch die Hypoxie die Prognose bezüglich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben ^[41, 42]. Da die Anämie eine Ursache der Hypoxie im Tumorgewebe ist, wird auch sie als ungünstiger Prognosefaktor eingestuft. Studien belegen einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Hämoglobinwert und ungünstiger Überlebensprognose ^[41, 43].

2.4. Therapie des Zervixkarzinoms

Die folgenden Angaben der stadienadaptierten Therapie orientieren sich an der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ^[3].

2.4.1. Historische Entwicklungen der Therapie des Zervixkarzinoms

Nachdem der Gynäkologe Adolf Gusserow das Zervixkarzinom 1870 erstmals beschrieb, wurde dieses in den folgenden Jahren ausschließlich operativ mittels abdomineller oder vaginaler Exzision behandelt. Kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung, entwickelte Hermann Strebel aus Radiumzellen die erste Kontakttherapie, die zunächst in der Dermatologie Anwendung fand. Im Jahr 1903 wurde die intrakavitäre Brachytherapie beim Zervixkarzinom erstmals von Margaret Cleaves durchgeführt ^[11] und bereits 1913 publizierten etablierte Gynäkologen ausgezeichnete Ergebnisse. Folglich übernahm die Radiumbehandlung die Dominanz in der bislang überwiegend operativen Therapie des Zervixkarzinoms ^[12]. Diese Brachytherapie – welche in den folgenden Jahrzehnten die Bezeichnung „gynäkologische Strahlentherapie“ trug – wurde zunächst kaum durch perkutane Bestrahlungen ergänzt. Erst als sich Mitte des 20. Jahrhunderts die Hochvolttherapie entwickelte, konnte ohne schwerwiegende Hautschädigungen eine

ausreichend hohe perkutane Bestrahlung gewährleistet werden. Dies hatte zur Folge, dass die Brachytherapie, die durch die manuelle Applikation eine hohe Strahlenbelastung für die Therapeuten und durch niedrige Dosen von 0,4 bis 1,2 Gy pro Stunde lange Behandlungszeiten verursachte, fast vollständig von der perkutanen Radiatio verdrängt wurde. Nachdem jedoch erhöhte Rezidiv- und Nebenwirkungsraten der alleinigen perkutanen Strahlentherapie publiziert wurden, konnte sich die Brachytherapie wieder etablieren. Auch technische Neuerungen in den 1960ern wie das ferngesteuerte Nachladeverfahrens (Afterloading) und ein damit verbesserter Strahlenschutz sowie die individuelle Dosisanpassung durch zyklische Bewegungen kleiner Strahlenquellen, führten zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse ^[12].

Die interstitielle Brachytherapie wurde erstmals 1952 durchgeführt.

In den 70er Jahren konnten Henschke et. al die Gleichwertigkeit der High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR) gegenüber der Low-Dose-Rate Brachytherapie (LDR) bezüglich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben belegen ^[13]. Zudem wurden durch die HDR-Brachytherapie die Behandlungszeiten von Stunden bis Tagen auf Minuten verkürzt, wodurch sich die Belastung für die Patientin und die Kosten der Behandlung erheblich minderten. Trotzdem herrscht bei der HDR-Brachytherapie noch immer kein nationaler und interinternationaler Konsens über das Therapieregime. Wie zahlreiche Studien zu dieser Problematik zeigen, obliegt es der Erfahrung der jeweiligen Klinik welches Bestrahlungsregime vorgesehen ist ^[66].

Seit 1999 wird die Strahlentherapie durch eine simultane Chemotherapie ergänzt wodurch die Gesamt- und rezidivfreien Überlebensraten signifikant gesteigert werden konnten ^[55, 58, 61].

2.4.2. FIGO-Stadien IA bis IIA

Diese frühen Formen des invasiven Zervixkarzinoms werden bevorzugt operativ behandelt. Jedoch belegt eine multizentrische Studie von Toita et al. ^[49], dass bereits im FIGO-Stadium I die definitive Radiotherapie aus perkutaner Bestrahlung und Afterloading bei vergleichbaren Therapieerfolgen und Nebenwirkungsraten eine gute Behandlungsalternative darstellt. Vor allem bei schwierigen Operationsbedingungen sollte auf die Radiochemotherapie zurückgegriffen werden. Eine adjuvante Radio- (Chemo-) therapie hingegen geht mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einher und sollte zu Gunsten der primären Radiochemotherapie vermieden werden ^[34]. Jedoch ist sie bei postoperativen Risikofaktoren, wie etwa einer R1-Situation indiziert ^[51, 52]. Andere Studien empfehlen ab dem Stadium IB eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von operativer Exzision ^[61]. Auf Grund der Vorteile eines histopathologischen Stagings, empfehlen die deutschen Krebsgesellschaft und die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe weiterhin das operative Vorgehen. Auch sind der Funktionserhalt der Ovarien bei prämenopausalen Frauen und die geringere Rate an sexuellen Dysfunktionen vorteilhaft.

2.4.3. FIGO-Stadium IIB

Im FIGO-Stadium IIB ist eine große Bandbreite an Therapieoptionen gegeben. Die S2-Leitlinien empfehlen hier das operative Vorgehen mittels radikaler Hysterektomie Typ III mit Exzision der pelvinen, inframesenterialen und paraaortalen Lymphknoten. Sollte die Lokalisation des Tumors eine ovarielle Metastasierung nicht ausschließen, muss eine Entfernung der Ovarien auch bei prämenopausalen Frauen erfolgen. Wie im Stadium IIA wird empfohlen eine adjuvante Radiochemotherapie anzuschließen, sollten sich postoperative Risikofaktoren ergeben. Andere Studien sprechen im FIGO-Stadium IIB bereits von einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom und behandeln dieses wie Karzinome des FIGO-Stadiums III oder IV ^[55, 57, 58].

2.4.4. FIGO-Stadium III und IV

Beim fortgeschrittenem Zervixkarzinom ist die primäre Radiochemotherapie aus perkutaner Bestrahlung, Brachytherapie und simultaner Chemotherapie Mittel der Wahl. Bei sehr ausgedehnten Befunden mit Befall des Darms oder rekto- bzw. vesicovaginalen Fisteln kann auch eine Exenteratio indiziert sein. Es wird zur optimalen Tumorkontrolle eine kumulative Strahlengesamtdosis auf den Punkt A von 60 – 85 Gy für kleine (unter 5 cm Durchmesser) und von 85 – 95 Gy für ausgedehnte Befunde (über 5 cm Durchmesser) empfohlen ^[65, 71, 98]. Dabei sollten die Risikoorgane Harnblase bzw. Rektum und Sigmaideum nicht mehr als einer Strahlendosis von 80 – 90 bzw. 70 – 75 Gy ausgesetzt sein ^[65, 99].

2.5. Lokal- und Fernrezidivierung

Ein Tumorrezidiv kann lokal, d.h. pelvin oder auch an entfernten Regionen im Sinne einer Metastase auftreten. Definitionsgemäß muss man dabei zwischen einem Rezidiv, bei dem zwischenzeitlich ein Tumorrückgang beobachtet wurde, und einem Progress, bei dem der Tumor auf die angebotene Therapie nicht anspricht, unterscheiden. Meist tritt das Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung auf und signalisiert einen unkontrollierbaren Behandlungsverlauf mit schlechter Prognose. Die 3-Jahres Überlebensrate liegt dann bei 6% ^[59]. Aus diesem Grund müssen Symptome eines Rezidivs wie Schmerzen, Kachexie, vaginale Blutungen und Ödeme ernst genommen werden. Je nach FIGO-Stadium ist mit einer Rezidivrate von 10 – 75% zu rechnen ^[59, 60]. Die Behandlungsmöglichkeiten sind oft beschränkt und richten sich vor allem nach der bereits erfolgten Therapie, dem Allgemeinzustand der Patientin und dem Ausmaß des Rezidivs oder der Metastasen. Folgt der Rezidivdiagnose keine Therapie liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 5% verglichen mit einer 3- bis 8-Jahresüberlebensrate von 33% bei definitiver Radiotherapie oder Operation ^[59].

3. Material und Methoden

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie beinhalteten die primäre radiotherapeutische Behandlung, im Sinne einer definitiven oder neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie. Neben Frauen mit kurativem Ansatz wurden auch Patientinnen mit palliativem Behandlungsansatz (FIGO-Stadium IVB) eingeschlossen, sofern bei der Bestrahlung eine Gesamtdosis von über 45 Gy erreicht wurde. Ausgeschlossen wurden alle Patientinnen, die im Vorfeld eine Hysterektomie erhielten. Auch eine perkutane Bestrahlung von unter 45 Gy durch Therapieabbruch jeglicher Art führte zum Ausschluss aus der Studie.

3.2. Einteilung der Gruppen

Das Kollektiv der 103 Patientinnen wurde unter dem Gesichtspunkt der strahlentherapeutischen Regime unterteilt. Zweiundfünfzig Frauen erhielten eine Brachytherapie von 7,5 bis 30 Gy, welche entweder Initial in Sinne eines Notfallafterloadings oder nach Abschluss der perkutanen Bestrahlung erfolgte. Die übrigen 51 Patientinnen wurden nicht brachytherapiert. Die weitere Gruppierung des Kollektivs ist in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt und wird nachfolgend erläutert.

Vergleich der Gruppen	Anzahl der Patientinnen	
1. Brachytherapie vs. keine Brachytherapie	44 (Gruppe 1)	51 (Gruppe 2)
2. BT ab 2004 vs. BT vor 2002	32 (Gruppe 7)	12 (Gruppe 8)
3. BT ab 2004 vs. keine BT	32 (Gruppe 7)	51 (Gruppe 2)
4. Planmäßige BT vs. Notfallafterloading	44 (Gruppe 1)	8 (Gruppe 3)
5. BT mit Vienna Applikator vs. BT mit herkömmlichem Applikator	9 (Gruppe 5)	35 (Gruppe 6)
6. Radiochemotherapie vs. Radiotherapie	89 (Gruppe 9)	14 (Gruppe 10)
7. Brachytherapie vs. neoadjuvant ohne BT	42 (Gruppe 1*)	9 (Gruppe 4)

Tabelle 3 Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Gruppen und Darstellung der direkten Vergleiche bezüglich der Überlebens- und Rezidivanalysen. BT = Brachytherapie

Gruppe 1 ist das Kollektiv, das eine elektive Brachytherapie erhielt und umfasst 44 Patientinnen. Die übrigen acht brachytherapierten Patientinnen wurden ausschließlich notfallmäßig zur Blutstillung behandelt (Gruppe 3, n= 8). Die brachytherapeutische Dosis lag in Gruppe 1 bei 7,5 bis 30 Gy und in Gruppe 3 bei 7,5 bis 21 Gy. Zur Überprüfung einer therapielevanten Wirkung dieses Notfallafterloadings wurde die Gruppe 3 der brachytherapierten Gruppe 1 gegenüber gestellt.

Weiterhin wurde ein Vergleich zwischen dem in den Jahren 2000 bis 2002 praktizierten Schema der perkutanen Bestrahlung mit 50,4 Gy und einer anschließenden Brachytherapie von 30

Material und Methoden

Gy á 6 Gy Einzeldosis (Gruppe 8, n= 12) mit dem seit 2004 durchgeführten Regime von 66,4 Gy perkutane Bestrahlung und 7,5 bis 21 Gy Brachytherapie (Gruppe 7, n= 32) gezogen. Das Therapieregime seit 2004 (Gruppe 7) wurde zudem der allein perkutanen Bestrahlung gegenüber gestellt (Gruppe 2).

Die neue Applikatortechnik des interstitiellen-intrakavitären Vienna-Applikators mit 3D-gestützter und CT-Bild geführter Bestrahlungsplanung (Gruppe 5, n= 9) wurde mit dem konventionellen Ring-Stift- bzw. Stift-Applikator mit 3D-Bestrahlungsplanung ohne Bildunterstützung (Gruppe 6, n= 35) verglichen.

Um die Rolle einer simultanen Chemotherapie auf den Therapieausgang beurteilen zu können, wurden die radiochemotherapierten (Gruppe 9, n= 89) den allein radiotherapierten Patientinnen (Gruppe 10, n= 14) gegenüber gestellt.

Ein Teil der Patientinnen erhielten im Anschluss an die Bestrahlung eine Operation nach Wertheim-Meigs (n= 12). Neun dieser neoadjuvant radiotherapierten Patientinnen erhielten keine Brachytherapie (Gruppe 4, n= 9) und wurden den brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 1*, n= 42) gegenüber gestellt. Zwei Patientinnen erhielten neben der Brachytherapie eine Operation nach Wertheim-Meigs (je einmal vor und nach der Brachytherapie) und wurden beim Vergleich nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde eine Patientin, die neben der Operation ein Notfallafterloading erhielt.

Zum Vergleich der Nebenwirkungsraten wurden alle brachytherapierten (n= 52) den nicht brachytherapierten Patientinnen (n= 51) gegenüber gestellt. Um auch hier den Einfluss der simultanen Chemotherapie überprüfen zu können, wurden die akuten Nebenwirkungen der radiochemotherapierten (n= 89) mit denen der ausschließlich radiotherapierten Patientinnen (n= 14) verglichen. Weiterhin wurde für das FIGO-Stadium III eine separate Nebenwirkungsanalyse durchgeführt, um die ungleiche Stadienverteilung zwischen den Patientenkollektiven auszugleichen.

3.3. Datenlage und Auswertung der Krankenakten

Grundlage der statistischen Auswertung waren die Dokumentationen der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg sowie der mit- und nachbehandelnden Universitätsfrauenklinik Magdeburg. Desweiteren konnten bei ungenügender Datenlagen Behandlungsbefunde anderer beteiligter Krankenhäuser, der niedergelassenen nachbehandelnden Gynäkologen sowie Informationen aus dem Tumorregister Magdeburg bezogen werden, so dass Befunde der Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren nach Therapieabschluss bzw. bis zum Vorliegen eines Rezidives oder des Todes in die Auswertung eingeflossen sind. Bei 7 Patientinnen der brachytherapierten „Vienna-Gruppe“ (Gruppe 5) lag der Nachbetrachtungszeitraum aufgrund des kurzen Rekrutierungszeitraums unter 2 Jahren (zwi-

schen 9 und 23 Monaten).

Zur Einschätzung des Behandlungserfolges und der Nebenwirkungsraten wurden aus den Unterlagen vornehmlich Daten zum Primärbefund, Therapieregime, zu akuten und chronischen Nebenwirkungen, posttherapeutischen Tumorverhalten, zum Auftreten von Rezidiven und Progressen und ggf. der Todeszeitpunkt entnommen.

3.4. Prätherapeutisches Staging

Die prätherapeutische Diagnostik der Patientinnen erfolgte zum großen Teil in der Universitätsfrauenklinik Magdeburg. Aber auch das Städtische Klinikum Magdeburg, das Klinikum St. Marienstift Magdeburg sowie die Kreiskrankenhäuser in Burg und Schönebeck und das städtische Klinikum Brandenburg waren an der Betreuung der Patientinnen beteiligt. Die Strahlentherapie fand ausnahmslos an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg statt.

Entsprechend der S2-Leitlinien^[3] wurden die Patientinnen zur Einschätzung der Tumorausdehnung prätherapeutisch gynäkologisch untersucht. Es erfolgte eine kolposkopische Untersuchung mit Probeexzision. Desweiteren wurde eine Computertomografie mit oder ohne Kontrastmittel, in wenigen Fällen auch eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Prätherapeutisch wurde bei fünf Patientinnen eine laparoskopische Lymphonodektomie und bei drei Patientinnen eine explorative Laparotomie durchgeführt. Wie die bildgebenden Befunde, waren diese laparoskopischen und laparotomischen Befunde nicht ausschlaggebend für das FIGO-Stadium. Um den Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus zu erheben, erfolgt eine Röntgen- oder CT-Thorax-Aufnahme und eine Sonographie oder ein CT des Abdomens sowie eine Rekto- und Zystographie. Nach Zusammenschau aller Befunde wurde anhand des klinischen Bildes dem Zervixkarzinom ein Stadium nach FIGO zugeteilt.

3.5. Therapieansprechen und Überlebensdaten

Als wesentlicher Parameter des Therapieansprechens wurden die Überlebensdaten an Hand von Erstdiagnose, Therapiebeginn, Therapiedauer und Zeitpunkt des Rezidivs bzw. Eintritt des Todes dokumentiert. Ist kein Tod bzw. Rezidiv eingetreten, so wurde das Gesamtüberleben bzw. rezidivfreie Überleben zum 01. Februar 2011 für die statistische Auswertung als definitiver Endpunkt fest gesetzt. Die Gesamtüberlebenszeit wurde als Zeit zwischen Erstdiagnose und Eintritt des Todes und die rezidivfreie Zeit als Zeit zwischen Erstdiagnose und Auftreten eines Rezidives bzw. Diagnose des Progresses definiert. Das Therapieansprechen wurde in den Unterlagen der Strahlenklinik anhand bildgebender Verfahren (Computertomogramm mit oder ohne Kontrastmittel, in seltenen Fällen MRT) dokumentiert und entsprechend der WHO- bzw. RECIST-Kriterien gegenüber dem Ausgangsbefund eingeschätzt. Gynäkologisch wurde das Therapieansprechen durch klinische Untersuchungen, sonographisch und kolposkopisch beurteilt.

Therapieansprechen	WHO-Definition	RECIST-Definition
Messung der Läsion	Zweidimensional	Unidimensional
Komplettremission (CR)	komplettes Verschwinden aller detektierter Läsionen	komplettes Verschwinden aller Zielläsionen
Teilremission (PR)	≥ 50% Abnahme des Produktes einer o. mehrerer Läsionen	≥ 30% Abnahme des Diameters aller Zielläsionen
konstanter Zustand (SD)	Weder Progression noch Teilremission	
Progress (PD)	≥ 25% Zunahme einer o. mehrerer Läsionen o. Auftreten neuer Läsionen	≥ 20% Zunahme des Diameters aller Zielläsionen o. Auftreten neuer Läsionen

Tabelle 4 Vergleich der WHO- und Recist-Kriterien zur Beurteilung der Remission solider Malignome

3.6. Akute und chronische Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen treten von Beginn der Strahlentherapie bis etwa 90 Tage postradiationem auf und betreffen vor Allem die unmittelbar im Strahlenfeld liegenden Organe wie Haut, Harnblase, Sigma, Rektum und Vagina. Hinzu kommen allgemeine Schwäche und Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies ist als Belastungszeichen des Gesamtorganismus auf ein relativ großes Bestrahlungsvolumen zu deuten. Desweiteren treten Blutbildveränderungen wie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie auf.

Nebenwirkungen die nach dem 90. Tag postradiationem auftreten, sind chronische Komplikationen. Hierzu zählen die chronische Diarrhö, Darmpassagestörungen von Obstipation bis zum Ileus, die Schrumpfblase, Ureterstrikturen und Fistelbildungen in Vagina, Rektum und Harnblase. Ovarielle Schädigungen sind aufgrund der hohen Strahlensensibilität meist unvermeidbar.

Akute Nebenwirkungen als Folge der Bestrahlung oder Chemotherapie wurden bei Konsultationen in den Akten und bei höhergradigen Nebenwirkungen auch in den Arztbriefen dokumentiert. Chronische Nebenwirkungen waren aus den Nachsorgeunterlagen ersichtlich. Zur objektiven Beurteilung akuter Nebenwirkungen wurde eine Bewertung der deutschen Krebsgesellschaft, die Common-Toxicity-Criteria (CTC) in der überarbeiteten Version von 2005, herangezogen. Diese definieren eine akute Komplikation exakt und unterteilt sie in fünf Grade, wobei Grad 0 keinen und Grad 4 lebensbedrohlichen Beschwerden entsprechen. Grad 0 und 1 Nebenwirkung wurden in den Akten inkonsistent dokumentiert und in der Auswertung nicht berücksichtigt. Zweitgradige Nebenwirkungen traten in den für das Bestrahlungsgebiet typischen Erscheinungen gastrointestinaler, urogenitaler und hämatologischer Komplikationen häufig auf und sind dokumentiert worden. Ernst zu nehmende und behandlungsbedürftige dritt- und viertgradige Nebenwirkungen wurden gründlich dokumentiert und meist in den Arztbriefen festgehalten. Entsprechend dieser Einteilung ist eine statistische Auswertung der radiogenen Nebenwirkungen erfolgt. In der oben genannten Version der CTC sind jedoch keine Nebenwir-

Material und Methoden

kungen des weiblichen Genitals berücksichtigt. Da dies bei der Behandlung des Zervixkarzinoms jedoch ein nennenswertes Risikoorgan darstellt wurden hierfür die englischsprachigen CTC for adverse Effects in der Version 4.03 von 2010 herangezogen. Chronische Nebenwirkungen wurden nach der RTOG/EORTC-Klassifikation ebenfalls in vier Schweregrade unterteilt und wie die akuten Nebenwirkungen statistisch erfasst.

Nebenwirkung		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
GI	Übelkeit	normale NA	NA vermindert	keine NA möglich	-
	Erbrechen	1/d	2 – 5/d	6 – 10/d	> 10/d o. PEG/ parenterale Ern.
	Diarrhö	2 – 3 Stühle/d	4 – 6 Stühle/d o. nächtl., mäßige	7 – 9 Stühle/d o. Inkontinenz,	> 10 Stühle/d o. blutige Stühle
	Obstipation	gering	mäßig	Subileus	kompletter Ileus
UG	Zystitis	Dysurie leicht, Mikrohämaturie	medikamentös beherrschbare Dysurie, Makro- hämaturie ohne Gerinnsel	Medikamentös nicht beherrsch- bare Dysurie, Makrohämaturie mit Gerinnsel	transfusions- o. OP-bedürftige Blutung
	Harndrang	< 2x vermehrt o. nächtlich	> 2x vermehrt aber < 1/h	> 1/h, Katheder nötig	-
	Inkontinenz	Stress- Harninkontinenz	spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	-
	Ureterobstr.	unilat., ohne Therapie	bilateral, ohne Therapie	inkomplett bilateral, OP nötig	komplett bilateral
	vag. Obstr.	asymptomatisch, keine Therapie	leichte Beschwerden, elektive OP	starke Beschwer- den, elektive Intervention	-
	vag. Fistel	asymptomatisch, keine Therapie	Symptomatisch, Therapie nicht nötig	Schwere Symptome, elektive OP indiziert	lebensbedroh- lich, zügige Intervention
Haut		geringes Erythem, trockene Desquamation	mäßiges Erythem, feuchte Epitheliolyse, Ödem	starkes Erythem, konfluierende Epitheliolyse	tiefe Ulzera, Nekrose, Hämorrhagie
BB	Leukos¹	< 4 – 3	< 3 – 2	< 2 – 1	< 1
	Thrombos¹	< 100 – 75	< 75 – 50	< 50 – 25	< 25
	Hb²	< 11 – 10	< 10 – 8	< 8 – 6,5	< 6,5
	Kreatinin³	> 1 – 1,5	1,6 – 3	3,1 – 6	> 6

Tabelle 5a CTC akuter gastrointestinaler, urogenitaler, dermataler und hämatologischer Nebenwirkungen (auszugsweise). NA Nahrungsaufnahme; d Tag; h Stunde; o. oder; Ern. Ernährung; PEG Perkutane endoskopische Gastrotomie; vag. Vaginale; Obstr. Obstruktion; GI Gastrointestinal; UG urogenital; BB Blutbild; ¹ Einheit: $\times 10^9/l$; ² Einheit g/dl; ³ Vielfaches über dem Normwert

Grad	Vagina (Schleimhaut)	Harnblase	Rektum/ Kolon
Grad 1	Trockenheit, geringe Atrophie	Mikrohämaturie, geringe SH-Atrophie	Stuhlfrequenz <5/d, geringe Krämpfe
Grad 2	Teleangiektasien, reduzierte Sekretion	mäßige Pollakisurie, Teleangiektasien, zeitweilig Makrohämaturie	Krämpfe, Stuhlfrequenz >5/d, Scheimabgang, z.T. blutig
Grad 3	aufgehobene Sekretion, ausgeprägter Schmerz	Starke Pollakisurie, Dysurie, Petechien, Makrohämaturie, Blasenkapazität <150cm ³	Massive Stühle, Blutung, Darmobstruktion (OP Indikation)
Grad 4	Ulzeration, Nekrose	Nekrose, Perforation, Fistel, hämorrhag. Zystitis, Blasenkontraktur <100cm ³	Nekrose, Fistel, Perforation

Tabelle 5b RTOG/EORTC-Klassifikation chronischer Nebenwirkungen (auszugsweise). SH Schleimhaut; d Tag

3.7. Strahlentherapeutische Behandlung

3.7.1. Perkutane Bestrahlungsplanung

Vor der Bestrahlung fand eine individuelle Bestrahlungsplanung statt, bei der das Bestrahlungsvolumen durch Simulation und Verifikationsaufnahmen ermittelt wurde. An der Strahlentherapieambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg wurde dazu das computertomographische Bestrahlungsplanungssystem Somatom AR der Firma Siemens angewandt. Zur exakten Patientenlagerung sind an diesem System orthogonal zueinander verlaufende Laser angebracht, die als Orientierungshilfe dienen und die mit den Lasern des Simulationssystems und Linearbeschleunigers übereinstimmen. Aus den CT-Datensätzen wird ein 3-dimensionales Bild der Patientin errechnet, in dem mit dem TMS-Bestrahlungsplanungssystem der Firma MDS Nordion (Version 5.1 sowie den entsprechenden Vorgängerversionen) manuell die Zielvolumina und Risikostrukturen definiert wurden.

Die moderne Bestrahlungsplanung definiert drei Zielvolumina. Das Zielvolumen erster Ordnung umschreibt den Primärtumor samt Sicherheitsabstand von etwa zwei Zentimetern und wird zusätzlich meist brachytherapeutisch behandelt. Der Sicherheitsabstand soll zum einen den bildmorphologisch nicht sichtbaren Tumorbefall erfassen, zum anderen eine vollständige Zielvolumendeckung bei Lageinkongruenz etwa durch Positionsänderung des Patienten oder unterschiedliche Harnblasenfüllung gewährleisten. Das Zielvolumen zweiter Ordnung ist das perkutan bestrahlte Gebiet des Beckens einschließlich Uterus, Parametrien, oberer Vagina und pelviner Lymphknoten. Liegt ein paraaortaler Lymphknotenbefall vor, so wird das Zielvolumen dritter Ordnung definiert, welches ebenfalls perkutan bestrahlt wird.

Nach mehrfachen Optimierungszyklen errechnete das Programm einen Bestrahlungsplan, der an einem Simulator der Firma Oldelft nachgestellt wurde. Nach computergestützter Bestrahlungsplanung und Simulation wählte ein Facharzt in Zusammenarbeit mit einem qualifizierten Physiker den endgültigen Bestrahlungsplan aus.

3.7.2. Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Bestrahlung (Synonym: Teletherapie) wurde am Linearbeschleuniger Mevatron KD-2 oder seit Ende 2008 ARTISTE der Firma Siemens unter Zuhilfenahme von Multileaf-Kollimatoren durchgeführt. Bestrahlt wurde mit 18 MeV Photonenstrahlung in 4-Felder-Technik. Grundlegendes Regime ist eine Bestrahlung mit 50,4 Gy Gesamtdosis verteilt auf 28 Einzelbestrahlungen á 1,8 Gy an fünf Tagen pro Woche. Hinzu kam eine Boost-Bestrahlung auf das Zielvolumen erster Ordnung von 16 Gy Gesamtdosis verteilt auf acht mal 2 Gy Einzeldosis an. Dabei wurden immer der sichtbare Resttumor samt Sicherheitssaum – bei Beteiligung auch die Parametrien – eingeschlossen. Auffällige paraaortale Lymphknoten führten zur Ausweitung des Bestrahlungsvolumens mit Erfassung malignitätsverdächtiger Strukturen. Vom paraaortalen Befall waren insgesamt 18 Patientinnen betroffen. Davon entstammten neun Patientinnen dem brachytherapiert und weitere neun dem nicht brachytherapierten Kollektiv.

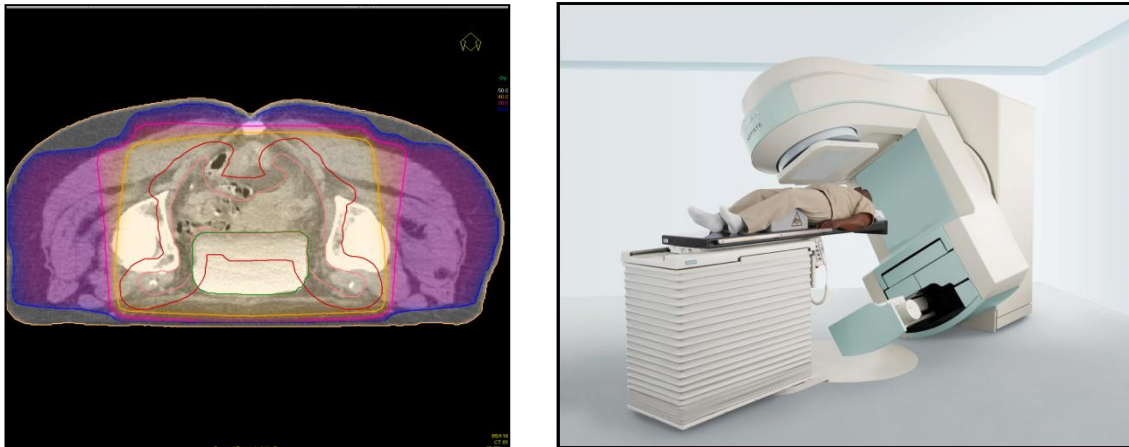


Abbildung 1 Darstellung der Isodosenverteilung bei der Teletherapie des Zervixkarzinoms (Pötter, medizinische Universität Wien) und Fotografie eines Linearbeschleunigers.

Der Bestrahlungszeitraum lag, je nach Bestrahlungsregime, zwischen 5,5 und 7 Wochen. Abgesehen von zwei Patientinnen wurde die perkutane Bestrahlung von allen Patientinnen ohne Unterbrechungen abgeschlossen. Eine Patientin des brachytherapeutischen Patientenkollektivs erhielt lediglich eine Gesamtdosis von 45 Gy perkutan, da die Tumorreduktion ein operatives Vorgehen zuließ. Eine Patientin der nicht brachytherapierten Gruppe verstarb unter der Therapie, sodass hier lediglich eine Gesamtdosis von 48,6 Gy erreicht wurde. Vier Patientinnen der nicht brachytherapierten und eine Patientin der brachytherapierten Gruppe wurden unter palliativem Ansatz bestrahlt. Eine Boost-Bestrahlung erhielten 78,6% der Patientinnen, 73% im brachytherapierten Kollektiv und 84,6% im nicht brachytherapierten (siehe Abbildung 2). Zur Therapieoptimierung wurde zwischen Initial- und Boost-Bestrahlung eine Computertomographie mit erneuter Bestrahlungsplanung durchgeführt.

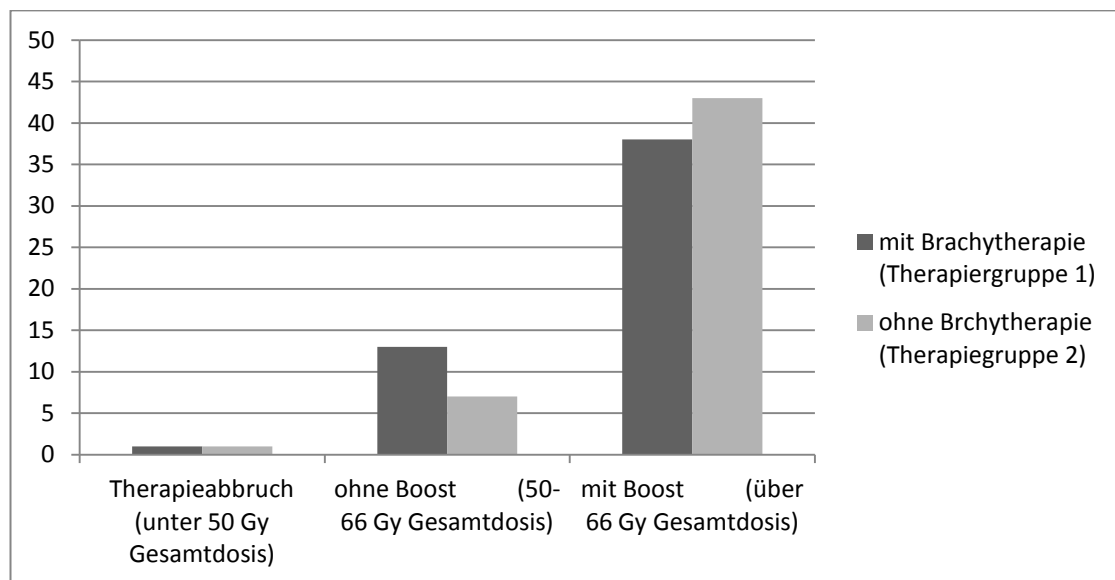


Abbildung 2 Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung innerhalb des Patientenkollektiv

3.7.3. Brachytherapeutische Bestrahlung

Mit Hilfe der Brachytherapie (Synonym: Kontakttherapie) kann unter größtmöglicher Schonung der umliegenden Organe eine hohe Strahlendosis im Zielvolumen erreicht werden. Es wurde mittels High-Dose-Rate (HDR) Bestrahlung einer Iridium-192 Quelle brachytherapiert. Beim einfachen Stift-Applikator liegt ein sogenannter Stift im Zervikalkanal, in den die Strahlenquelle geführt wird. Neuer sind Ring-Stift-Applikatoren. Hier wird zusätzlich um den Stift ein Ring in der Fornix vaginae platziert. Dieses System führt zu einer birnenförmigen Dosisverteilung, die den Uterus sowie die kranialen Anteile der Vagina erfasst und auf Höhe der Zervix seinen größten Durchmesser besitzt. Seit Ende 2008 wurde an neun Patientinnen die Brachytherapie mittels Vienna-Applikator durchgeführt. Diese kombinierte interstitielle-intrakavitäre Technik bedient sich eines Ring-Stift-Applikators und zusätzlich invasiven Nadeln, welche an die Tumorausdehnung angepasst werden können. Damit ergeben sich individuelle Bestrahlungsvolumen, welche den Tumor optimal erfassen und die Risikoorgane schonen. Die interstitiellen Applikatoren wurden von den Gynäkologen der Universitätsfrauenklinik Magdeburg eingesetzt.

Zur Bestrahlungsplanung wurde das Zielvolumen vor der Brachytherapie mittels konventionellem Röntgen oder CT bzw. MRT unter Berücksichtigung der primären Tumorausdehnung errechnet. Alle Patientinnen erhielten eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung. Dabei bezieht sich die Dosisangabe im Zielvolumen und den Risikoorganen auf den Referenzpunkt A, welcher sich 2 cm kranial der Mukosa der lateralen Fornix vaginae sowie 2 cm lateral des Uteruskanals befindet. Desweiteren wurden die A-Linie (2 cm lateral und parallel des Zervikalkanals) sowie der Punkt B (2 cm kranial der Mukosa und 5 cm lateral der Mittellinie) als Referenzmaße definiert.

Material und Methoden

niert. Alle mittels Vienna-Applikator brachytherapierten Patientinnen (n= 9) erhielten eine 3-D Bestrahlungsplanung mit Bildunterstützung.

Seit 2008 kommt das Computerprogramm Oncentra Brachy der Firma Nucletron zur Planung der Brachytherapie zum Einsatz. Bei allen zuvor brachytherapierten Patientinnen (38 von 52) wurde das Bestrahlungsplanungssystem Nucletron Plato Brachytherapy v14.3 verwendet.

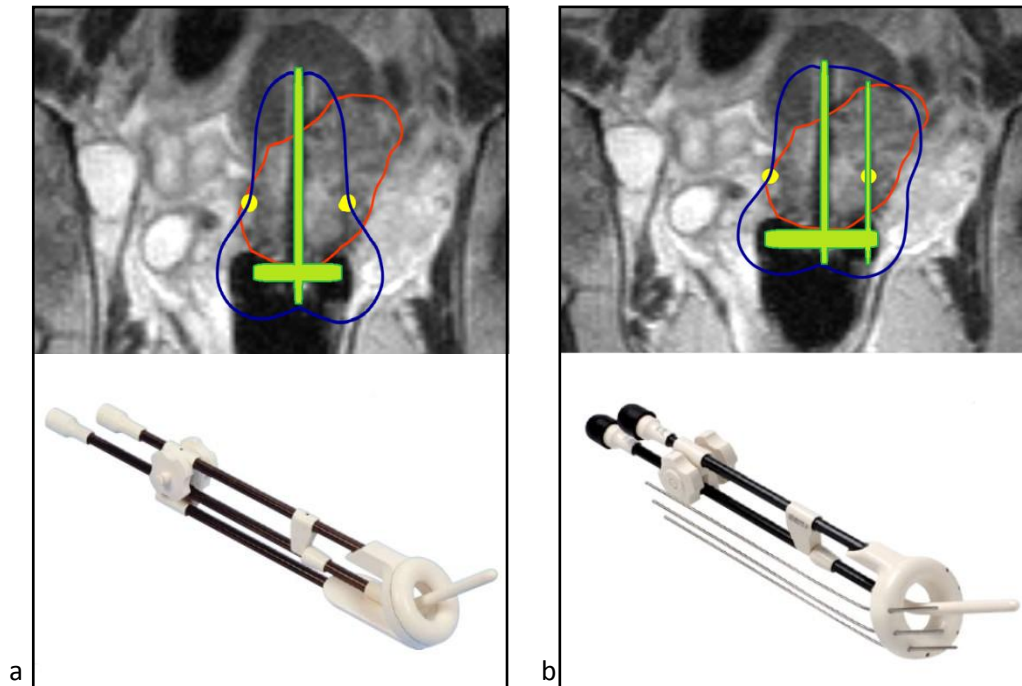


Abbildung 3 Darstellung des Hochdosisvolumens (blaue Form) eines Ring-Stift-Applikators (Abbildung 3a, grün) und eines Vienna-Applikators (Abbildung 3b, grün). Rot ist das Tumorzentrum dargestellt, in gelb sind die Referenzpunkte A dargestellt. Modifizierte CT-Darstellung nach Pötter (medizinische Universität Wien), sowie Abbildungen der Applikatoren der Firma Nucletron.

Eine brachytherapeutische Behandlung erhielten 52 der 103 Patientinnen, welche nach Abschluss der perkutanen Bestrahlung erfolgte. Eine notfallmäßige Brachytherapie, die bei insgesamt elf Patientinnen indiziert war, erfolgte zur Blutstillung des Zervixkarzinom.

Je nach Indikation oder perkutaner Vorbelastung lag die planmäßig brachytherapeutisch applizierte Gesamtdosis zwischen 7,5 Gy und 30 Gy. Diese wurde über einen Zeitraum von einer bis fünf Wochen appliziert.

Das Therapieregime der Brachytherapie hatte sich von 1999 bis 2010 gewandelt. Bis 2001 wurde an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg hauptsächlich eine perkutane Bestrahlung mit 50,4 Gy Gesamtdosis gefolgt von einer Brachytherapie mit 30 Gy á wöchentlicher 6 Gy Einzeldosis praktiziert. Von 2002 bis Anfang 2004 wurde, abgesehen von zwei notfallmäßigen Behandlungen, keine Brachytherapie durchgeführt. Erst ab Mitte 2004 etablierte sich das bis heute angewandte Regime der perkutanen Bestrahlung mit perkutanem Boost und der anschließenden Brachytherapie mit einer Dosis von 7,5 Gy bis 21 Gy. Somit lag die Gesamtdosis im brachytherapierten Patientenkollektiv bei 74 bis 87 Gy.

Material und Methoden

Die planmäßig brachytherapeutische Behandlung erfolgte nach Einschätzung eines Facharztes durch erneute computertomographische Kontrolle. Neben einem zu geringen Ansprechen bzw. einem Progress (n= 12) wurde aus folgenden Gründen von einer Brachytherapie abgesehen: Tumoreinbruch in Harnblase oder Rektum (n= 3), frustrane Sondierbarkeit des Zervikalkanals (n= 9), Ablehnung durch die Patientin (n= 2), adjuvantes operatives Vorgehen geplant (n= 10), palliativer Therapieansatz oder schlechter Allgemeinzustand (n= 4). Bei elf Patientinnen wurde kein Grund für den fehlenden Erhalt einer Brachytherapie genannt.

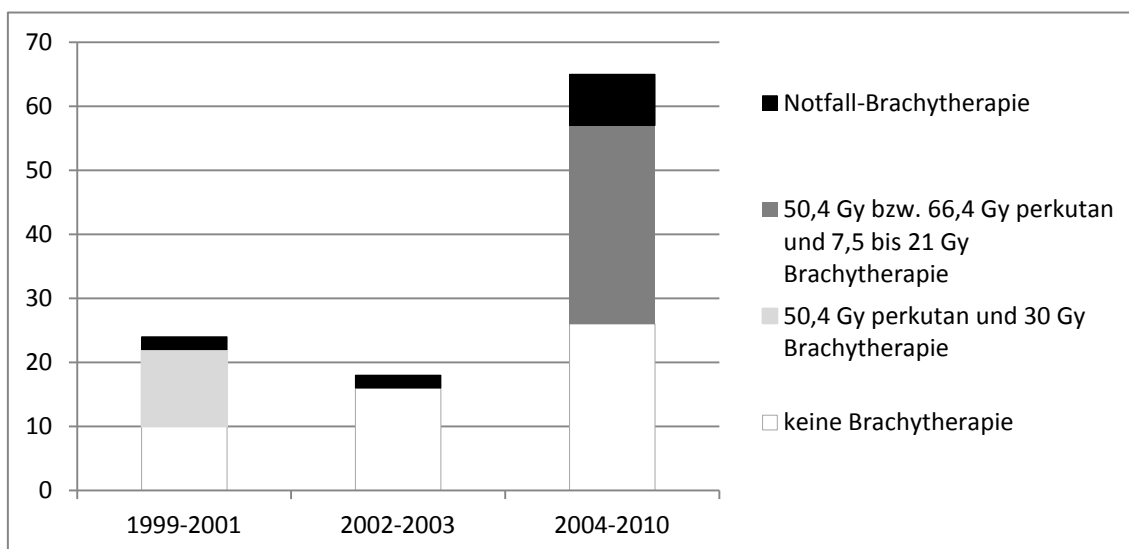


Abbildung 4 Brachytherapeutische Behandlung im Zeitverlauf. In den Jahren 1999 bis 2001 erfolgte eine perkutane Bestrahlung von 50,4 Gy und eine anschließenden Brachytherapie von 30 Gy. In den Jahren 2002 und 2003 wurde aus klinikinternen Gründen keine elektive Brachytherapie durchgeführt. Seit 2004 erfolgte wieder ein brachytherapeutisches Regime, das aufbauend auf 66,4 Gy perkutaner Radiatio, 7,5 bis 21 Gy umfasst.

3.7.4. Chemotherapeutische Behandlung

Abgesehen von 14 Frauen erhielten alle Patientinnen parallel zur Bestrahlung eine Chemotherapie. Bei diesen 14 nicht Chemotherapierten lagen Kontraindikationen vor. In acht Fällen waren eine Multimorbidität, in drei Fällen vorbelastete Nieren und in zwei Fällen der palliative Ansatz Grund für den Verzicht auf die Chemotherapie. Eine Patientin lehnte eine chemotherapeutische Behandlung ab. Die übrigen 89 Patientinnen erhielten die Chemotherapie parallel zur Bestrahlung unter stationären Bedingungen in der Universitätsfrauenklinik, der gynäkologischen Abteilung des Klinikums Magdeburg und des Klinikums St. Marienstift sowie der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg. Überwiegend wurde ein Therapieregime aus 5-Floururacil und Cisplatin über zwei Zyklen verabreicht. Ein weiteres Therapieschema mit Carboplatin plus Taxol entspricht dem der Zervix-Studie 2003 – 2004, welche an der Universitätsfrauenklinik durchgeführt wurde und an der 16 Patientinnen aus dem untersuchten Patientenkollektiv teilnahmen. Andere Patientinnen erhielten eine Monochemotherapie aus Carboplatin oder Cisplatin über zwei Zyklen. Ifosfamid plus Carboplatin erhielten zwei Patientinnen. Bei drei Patientinnen kam es unter der Chemotherapie zu starken Nebenwirkungen, die einen

Material und Methoden

Abbruch erforderlich machten. In einem Fall musste die Chemotherapie auf Grund mangelnder Compliance unterbrochen werden. In allen vier Fällen konnte die Chemotherapie nach Besserung des Allgemeinzustandes mit zum Teil veränderten Chemotherapeutika fortgesetzt werden.

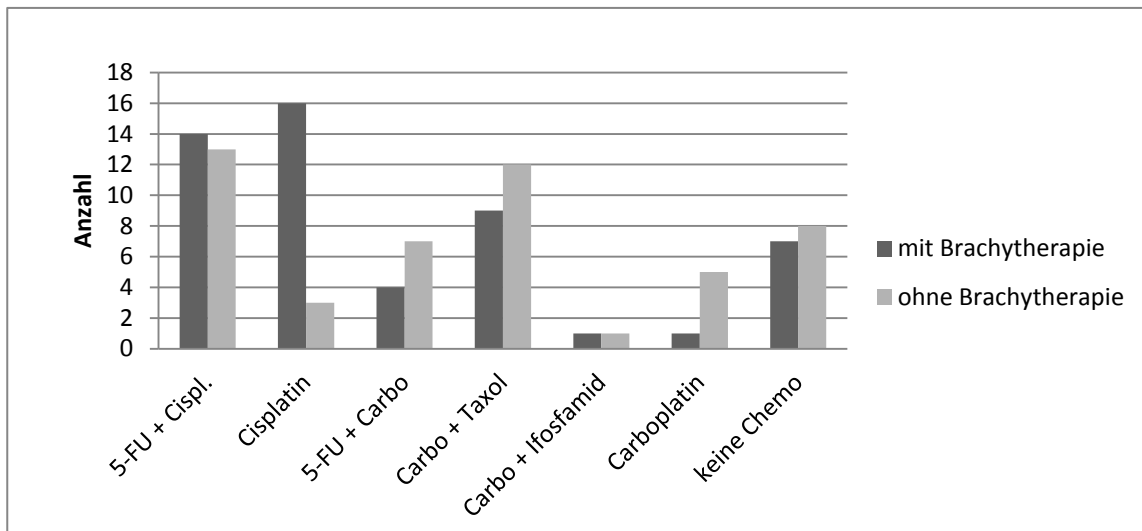


Abbildung 5 Chemotherapeutische Behandlung im Patientenkollektiv

3.7.5. Nachsorge

Die strahlentherapeutische Nachsorge erfolgte bis zum Abschluss der Therapie und möglicher behandlungsbedürftiger Nebenwirkungen in der strahlentherapeutischen Ambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg. Etwa sechs Monate nach Therapieabschluss erhielten die Patientinnen zur Remissionsbeurteilung eine CT-Aufnahme des Beckens. Daraus ergab sich eine Einschätzung, die komplette oder partielle Remission, fehlendes Therapieansprechen und Progress unterscheidet. Die Nachbehandlung erfolgte im Tumordispensaire der behandelten gynäkologischen Klinik durch zunächst engmaschige Kontrollen mit gynäkologischer Anamnese und Untersuchung. Hier wurden akute und chronische Therapienebenwirkungen erfasst und eine Kontrolle des Tumorgebietes sowie eines möglichen Rezidivs durchgeführt. Zur Verbesserung der Lebensqualität erfolgte gegebenenfalls eine psychologische Betreuung und sexualtherapeutische Beratung. Im weiteren Verlauf sind meist niedergelassene Gynäkologen in die Nachbehandlung einbezogen wurden. Bei Progressen, Rezidiven, sowie behandlungsbedürftigen Therapienebenwirkungen ist durch die Universitätsfrauenklinik Magdeburg eine schriftliche Mitteilung an die Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg erfolgt.

Die mittlere Nachbetrachtungszeit beträgt im Gesamtkollektiv 76,2 Monate (9 – 134 Monate), im brachytherapierten Kollektiv 71 Monate, im nicht brachytherapierten 82 Monate und bei den Notfall-brachytherapierten Patientinnen 66,9 Monate. Die Rekrutierung der Patientinnen in Zeitverlauf zeigt Abbildung 6.

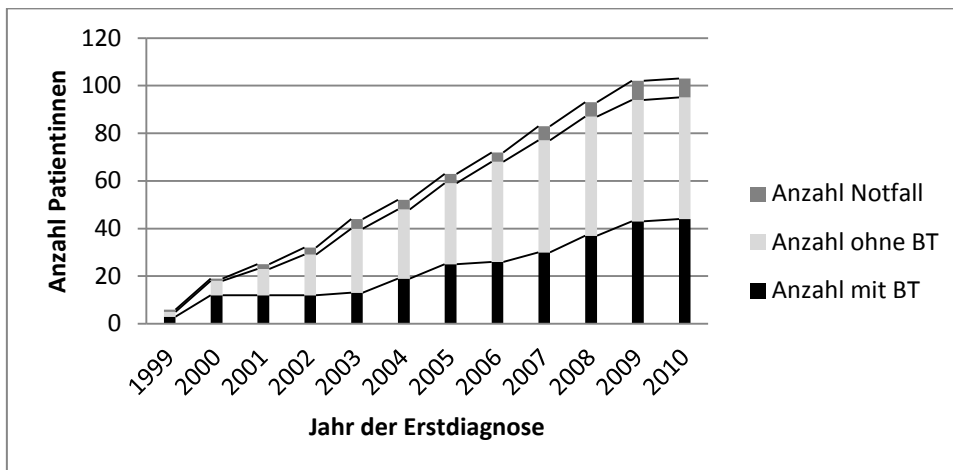


Abbildung 6 Zuwachs der Patientenzahl in den Jahren von 1999 bis 2010, der brachytherapierten, nicht brachytherapierten und Notfall-brachytherapierten Patientinnen.

3.8. Statistische Auswertung

Die retrospektiv gewonnenen Daten wurden mit MS-Excel 2007 erfasst, verwaltet und bearbeitet. Auch zur Erstellung von Grafiken und Tabellen ist dieses Programm zum Einsatz gekommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 21.0.

Zur beschreibenden Statistik kamen Kreuztabellen der dokumentierten Nebenwirkungen zum Einsatz. Die statistische Auswertung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Zur Beschreibung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven der Gruppe in zensierter und unzensierter Form erstellt und mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen. Desweiteren wurden für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben die 2-Jahres Überlebensraten mit Hilfe einer Vierfeldertafel-Analyse (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) durchgeführt. Bei allen statistischen Analysen wurde ein Signifikanzlevel von $<0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Erhoben wurden die Daten aus einem Patientenkollektiv von 103 Frauen mit einem primären Zervixkarzinom. Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose lag bei 56,5 Jahren (25,5 bis 88,6 Jahre). Der Median des Erkrankungsalters lag bei 54 Jahren.

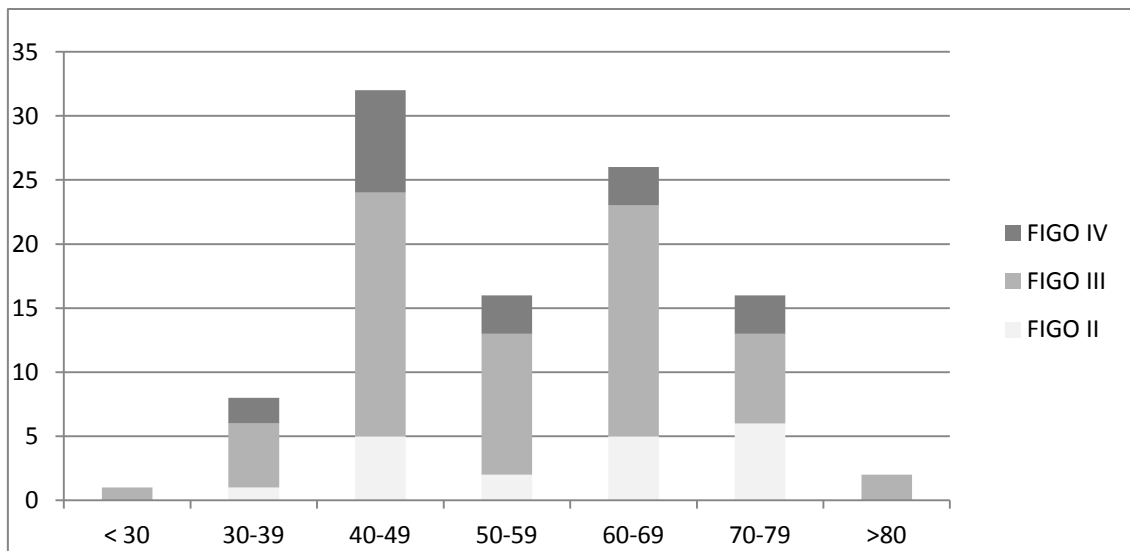


Abbildung 7 Altersverteilung im Kollektiv bei Erstdiagnose

Die Stadien nach FIGO waren im Kollektiv wie folgt verteilt: Das FIGO-Stadium II trat insgesamt in 19% (17,3% mit Brachytherapie vs. 19,6% ohne Brachytherapie), das FIGO-Stadium III in 63% (73,1% mit Brachytherapie vs. 51% ohne Brachytherapie) und das FIGO-Stadium IV in 18% (9,6% mit Brachytherapie vs. 28,6% ohne Brachytherapie) der Fälle auf. Bei zwei Patientinnen des nicht brachytherapierten Kollektivs war aus den vorliegenden Unterlagen das FIGO-Stadium nicht ersichtlich.

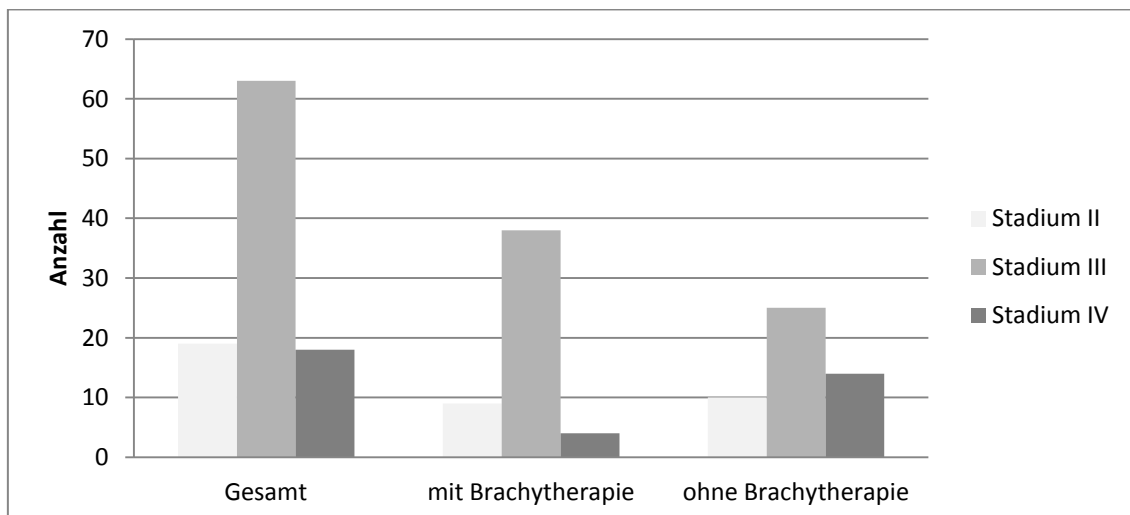


Abbildung 8 Stadienverteilung nach FIGO innerhalb des Patientenkollektivs

Patientenkollektiv

Die histologische Untersuchung der Zervixkarzinome erfolgte durch die Klinik für Pathologie des Universitätsklinikums Magdeburg. Diese diagnostizierte in 9,4% der Fälle ein Adenokarzinom und in 90,6% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom. Bei sieben Patientinnen wurde der histologische Typ nicht beschrieben. Die Differenzierung der Karzinome wurde in 3,2% (n= 3) der Fälle mit G1, in 67% (n= 69) mit G2 und in 29,8% (n= 31) mit G3 bewertet. Bei neun Patientinnen wurde kein Grading dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden bei einigen Patientinnen Metastasen diagnostiziert. Pelvine Lymphknotenmetastasen (N_x) traten bei 27,2% (n= 28) der Patientinnen auf. Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M_1) sind in 15,5% (n= 16) der Fälle, Lebermetastasen (M_1) in 3,9% (n= 4) der Fälle, Lungenmetastasen und Metastasen im Adnexgebiet (M_1) in jeweils 2,9% (n= 3) der Fälle aufgetreten. Bei je einem Fall (1%) wurden ossäre sowie zerebrale Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beschrieben (Abbildung 9).

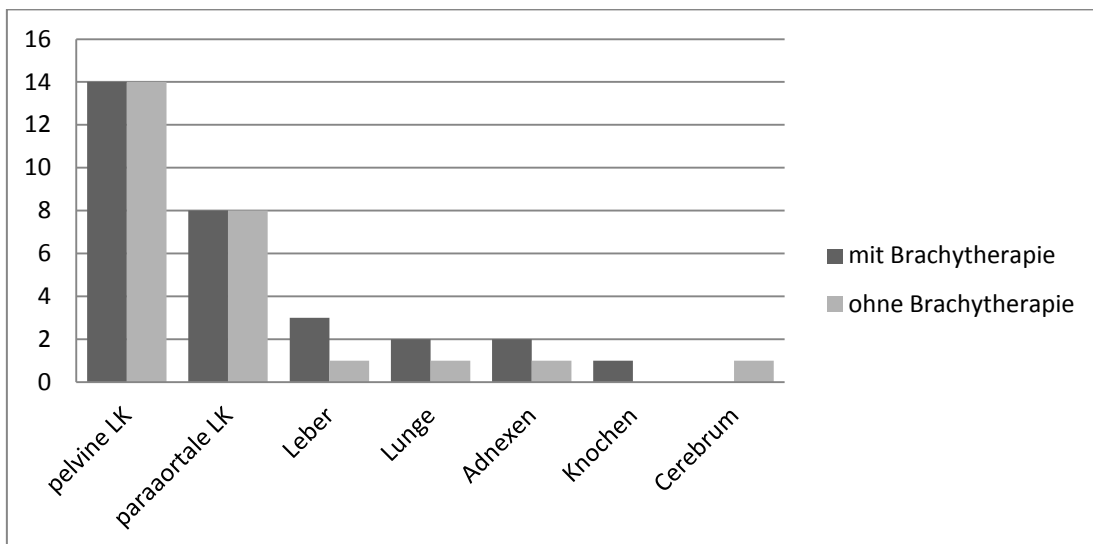


Abbildung 9 Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose; LK Lymphknoten

Im Verlauf traten im Kollektiv weitere Metastasen auf. In 3,9% (n= 4) der Fälle sind pelvine, in 5,8% (n= 6) der Fälle paraaortale und in einem Fall supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen vorgekommen. Desweiteren haben neun Patientinnen pulmonale (8,7%), je sechs Patientinnen (5,8%) hepatische und ossäre sowie fünf Patientinnen (4,9%) peritoneale Metastasen entwickelt. In je einem Fall (1%) wurden ovarielle, dermale, pleurale, pankreatische, iliale sowie zerebrale Metastasen dokumentiert (Abbildung 10).

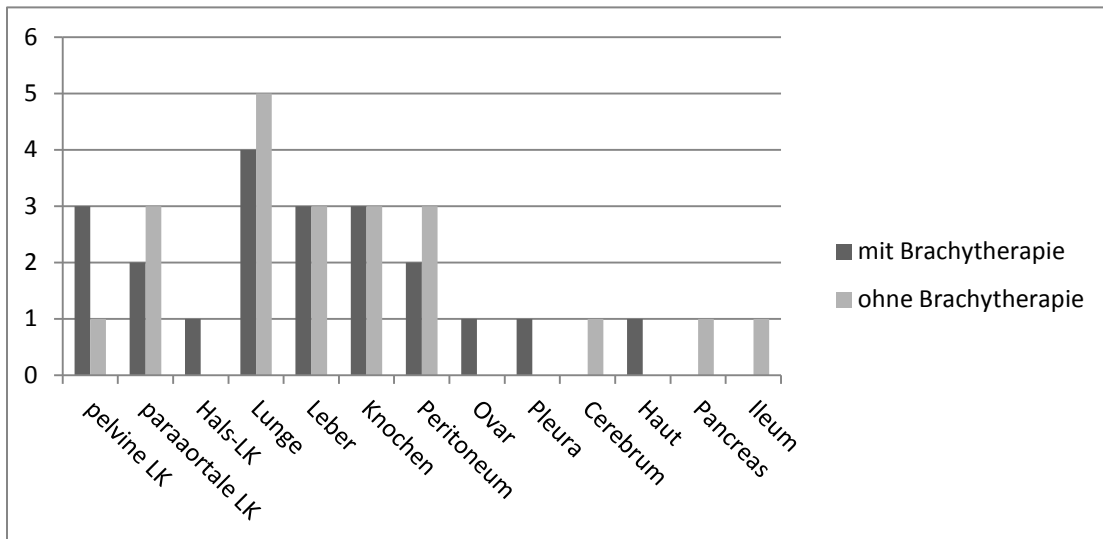


Abbildung 10 Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen des Kollektivs im Krankheitsverlauf; LK= Lymphknoten

4.2. Therapie und Therapieansprechen

Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn lag bei durchschnittlich 1,2 Monaten, wobei diese Zeit zur prätherapeutischen Diagnostik und zur Bestrahlungsplanung benötigt wurde. Die Bestrahlungszeit, die durchschnittlich bei 6,8 Wochen lag, umfasste die perkutane Bestrahlung einschließlich Boost. Wurde die brachytherapeutische Bestrahlung mit eingerechnet, verlängerte sich der gesamte Bestrahlungszeitraum auf durchschnittlich elf Wochen.

Im untersuchten Patientenkollektiv trat bezüglich des Ansprechens auf die Therapie in insgesamt 36,9% der Fälle (n= 38) eine Komplettremission, in 37,9% der Fälle (n= 39) eine Partialremission, in 7,8% der Fälle (n= 8) ein konstanter Zustand und in 17,4% der Fälle (n= 18) eine Progression auf. Ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen war nicht zu erheben.

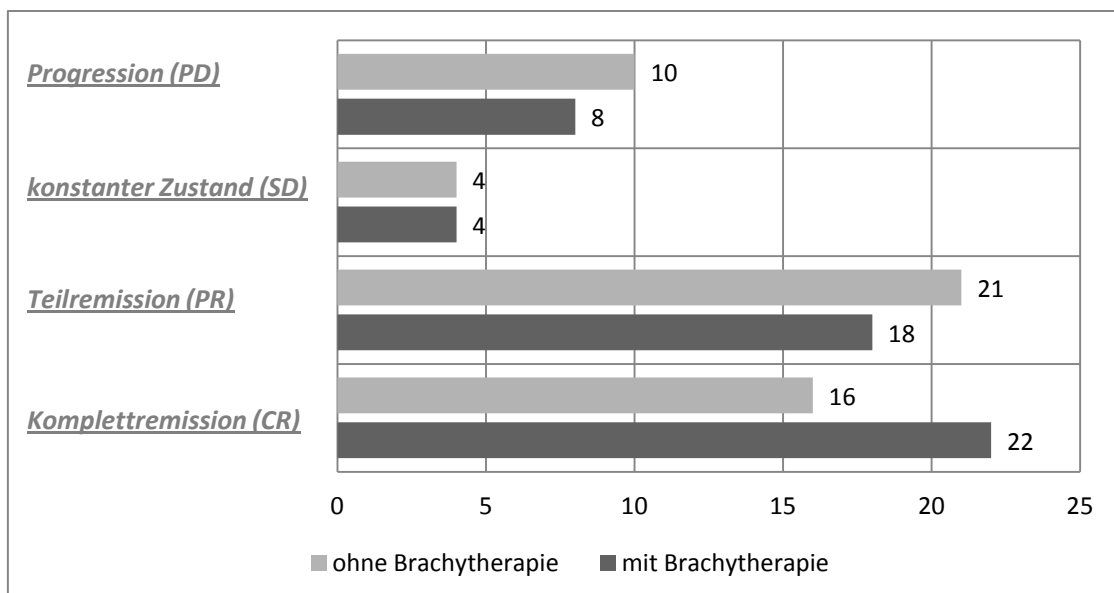


Abbildung 11 Therapieansprechen im Patientenkollektiv etwa sechs Monate nach Abschluss der Strahlentherapie

4.3. Gesamtüberleben

Zum Endpunkt der Betrachtung am 01. Februar 2011 lebten insgesamt noch 40 der 103 Patientinnen (38,8%), 63 Patientinnen verstarben (61,2%). Die 2-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv lag bei 51,4%, das mittlere Gesamtüberleben bei 56,7 Monaten (4,7 Jahre).

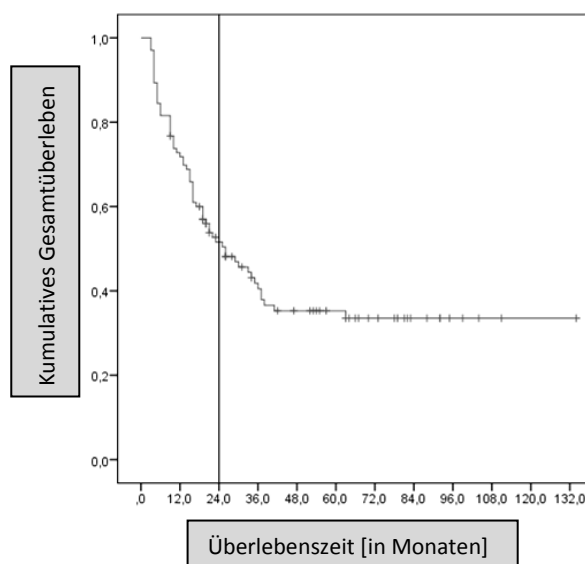


Abbildung 12 zensiertes Gesamtüberleben des gesamten Kollektivs der 103 Patientinnen

4.3.1. Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)

Bei diesem Vergleich wurden die 44 brachytherapierten Patientinnen den 51 nicht brachytherapierten gegenüber gestellt. In Gruppe 1 lebten 41% der Patientinnen zum Endpunkt der Betrachtung verglichen mit 39% der Gruppe 2. Analysiert wurde zudem das Gesamtüberleben der Gruppen 1 und 2 im Hinblick auf Unterschiede der einzelnen Tumorstadien. Die Verteilung der FIGO-Stadien und die Mortalitätsraten gibt Tabelle 6 wieder.

	mit Brachytherapie (Gruppe 1)			ohne Brachytherapie (Gruppe 2)		
	Anzahl	Anteil (%)	Mortalität (%)	Anzahl	Anteil (%)	Mortalität (%)
Gesamtanzahl	44	46,3	59	51	53,7	61
Tumorstadium						
FIGO II	7	15,9	42,9	10	19,6	70
FIGO III	32	72,7	56,2	25	49	52
FIGO IV	5	11,4	100	14	27,5	71,4
fehlend	0	0		2	3,9	50
Lebensstatus						
lebt	18	40,9		20	39,2	
tot	26	59,1		31	60,7	

Tabelle 6 Häufigkeiten der Gruppe 1 und 2 in Bezug auf Tumorstadium und Lebensstatus

Gesamtüberleben

Die Kaplan – Meier – Analysen zeigen keinen Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben in beiden Gruppen ($p= 0,834$). Auch die Analysen der einzelnen FIGO-Stadien zeigt keinen signifikanten Unterschied (FIGO II $p= 0,406$; FIGO III $p= 0,525$; FIGO IV $p= 0,380$). Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate war im brachytherapierten und nicht brachytherapierten Kollektiv annähernd gleich (53%).

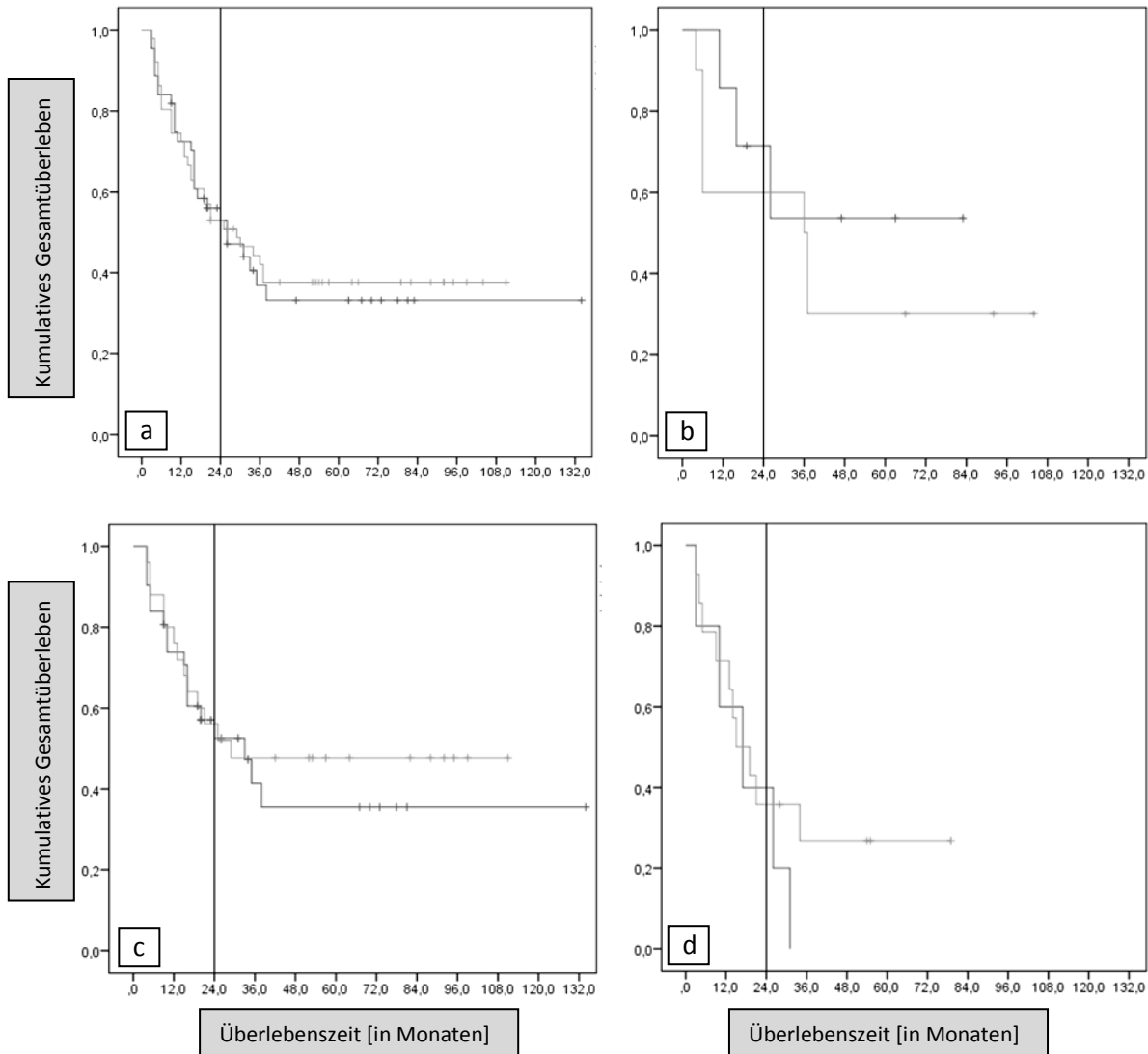


Abbildung 13 zensiertes Gesamtüberleben der Gruppe 1 (mit BT, dunkle Kurve) vs. Gruppe 2 (ohne BT, helle Kurve) im a) gesamten Kollektiv, b) FIGO-Stadium II, c) FIGO-Stadium III und d) FIGO-Stadium IV

4.3.2. Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)

Die tabellarische Auflistung zeigt ein Überwiegen ab 2004 brachytherapierten Patientinnen (32 vs. 12 in Gruppe 8). Die Stadienverteilung gibt Tabelle 7 wieder. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich in beiden Gruppen. Hier sind zum Betrachtungszeitpunkt 46,9% der Patientinnen in Gruppe 7 und 91,7% in Gruppe 8 verstorben. Die statistische Analyse ergab ein mittleres Überleben der ab 2004 brachytherapierten Gruppe 7 von 47,2 Monaten (3,9 Jahre) und der vor 2002 brachytherapierten Gruppe 8 von 26,8 Monaten (2,2 Jahre).

		Brachytherapie ab 2004 (Gruppe 7)		Brachytherapie bis 2001 (Gruppe 8)	
		Anzahl	prozentualer Anteil	Anzahl	prozentualer Anteil
Gesamtanzahl		32	72,7	12	27,3
Tumorstadium	FIGO II	6	18,75	1	8,3
	FIGO III	24	75	8	66,7
	FIGO IV	2	6,25	3	25
Lebensstatus	lebt	17	53,1	1	8,3
	verstorben	15	46,9	11	91,7

Tabelle 7 Tabellarische Auflistung der Gruppen 7 und 8 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan – Meier – Analyse zeigt ein signifikant besseres Gesamtüberleben der ab 2004 brachytherapierten Gruppe 7 ($p= 0,019$). Bereits das 2-Jahres Gesamtüberlebens zeigt einen nicht signifikanten Vorteil der ab 2004 brachytherapierten Patientinnen ($p= 0,084$). Die 2-Jahres-Überlebensraten liegen bei 60,6% für die Gruppe 7 und bei 33,3% für die Gruppe 8.

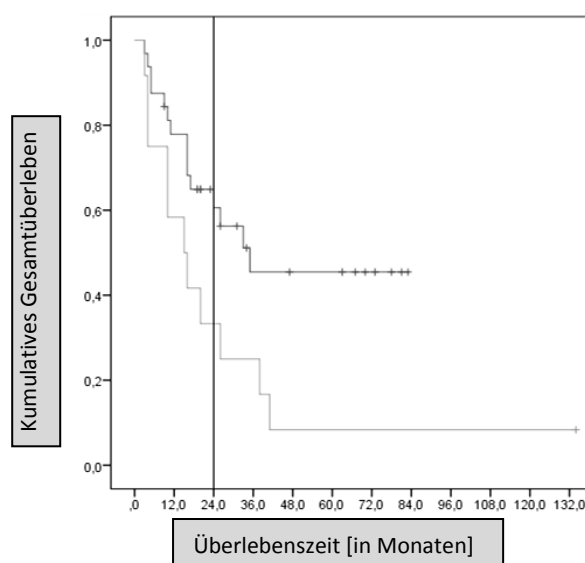


Abbildung 14 zensiertes kumulatives Gesamtüberleben der ab 2004 brachytherapierten (Gruppe 7; dunkle Kurve) und vor 2002 brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 8, helle Kurve)

4.3.3. Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Regime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)

Beim Vergleich des ab 2004 brachytherapierten mit dem nicht brachytherapierten Kollektiv überwiegen die allein teletherapierten Patientinnen ($n= 51$ in Gruppe 2 vs. $n= 32$ in Gruppe 7). Die Verteilung der FIGO-Stadien ist in Tabelle 8 zu sehen. In Gruppe 7 überlebte ein höherer Anteil als in Gruppe 2 (53,1% vs. 39,2%). Die statistische Analyse errechnete ein mittleres Überleben der ab 2004 Brachytherapierten von 47,2 Monaten (3,9 Jahre) und der nicht Brachytherapierten von 51,7 Monaten (4,3 Jahre).

Gesamtüberleben

	Brachytherapie ab 2004 (Vergleichsgruppe 7)			ohne Brachytherapie (Vergleichsgruppe 2)		
	Anzahl	prozentua ler Anteil	Mortali- tät (%)	Anzahl	prozentua ler Anteil	Mortali- tät (%)
Gesamtanzahl	32	38,6	47	51	61,4	61
Tumorstadium						
FIGO II	6	18,75	33,3	10	19,6	70
FIGO III	24	75	45,8	25	49	56
FIGO IV	2	6,25	100	14	27,5	78,6
fehlend	0	0		2	3,9	50
Lebensstatus						
lebt	17	53,1		20	39,2	
verstorben	15	46,9		31	60,8	

Tabelle 8 Tabellarische Auflistung der Gruppen 7 und 2 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens zeigen keinen Überlebensvorteil der ab 2004 brachytherapierten Patientinnen ($p=0,442$). In den Kaplan-Meier-Analysen der einzelnen FIGO-Stadien spiegelt sich der in Tabelle 8 dargestellte Trend wieder. Es findet sich in keiner Analyse eine Signifikanz (FIGO II $p=0,251$; FIGO III $p=0,944$; FIGO IV $p=0,843$). Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt in Gruppe 7 bei 60,6% verglichen mit 52,9% in Gruppe 2 ($p=0,304$).

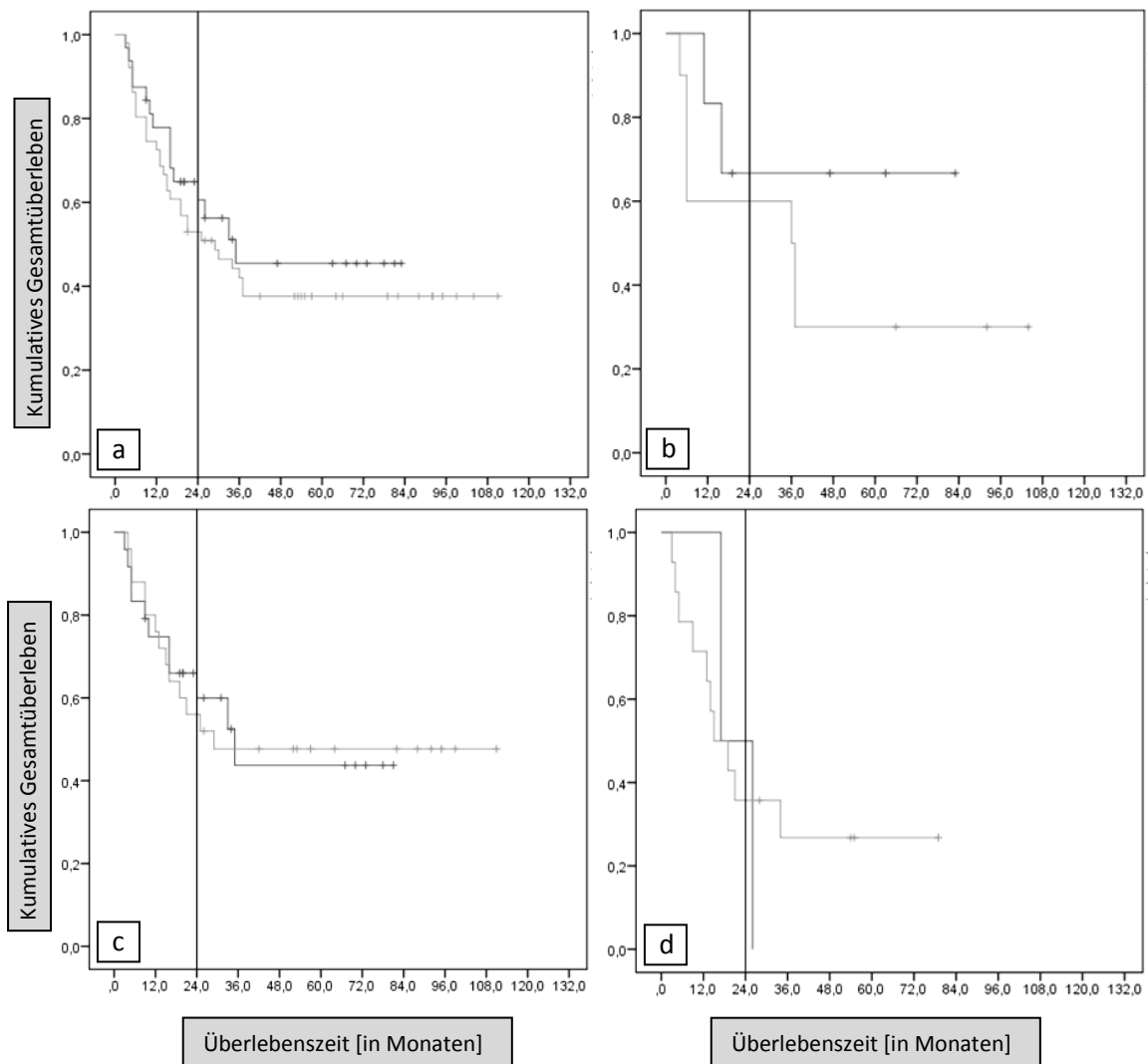


Abbildung 15 zensiertes Gesamtüberleben der Gruppe 7 (BT ab 2004, dunkle Kurve) vs. Gruppe 2 (ohne BT, helle Kurve) im a) gesamten Patientenkollektiv, b) FIGO-Stadium II, c) FIGO-Stadium III und d) FIGO-Stadium IV

Gesamtüberleben

4.3.4. Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)

Bei diesem Vergleich überwiegen die planmäßig brachytherapierten Patientinnen (44 vs. acht in Gruppe 3). Die Häufigkeit der Tumorstadien zeigt Tabelle 9. Zum Endpunkt der Betrachtung sind 59,1% der Patientinnen in Gruppe 1 und 75% in Gruppe 3 verstorben. Die statistische Analyse errechnete ein mittleres Überleben der planmäßig brachytherapierten Gruppe 1 von 56 Monaten (4,7 Jahre) und der notfallmäßig brachytherapierten Gruppe 3 von 28,2 Monaten (2,4 Jahre).

		planmäßige Brachytherapie (Gruppe 1)		Notfallafterloading (Gruppe 3)	
		Anzahl	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozentualer Anteil
Gesamtanzahl		44	84,6	8	15,4
Tumorstadium	FIGO II	7	15,9	2	25
	FIGO III	32	72,7	5	62,5
	FIGO IV	5	11,4	1	12,5
Lebensstatus	lebt	18	40,9	2	25
	verstorben	26	59,1	6	75

Tabelle 9 Tabellarische Auflistung der Gruppen 1 und 3 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan – Meier – Analyse zeigt einen Trend zum besseren Gesamtüberleben der planmäßig brachytherapierten Patientinnen. Ein signifikanter Überlebensvorteils lässt sich nicht nachweisen ($p= 0,245$). Auch in der Analyse des 2-Jahres-Gesamtüberlebens ist keine Signifikanz zu verzeichnen ($p= 0,442$). Die 2-Jahres-Überlebensraten liegen bei 53% in der Gruppe 1 und 31,3% in der Gruppe 3.

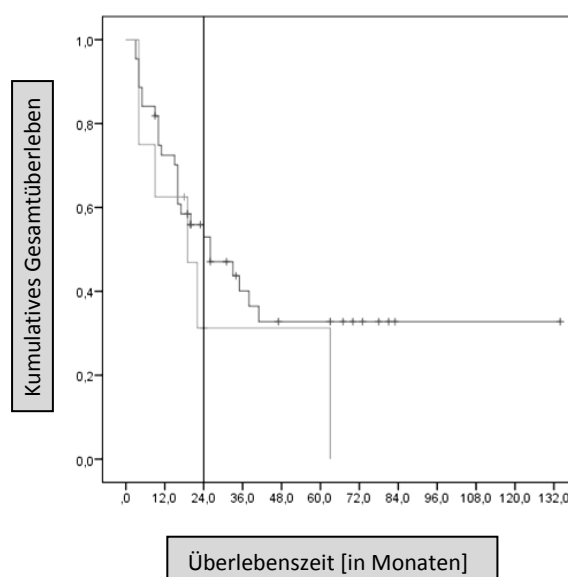


Abbildung 16 zensiertes Gesamtüberleben im Vergleich der planmäßig (Gruppe 1; dunkle Kurve) und notfallmäßig brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 3; helle Kurve)

Gesamtüberleben

4.3.5. Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellem (Ring-)Stift-Applikator (Gruppe 5 vs. 6)

Die Patientinnen mit konventionellem intrakavitärem (Ring-) Stift Applikator überwiegen bei diesem Vergleich (35 in Gruppe 6 vs. neun in Gruppe 5). Die Häufigkeiten der Tumorstadien zeigt Tabelle 10. Zum Betrachtungszeitpunkt sind 22,2% der Patientinnen in Gruppe 5 und 68,6% in Gruppe 6 verstorben. Die statistische Analyse zeigte ein mittleres Überleben von 23,2 Monaten (2 Jahre) der mit dem Vienna-Applikator brachytherapierten Gruppe 5 und von 51,6 Monaten (4,3 Jahre) der konventionell brachytherapierten Gruppe 6.

		mit Vienna-Applikator (Gruppe 5)		ohne Vienna-Applikator (Gruppe 6)	
		Anzahl	prozentualer Anteil	Anzahl	prozentualer Anteil
Gesamtanzahl		9	20,5	35	79,5
Tumorstadium	FIGO II	1	11,1	6	17,1
	FIGO III	8	88,9	24	68,6
	FIGO IV	0	0	5	14,3
Lebensstatus	Lebt	7	77,8	11	31,4
	verstorben	2	22,2	24	68,6

Tabelle 10 Tabellarische Auflistung der Gruppen 5 und 6 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt eine Überschneidung der Kurven. Innerhalb der ersten 24 Monate ist das Überleben der mit dem Vienna-Applikator behandelten Gruppe 5 vorteilhaft. Dieser Vorteil ist nicht signifikant. Es zeigt sich jedoch eine positive Tendenz für die mit dem Vienna-Applikator therapierten Patientinnen ($p= 0,181$). Bei Betrachtung des 2-Jahres-Gesamtüberlebens zeigte sich ebenfalls ein nicht signifikanter Überlebensvorteil des mit Vienna-Applikator brachytherapierten Patientenkollektivs ($p= 0,086$). Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt hier bei 88,9% in der Gruppe 5 und bei 48,6% in der Gruppe 6.

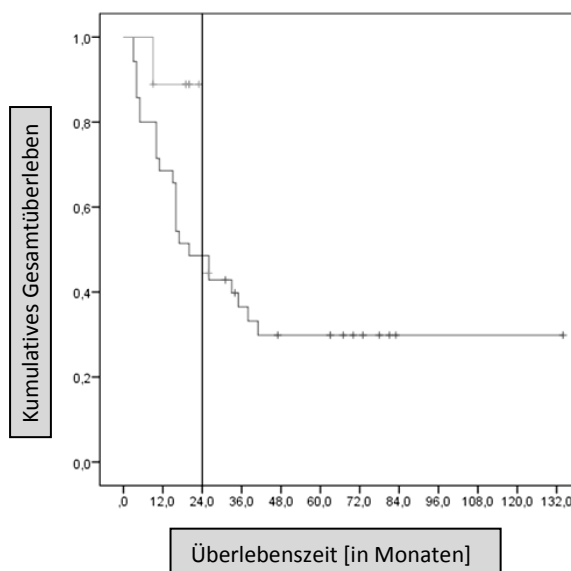


Abbildung 17 zensiertes kumulatives Gesamtüberleben im Vergleich der mit dem Vienna- Applikator brachytherapierten (Gruppe 5) und konventionell brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 6).

Gesamtüberleben

4.3.6. Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)

Insgesamt erhielten 89 Patientinnen eine Radiochemotherapie und 14 Patientinnen eine alleinige Strahlentherapie. Die Verteilung der FIGO-Stadien ist in Tabelle 11 dargestellt. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben sind im nicht chemotherapierten Kollektiv 78,6% der Patientinnen verstorben und im chemotherapierten 58,4%. Das mittlere Überleben der radiochemotherapierten Gruppe 9 beträgt 60 Monaten (5 Jahre) und der nicht chemotherapierten Gruppe 34,5 Monaten (2,9 Jahre).

	mit Chemotherapie (Gruppe 9)		ohne Chemotherapie (Gruppe 10)	
	Anzahl	Prozentualer Anteil (%)	Anzahl	Prozentualer Anteil (%)
Gesamtanzahl	89	86,4	14	13,6
Tumorstadium				
FIGO II	14	15,7	5	35,7
FIGO III	57	64,1	5	35,7
FIGO IV	17	19,1	3	21,4
fehlend	1	1,1	1	7,2
Lebensstatus				
lebt	37	41,6	3	21,4
verstorben	52	58,4	11	78,6

Tabelle 11 Tabellarische Auflistung der Gruppen 9 und 10 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan – Meier – Analyse zeigt ein besseres Gesamtüberleben der radiochemotherapierten Patientinnen. Jedoch lässt sich keine Signifikanz des Überlebensvorteils sichern ($p= 0,189$). In der Analyse des 2-Jahres-Gesamtüberlebens konnte dieser Trend nicht bestätigt werden ($p= 0,489$). Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt hier im radiochemotherapierten Kollektiv bei 53% und bei 42% im allein radiotherapeutisch behandelten Kollektiv. Die 3- bzw. 6-Jahres Gesamtüberlebensraten liegen im radiochemotherapierten und allein radiotherapierten Kollektiv bei 43% und 25% ($p= 0,250$) bzw. 37% und 16,7% ($p= 0,151$).

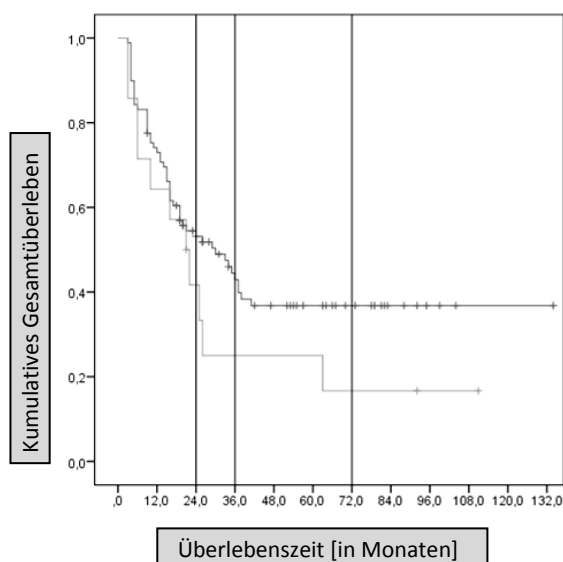


Abbildung 18 zensierte Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Gesamtüberlebens der Gruppen 9 (mit Chemotherapie; dunkle Kurve) und 10 (ohne Chemotherapie; helle Kurve)

4.3.7. Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiotherapie (Gruppe 1* vs. Gruppe 4)

Zweiundvierzig Patientinnen erhielten eine Brachytherapie ohne zusätzliche operative Intervention. Neun Patientinnen erhielten an Stelle einer Brachytherapie nach Abschluss der perkutanen Radiatio eine Operation nach Wertheim-Meigs. Die Verteilung der FIGO-Stadien zeigt Tabelle 12. Im Hinblick auf den Lebensstatus sind im brachytherapierten Patientenkollektiv 57,1% der Patientinnen verstorben, im neoadjuvant radiotherapierten Kollektiv 33,3%. Die statistische Analyse errechnete ein mittleres Überleben der brachytherapierten Gruppe 1* von 30 Monaten (2,5 Jahre) und der operierten Gruppe 4 von 66 Monaten (5,5 Jahre).

		mit Brachytherapie (Gruppe 1*)		mit Operation (Gruppe 4)	
		Anzahl	prozentualer Anteil	Anzahl	prozentualer Anteil
Gesamtanzahl		42	82,3	9	17,7
Tumorstadium	FIGO II	7	16,7	2	22,2
	FIGO III	31	73,8	6	66,7
	FIGO IV	4	9,5	1	11,1
Lebensstatus	lebt	18	42,9	6	66,7
	verstorben	24	57,1	3	33,3

Tabelle 12 Tabellarische Auflistung der Gruppen 1* und 4 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus

Die Kaplan – Meier – Analyse zeigt einen Trend zum besseren Gesamtüberleben der neoadjuvant bestrahlten und operierten Patientinnen. Ein signifikant besseres Überleben kann für dieses Kollektiv jedoch nicht bestätigt werden ($p= 0,097$). Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt im brachytherapierten Kollektiv bei 53,1% und im operierten Kollektiv bei 77,8% ($p= 0,163$).

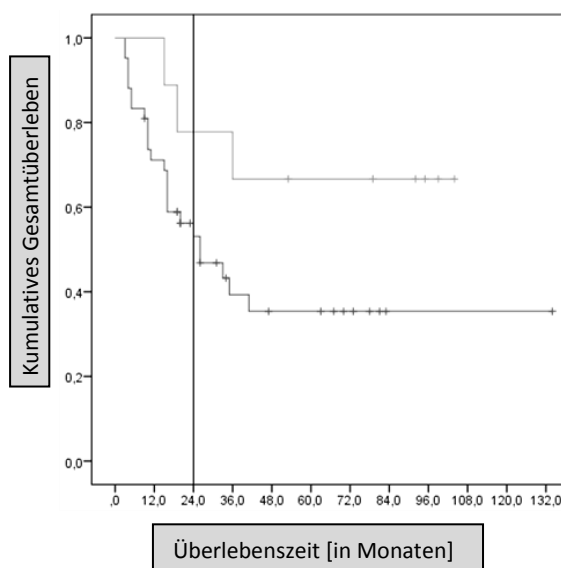


Abbildung 19 zensierte Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Gesamtüberlebens der Gruppen 1* (mit Brachytherapie; dunkle Kurve) und 4 (mit neoadjuvanter perkutane Radiatio; helle Kurve)

4.4. Lokalrezidive

Insgesamt kam es bei 31 Patientinnen zu einem Lokalrezidiv. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 8,7 Monate (unzensierte Betrachtung). Die mittlere Überlebenszeit nach Rezidivdiagnose lag bei 13,8 Monaten.

4.4.1. Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)

Sechszwanzig der 95 Patientinnen (27,4%) erlitten ein Lokalrezidiv. Davon sechs Patientinnen (13,6 %) der brachytherapierten Gruppe 1 und 20 Patientinnen (39,2%) der Gruppe 2. Ein therapierefraktionärer Progress wurde bei insgesamt 15 Patientinnen (14,6%) diagnostiziert, davon jeweils fünf (83,3% der brachytherapierten Patientinnen mit Lokalrezidiv) aus Gruppe 1 und zehn Patientinnen (50% der nicht brachytherapierten Patientinnen mit Lokalrezidiv) aus Gruppe 2. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag bei 91,8 Monaten (114 Monate in Gruppe 1 vs. 64 Monate in Gruppe 2). Die Kaplan-Meier-Analyse des zensierten rezidivfreien Überlebens zeigt einen signifikanten Vorteil in Hinblick auf das Lokalrezidivverhalten im brachytherapierten Kollektiv ($p= 0,012$; Abbildung 20-A). Die Rate der 2-Jahres-Lokalrezidivfreiheit beträgt 84,3% in der brachytherapierten und 58,9% in der nicht brachytherapierten Gruppe und zeigt einen signifikanten Unterschied ($p= 0,009$).

4.4.2. Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)

Es erlitten fünf der ab 2004 brachytherapierten Patientinnen (15,6%) und eine der vor 2002 brachytherapierten Patientinnen (8,33%) ein Lokalrezidiv. 83,3% ($n= 5$) der Lokalrezidive waren therapierefraktäre Progresse. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 7 bei 69,7 Monaten (5,8 Jahre) und bei 123,1 Monaten (10,3 Jahre) in Gruppe 8. Die Kaplan-Meier-Analyse des zensierten rezidivfreien Überlebens zeigt keinen relevanten Unterschied in Bezug auf das Lokalrezidivverhalten beider Gruppen ($p= 0,663$; Abbildung 20-B). Ähnliches zeigen die Raten der 2-Jahres-Lokalrezidivfreiheit mit 82,4% in Gruppe 7 bzw. 91,7% in Gruppe 8 ($p= 0,530$).

4.4.3. Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Regime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)

Bei fünf der ab 2004 brachytherapierten (15,6%) und bei 20 der nicht brachytherapierten (39,2%) Patientinnen trat ein Lokalrezidiv auf. Vierzehn Lokalrezidive waren therapierefraktäre Progresse, davon vier in Gruppe 7 und zehn in Gruppe 2. Die mittlere rezidivfreie Zeit für die zensierte Betrachtung betrug in Gruppe 7 69,7 Monate (5,8 Jahre) und 64 Monate (5,4 Jahre) in Gruppe 2. Die Kaplan-Meier-Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für die ab 2004 brachytherapierte Gruppe 7

Lokalrezidive

($p=0,032$; Abbildung 20-C). Dies wird bereits in der 2-Jahres-Lokalrezidivfreiheit belegt ($p=0,034$). In Gruppe 7 überlebten 82,7% und in Gruppe 2 55,9% der Patientinnen 2 Jahre lokalrezidivfrei.

4.4.4. Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)

Es erlitten sechs der planmäßig brachytherapierten (13,6%) und fünf der notfallbrachytherapierten (62,5%) Patientinnen ein Lokalrezidiv. Sieben der Lokalrezidive waren therapierefraktäre Progresse, davon sechs in Gruppe 1 und einer in Gruppe 3. Die mittlere rezidivfreie Zeit für die zensierte Betrachtung lag in Gruppe 1 bei 114 Monaten (9,5 Jahre) und bei 13,4 Monaten (1,1 Jahre) in Gruppe 3. Die Kaplan-Meier-Analyse des zensierten rezidivfreien Überlebens zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil in Bezug auf das Lokalrezidivverhalten für die planmäßig brachytherapierte Gruppe 1 ($p=0,001$; Abbildung 20-D). Dies veranschaulicht bereits die Analyse der 2-Jahres-Rezidivfreiheit mit Raten von 84,3% in Gruppe 1 und 29,2% in Gruppe 3 ($p=0,002$).

4.4.5. Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellem (Ring-) Stift-Applikator (Gruppe 5 vs. 6)

In der mit Vienna-Applikator brachytherapierten Gruppe traten zwei (22,2%) und in der konventionell brachytherapierten Gruppe vier (11,4%) Lokalrezidive auf. Fünf der Lokalrezidive waren therapierefraktäre Progresse, davon einer in Gruppe 5 und vier in Gruppe 6. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 5 bei 19,5 Monaten (1,6 Jahre) und bei 117,8 Monaten (9,8 Jahre) in Gruppe 6. Die Kaplan-Meier-Analyse des zensierten rezidivfreien Überlebens stellt ähnliche Kurven bezüglich der Lokalrezidive beider Gruppen dar ($p=0,494$; Abbildung 20-E). Auch in der Analyse der 2-Jahres-Rezidivfreiheit sind die Raten mit 74,1% in Gruppe 5 und 87,4% in Gruppe 6 ohne signifikanten Unterschied ($p=0,400$).

4.4.6. Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)

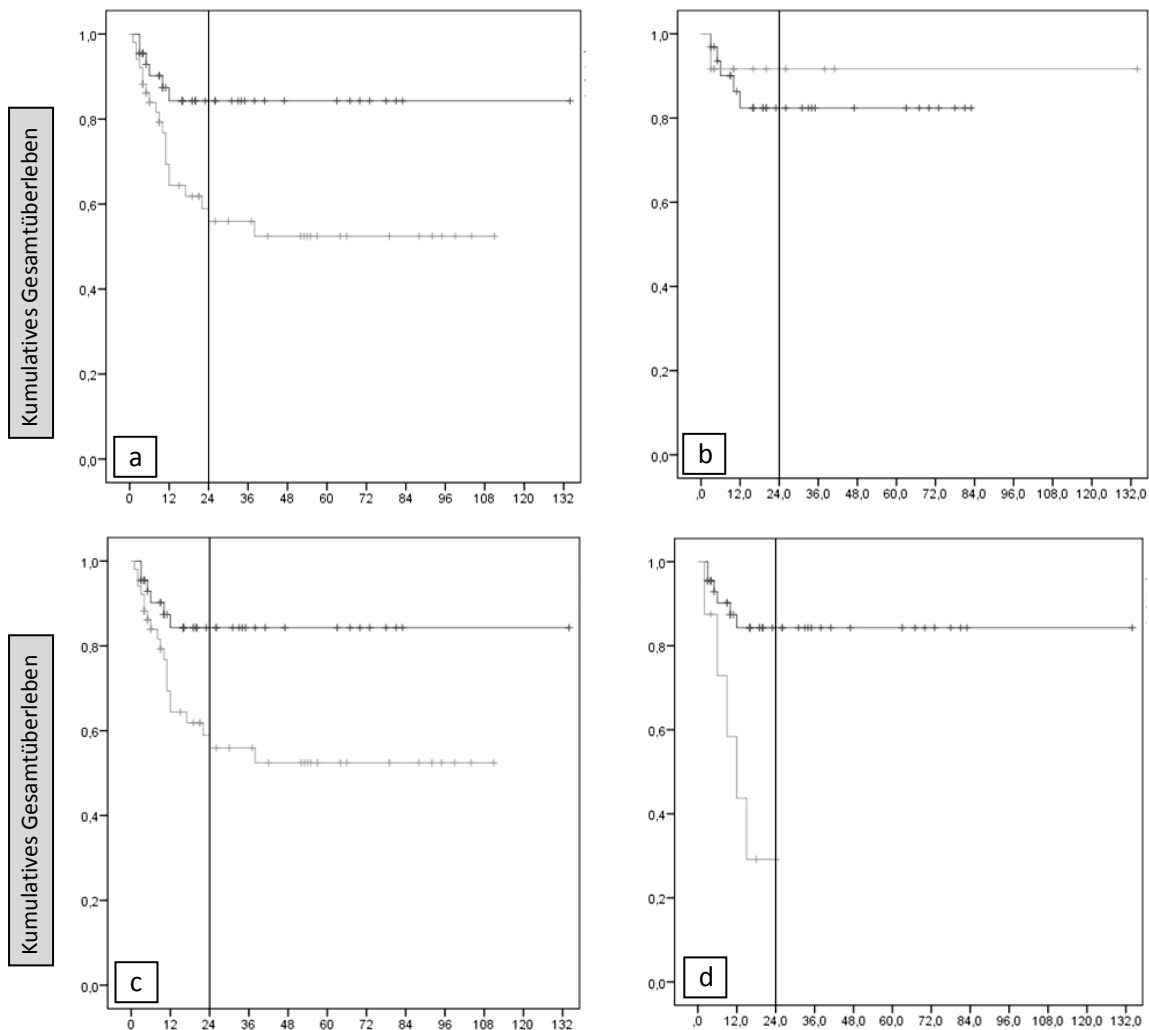
Insgesamt erlitten 31 der 103 Patientinnen ein Lokalrezidiv (30,1%). Darunter 26 der chemotherapierten Gruppe 9 (29,2%) und fünf der nicht-chemotherapierten Gruppe 10 (35,7%). Ein therapierefraktärer Progress wurde in 17 Fällen beobachtet, davon 16 in Gruppe 9 und einer in Gruppe 10. Die mittlere rezidivfreie Zeit für die zensierte Betrachtung lag in Gruppe 9 bei 91 Monaten (7,6 Jahre) und in Gruppe 10 bei 45,4 Monaten (3,8 Jahre). Die Kaplan-Meier-Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erkennen ($p=0,585$; Abbildung 20-F). Die Analyse der 2-, 3- und 5-Jahres-lokalrezidivfreien Überleben ergibt Raten von jeweils 65,7%, in der chemotherapierten Gruppe 9 und von 54,8%, 54,8% und 27,4% in der nicht chemotherapierten Gruppe 10 ($p=$

Lokalrezidive

0,961 für das 2-Jahres-, $p=0,961$ für das 3-Jahres und $p=0,622$ für das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben).

4.4.7. Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiotherapie (Gruppe 1* vs. 4)

Von 51 Patientinnen erlitten acht ein Lokalrezidiv (15,7%). Darunter sind fünf Patientinnen der brachytherapierten Gruppe 1* (11,9%) und drei der operierten Gruppe 4 (33,3%). Zum therapierefraktionären Progress kam es in sechs Fällen, davon fünf in Gruppe 1* und einer in Gruppe 4. Die mittlere rezidivfreie Zeit für die zensierte Betrachtung lag in Gruppe 1* bei 116,6 Monaten (9,7 Jahre) und bei 72 Monaten (6 Jahre) in Gruppe 4. Die Kaplan-Meier-Analyse lässt einen nicht signifikanten Trend zum besseren lokalrezidivfreien Überleben der brachytherapierten Gruppe erkennen ($p=0,176$; Abbildung 20-G). Die Analyse des 2-Jahres-lokalrezidivfreien Überlebens bestätigt diesen nicht signifikanten Vorteil der brachytherapierten Patientinnen mit 86,4% in Gruppe 1* und 66,7% in Gruppe 4 ($p=0,075$).



Metastasierung

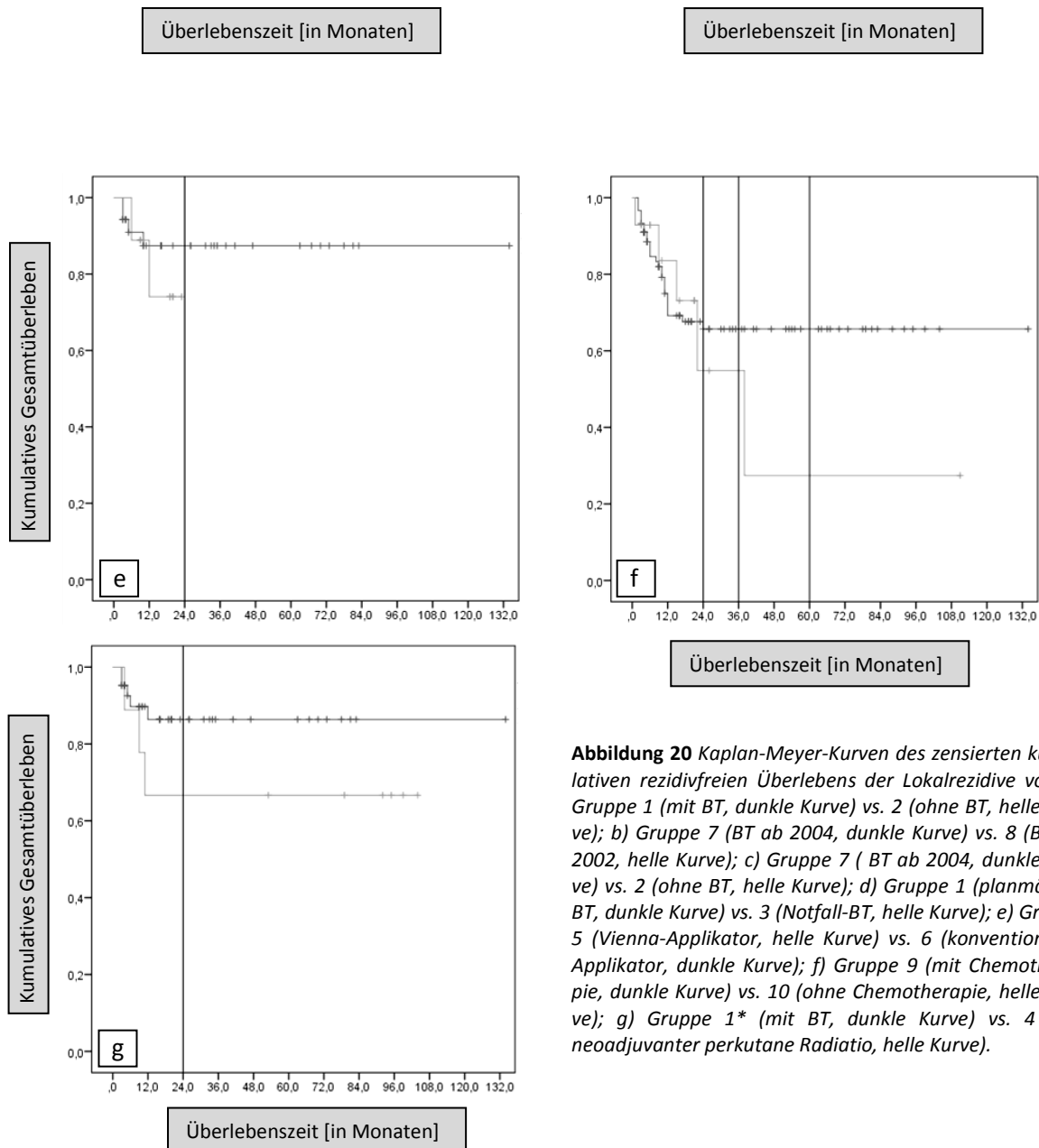


Abbildung 20 Kaplan-Meyer-Kurven des zensierten kumulativen rezidivfreien Überlebens der Lokalrezidive von a) Gruppe 1 (mit BT, dunkle Kurve) vs. 2 (ohne BT, helle Kurve); b) Gruppe 7 (BT ab 2004, dunkle Kurve) vs. 8 (BT bis 2002, helle Kurve); c) Gruppe 7 (BT ab 2004, dunkle Kurve) vs. 2 (ohne BT, helle Kurve); d) Gruppe 1 (planmäßige BT, dunkle Kurve) vs. 3 (Notfall-BT, helle Kurve); e) Gruppe 5 (Vienna-Applikator, helle Kurve) vs. 6 (konventioneller Applikator, dunkle Kurve); f) Gruppe 9 (mit Chemotherapie, dunkle Kurve) vs. 10 (ohne Chemotherapie, helle Kurve); g) Gruppe 1* (mit BT, dunkle Kurve) vs. 4 (mit neoadjuvanter perkutane Radiatio, helle Kurve).

4.5. Metastasierung

Insgesamt kam es bei 21 Patientinnen zum Auftreten von Metastasen im Sinne eines Fernrezidivs. Die mittlere Zeit bis zur Metastasendiagnose betrug 13,7 Monate (unzensierte Betrachtung). Das mittlere Überleben nach Diagnose lag bei 12,8 Monaten.

4.5.1. Vergleich Brachytherapie vs. keine Brachytherapie (Gruppe 1 vs. 2)

Es erlitten 19 der 95 Patientinnen (20,0%) ein Fernrezidiv. Darunter sind neun Patientinnen (20,5%) der brachytherapierten Gruppe 1 und zehn Patientinnen (19,6%) der Gruppe 2. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 95,8 Monate (8 Jahre) in Gruppe 1 und 84,6 Monate (7,1 Jahre)

Metastasierung

in Gruppe 2. In der Kaplan-Meier-Kurve der Fernrezidive deutet sich kein Trend zum Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen an ($p=0,804$; Abbildung 21-A). Gleiches zeigt die Analyse der 2-Jahres-Fernrezidivfreiheit mit Raten von 73,5% und 75,9% in den Gruppen 1 und 2 ($p=0,946$).

4.5.2. Vergleich der brachytherapeutischen Regime ab 2004 vs. vor 2002 (Gruppe 7 vs. 8)

Bei acht Patientinnen (25%) der ab 2004 brachytherapierten Gruppe 7 und bei einer Patientin (8,3%) der vor 2002 brachytherapierten Gruppe 8 trat ein Fernrezidiv auf. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug in Gruppe 7 59,7 Monate (5 Jahre) und in Gruppe 8 102 Monate (8,5 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt keinen Überlebensvorteil bezüglich der Fernrezidivierung in einer Gruppe ($p=0,336$; Abbildung 21-B). Die Rate der 2-Jahres-Fernrezidivfreiheit liegt in Gruppe 7 bei 66,2% und in Gruppe 8 bei 100% ($p=0,111$).

4.5.3. Vergleich keine Brachytherapie vs. brachytherapeutisches Reime ab 2004 (Gruppe 2 vs. 7)

Fernrezidive wurden bei acht Patientinnen (25%) der ab 2004 brachytherapierten Gruppe 7 und bei zehn Patientinnen (19,6%) der nicht brachytherapierten Gruppe 2 diagnostiziert. Die mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 7 bei 59,7 Monaten (5 Jahre) und in Gruppe 2 bei 84,6 Monaten (7,1 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt keinen Trend zum Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen bezüglich der Fernrezidivierung ($p=0,565$; Abbildung 21-C). Gleiches gilt für die Analyse der 2-Jahres-Gesamtrezidivfreiheit mit Raten von 66,2% und 75,9% in der Gruppe 2 und 7 ($p=0,419$).

4.5.4. Vergleich planmäßige Brachytherapie vs. Notfallafterloading (Gruppe 1 vs. 3)

Neun Patientinnen (20,5%) der planmäßig brachytherapierten Gruppe 1 und zwei Patientinnen (25%) der notfallbrachytherapierten Gruppe 2 erlitten ein Fernrezidiv. Die zensierte, mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 1 bei 95,8 Monaten (8 Jahre) und in Gruppe 3 bei 19,3 Monaten (1,6 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve des zensierten Gesamtüberlebens der Fernrezidive zeigt keinen Trend zum Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen ($p=0,549$; Abbildung 21-D). Dies zeigt auch die Analyse der 2-Jahres-Fernrezidivfreiheit mit Raten von 78,3% und 70% in der Gruppe 1 und 3 ($p=0,653$).

4.5.5. Vergleich Brachytherapie mit Vienna Applikator vs. konventionellen Ring-Stift-Applikator (Gruppe 5 vs. 6)

Es erlitten zwei Patientinnen (22,2%) der mit Vienna-Applikator brachytherapierten Gruppe 5 und sieben Patientinnen (20%) der mit konventionellem Applikator brachytherapierten Gruppe

Metastasierung

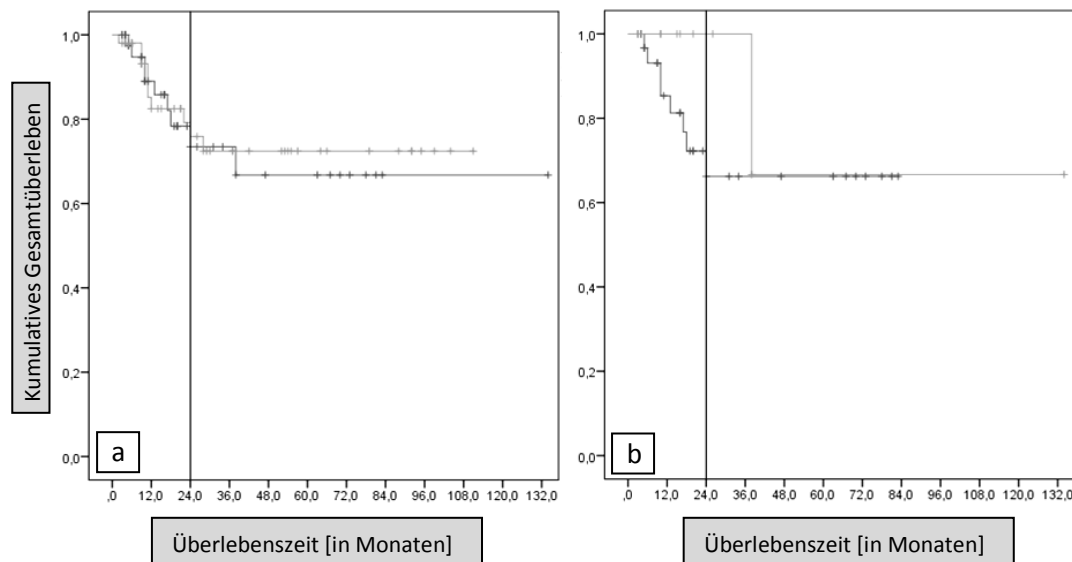
6 ein Fernrezidiv. Die zensierte, mittlere rezidivfreie Zeit betrug in Gruppe 5 20,4 Monate (1,7 Jahre) und in Gruppe 6 96,9 Monate (8,1 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt keinen Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen bezüglich der Fernrezidivierung ($p=0,695$; Abbildung 21-E). Die Analyse der 2-Jahres-Fernrezidivfreiheit zeigt ebenfalls keinen Unterschied ($p=0,725$). Hier liegt die 2-Jahres-Rate bei 74,1% in Gruppe 5 und bei 74,3% in Gruppe 6.

4.5.6. Vergleich Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie (Gruppe 9 vs. 10)

Insgesamt erlitten 21 Patientinnen (20,4%) ein Fernrezidiv. Darunter rezidierten 19 Patientinnen (21,3%) der chemotherapierten Gruppe 9 und zwei (14,3%) der nicht chemotherapierten Gruppe 10. Die zensierte, mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 9 bei 97,8 Monaten (8,2 Jahre) und in Gruppe 10 bei 75,2 Monaten (6,3 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve des zensierten Gesamtüberlebens der Fernrezidive zeigt keinen Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen ($p=0,720$; Abbildung 21-F). In den 2-, 3- und 5-Jahres-Analysen der metastasenfreien Überleben ist kein Unterschied zwischen nicht chemotherapierten (jeweils 77,1%) und chemotherapierten Patientinnen zu erheben (74,5%, 72,2% und 69,3%).

4.5.7. Vergleich Brachytherapie vs. neoadjuvante Radiatio (Gruppe 1* vs. 4)

Elf der 51 Patientinnen (21,6%) dieses Vergleichs erlitten ein Fernrezidiv. Darunter rezidierten acht Patientinnen (19,1%) aus der brachytherapierten Gruppe 1* und zwei (33,3%) aus der neoadjuvant bestrahlten Gruppe 4. Die zensierte, mittlere rezidivfreie Zeit lag in Gruppe 1* bei 96,6 Monaten (8,1 Jahre) und bei 74,7 Monaten (6,2 Jahre) in Gruppe 4. Die Kaplan-Meier-Kurve des zensierten Gesamtüberlebens der Fernrezidive zeigt keinen Überlebensvorteil eines der beiden Gruppen ($p=0,892$; Abbildung 21-G). Die Analyse des 2-Jahres-metastasenfreien Überlebens zeigt mit 74,7% in Gruppe 1* und 77,8% in Gruppe 4 gleichwertige Ergebnisse ($p=0,692$).



Metastasierung

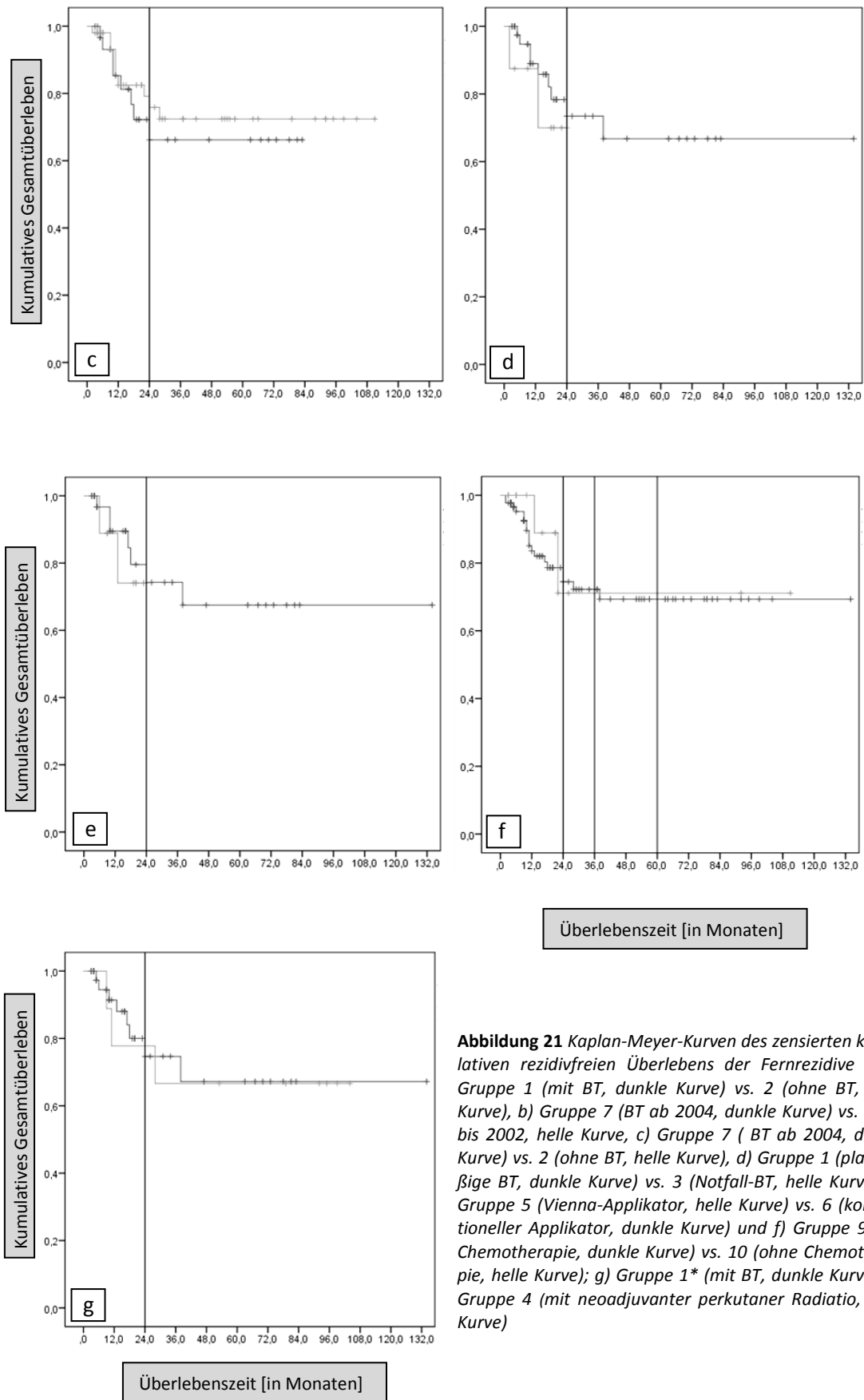


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven des zensierten kumulativen rezidivfreien Überlebens der Fernrezidive in a) Gruppe 1 (mit BT, dunkle Kurve) vs. 2 (ohne BT, helle Kurve), b) Gruppe 7 (BT ab 2004, dunkle Kurve) vs. 8 (BT bis 2002, helle Kurve), c) Gruppe 7 (BT ab 2004, dunkle Kurve) vs. 2 (ohne BT, helle Kurve), d) Gruppe 1 (planmäßige BT, dunkle Kurve) vs. 3 (Notfall-BT, helle Kurve), e) Gruppe 5 (Vienna-Applikator, helle Kurve) vs. 6 (konventioneller Applikator, dunkle Kurve) und f) Gruppe 9 (mit Chemotherapie, dunkle Kurve) vs. 10 (ohne Chemotherapie, helle Kurve); g) Gruppe 1* (mit BT, dunkle Kurve) vs. Gruppe 4 (mit neoadjuvanter perkutaner Radiatio, helle Kurve)

4.6. Nebenwirkungen der Therapie

Bei Betrachtung aller Komplikationen unabhängig vom Organsystem waren sowohl bei den akuten als auch den chronischen Nebenwirkungen keine quantitativen Unterschiede zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen zu verzeichnen (Tabelle 13). Jedoch gab es Unterschiede in den Schweregraden. So traten akute viertgradige Nebenwirkungen bei brachytherapierten Patientinnen dreimal häufiger auf als bei Patientinnen, die keine Brachytherapie erhielten (n= 3 vs. n= 1; OR= 3,061). Auch kamen mehr Nebenwirkungen dritten Grades vor (31 vs. 19 Komplikationen bei den nicht brachytherapierten Patientinnen; OR= 3,192). Bei Betrachtung der chronischen Nebenwirkungen war im nicht brachytherapierten Kollektiv ein häufigeres Vorkommen an drittgradigen Nebenwirkungen zu beobachten (n= 6 vs. n= 2, OR= 0,307). Drittgradige akute Nebenwirkungen traten im brachytherapierten Kollektiv signifikant häufiger auf.

Nebenwirkungen	p-Wert		Odds Ratio		Relatives Risiko	
	akut	chronisch	akut	chronisch	akut	chronisch
Grad 2	0,381	0,491	0,679	1,373	0,959	1,273
Grad 3	0,002	0,141	3,192	0,307	1,934	0,333
Grad 4	0,317	0,414	3,061	0,612	2,942	0,649

Tabelle 13 p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen im Überblick

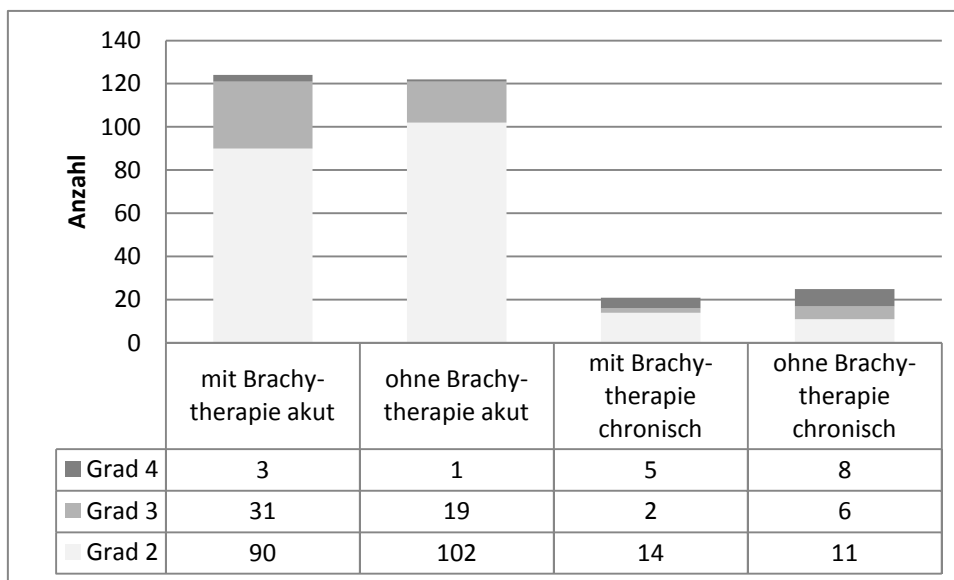


Abbildung 22 Anzahl und Verteilung der aller Nebenwirkungen im brachytherapierten und nicht brachytherapierten Kollektiv. BT= Brachytherapie

Der Anteil beschwerdefreier Patientinnen lag im brachytherapierten Kollektiv bei 11,5% bezüglich akuter und bei 67,3% bezüglich chronischer Nebenwirkungen. Nebenwirkungsfrei blieben bei den nicht brachytherapierten Patientinnen 15,7% und 70,6% (akute und chronische Komplikationen). Nebenwirkungen ersten Grades wurden nicht aufgeführt.

4.6.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Der quantitativ größte Anteil der Nebenwirkungen war gastrointestinaler Art. Lediglich 30,8% der brachytherapierten und 31,4% der nicht brachytherapierten beklagten keine akuten Nebenwirkungen des Magen-Darm-Traktes. Bei 61 Patientinnen kam es zur Diarrhö (Grad 2 n= 58, Grad 3 n= 3), bei vier Patientinnen zu Obstipationen (Grad 2 n= 1, Grad 3 n= 3, d.h. Subileussymptomatik), bei fünf Patientinnen zu Schmerzen im Darm und Rektum im Sinne einer Enteritis oder Proktitis (Grad 2 n= 3, Grad 3 n= 2) und bei 22 Patientinnen zu Übelkeit mit oder ohne Erbrechen (Grad 2 n= 19, Grad 3 n= 5). In einem Fall wurde eine Darmperforation als Folge einer Enteritis (Grad 4) beschrieben. Chronischen gastrointestinalen Komplikationen traten seltener auf, sodass 92,3% der brachytherapierten und 86,3% der nicht brachytherapierten Patientinnen beschwerdefrei waren. Zu chronischen Enteritiden, die sich in Form von Diarrhö, Reizdarmsyndrom und rezidivierenden Blutungen äußerten, kam es in sieben Fällen (Grad 2 n= 6, Grad 4 n= 1). Darmperforationen, welche viertgradige Nebenwirkungen darstellen, wurden in vier Fällen beschrieben. Radiogene Darmstenosen sind bei drei Patientinnen an Sigma (Grad 3 n= 1, Grad 4 n= 2) und bei zwei Patientinnen am Rektum (Grad 4) aufgetreten. In der nicht brachytherapierten Gruppe kam es in zwei Fällen zu Fistelbildungen (ileovaginal und rektoovariell; Grad 4).

Nebenwirkungen des GIT	p-Wert		Odds Ratio		Relatives Risiko	
	akut	chronisch	akut	chronisch	akut	chronisch
Grad 2	0,595	0,088	1,292	0,18	1,056	0,196
Grad 3	0,148	0,31	2,459	0,032	2,207	0,033
Grad 4	0,31	0,724	0,032	0,798	0,033	0,817

Tabelle 14 p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen.

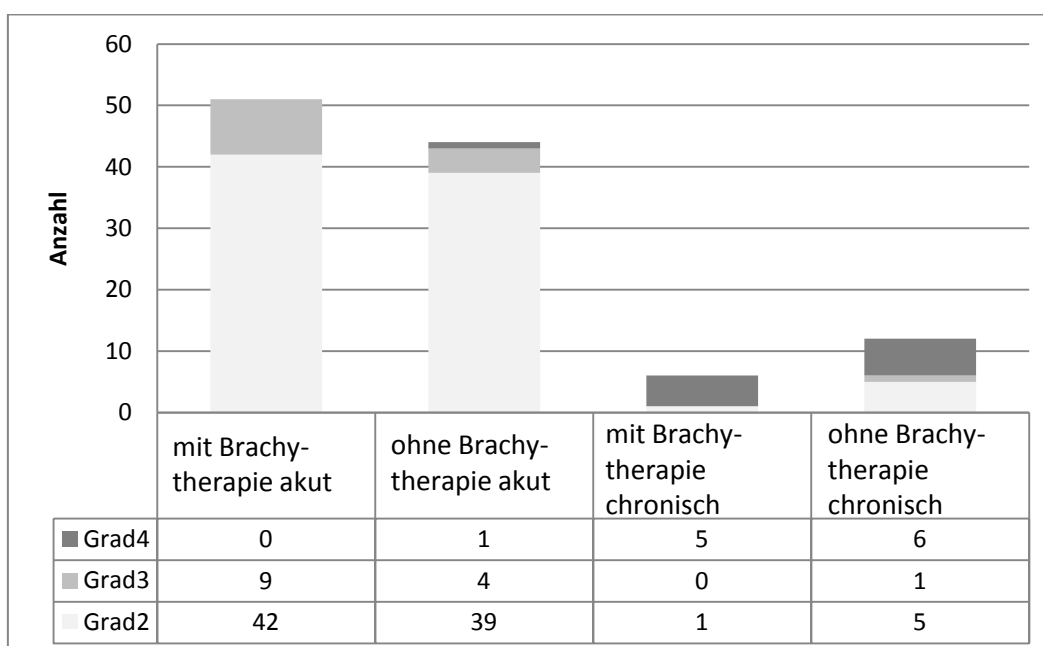


Abbildung 23 Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt

4.6.2. Urogenitale Nebenwirkungen

In Bezug auf urologische Nebenwirkungen waren 71,2% der brachytherapierten und 58,8% der nicht brachytherapierten Patientinnen frei von akuten Beschwerden. Chronische Nebenwirkungen traten bei 9,6% der brachytherapierten und bei 13,7% der nicht brachytherapierten Patientinnen auf. Am häufigsten waren akute Zystitiden, die sich in Form von Dysurie (Grad 2 n= 29, Grad 3 n= 1), Pollakisurie (Grad 2 n= 10) und Makrohämaturie (Grad 2 n= 1) äußerten. In einem Fall kam es zu einer Harninkontinenz (Grad 2) und in einem weiteren zu einer einseitigen radiogenen Ureterobstruktion (Grad 3). Chronische Nebenwirkungen sind in Form von Zystitiden (Grad 2 n= 4), Harninkontinenz (Grad 2 n= 1, Grad 3 n= 2), Ureterobstruktionen (Grad 2 n= 1, Grad 3 n= 3), sowie jeweils einer vesikovaginalen Fistel (Grad 3), einer Nierentrophie (Grad 3) und einer terminalen Niereninsuffizienz (Grad 4) aufgetreten.

Nebenwirkungen des Harntraktes	p-Wert		Odds Ratio		Relatives Risiko	
	akut	chronisch	akut	chronisch	akut	chronisch
Grad 2	0,022	0,414	0,39	2,04	0,566	1,96
Grad 3	0,989	0,23	0,98	0,368	0,98	0,392
Grad 4	–	0,31	–	0,032	–	0,033

Tabelle 15 p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen des Harntraktes beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen

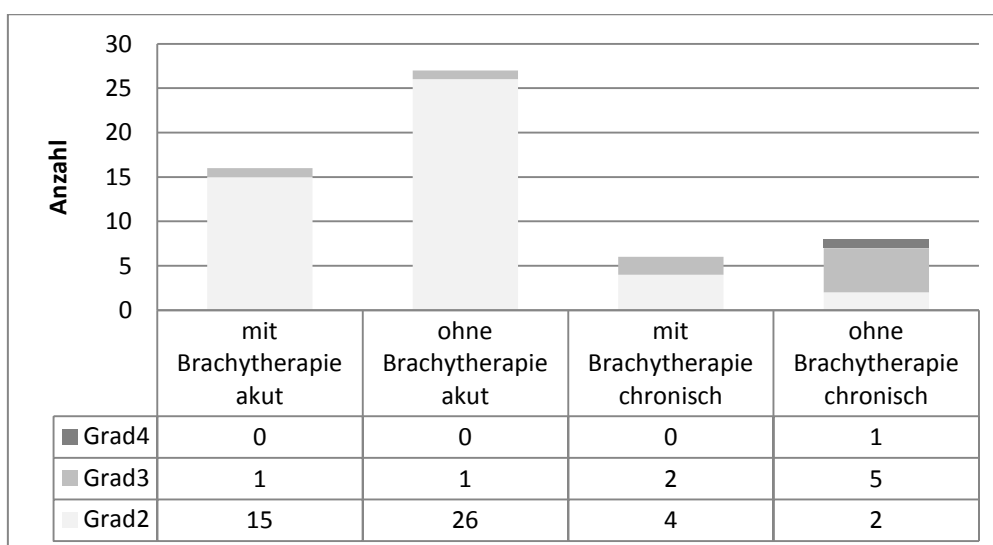


Abbildung 24 Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen des Harntraktes

Genitale Nebenwirkungen waren leichte und mäßige Komplikationen. Lösbare radiogene Verklebungen der vaginalen Schleimhaut wurden bei vielen Patientinnen beschrieben. Bei den akuten Nebenwirkungen gibt es quantitativ und qualitativ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Lediglich die chronischen Nebenwirkungen traten im brachytherapierten Kollektiv häufiger auf. Hier wurden vor allem Scheidenstenosen (Grad 2 n= 12) beschrieben. Aber auch eine chronische Kolpitis (Grad 2), sowie ein Scheidenulkus (Grad 4) sind dokumentiert worden. Bei den akuten Nebenwirkungen waren Kolpinitiden vorherrschend

Nebenwirkungen der Therapie

(Grad 2 n= 8, Grad 3 n= 1). Scheidenverklebungen traten in fünf (Grad 2) und übermäßiger Fluor vaginalis in einem Fall (Grad 2) auf.

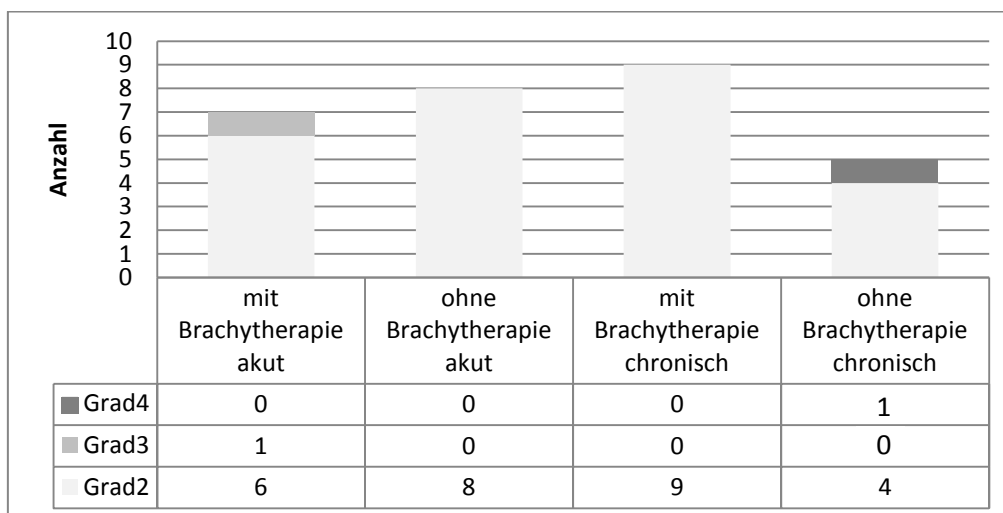


Abbildung 25 Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen des Genitaltraktes

4.6.3. Blutbildveränderungen unter der Strahlentherapie

Am häufigsten traten Leukopenien auf (Grad 2 n= 10, Grad 3 n= 10, Grad 4 n= 2). Bei drei Patientinnen musste die Chemotherapie auf Grund der starken Leukopenie (unter $1,3 \times 10^9/l$) abgebrochen werden. Anämien traten bei 11 Patientinnen auf (Grad 2 n= 3, Grad 3 n= 8), wobei hier blutungsbedingte Anämien nicht berücksichtigt wurden. Desweiteren wurden in drei Fällen eine Thrombopenie (Grad 3 n= 2, Grad 4 n= 1) und eine Kreatininerhöhung unter Therapie (Grad 2) dokumentiert. Im Vergleich der beiden Kollektive fiel auf, dass drittgradige Nebenwirkungen bei den brachytherapierten Patientinnen etwas häufiger als bei den nicht brachytherapierten Frauen auftraten. Alle Patientinnen mit viertgradigen Nebenwirkungen waren dem brachytherapierten Kollektiv zuzuordnen.

Nebenwirkungen des Blutbildes	p-Wert	Odds Ratio	Relatives Risiko
Grad 2	0,558	0,725	0,762
Grad 3	0,668	1,23	1,177
Grad 4	0,082	72,828	68,085

Tabelle 16 p-Wert, Odds Ratio, relatives Risiko der akuten Nebenwirkungen bezüglich akuter Blutbildveränderungen beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen

Nebenwirkungen der Therapie

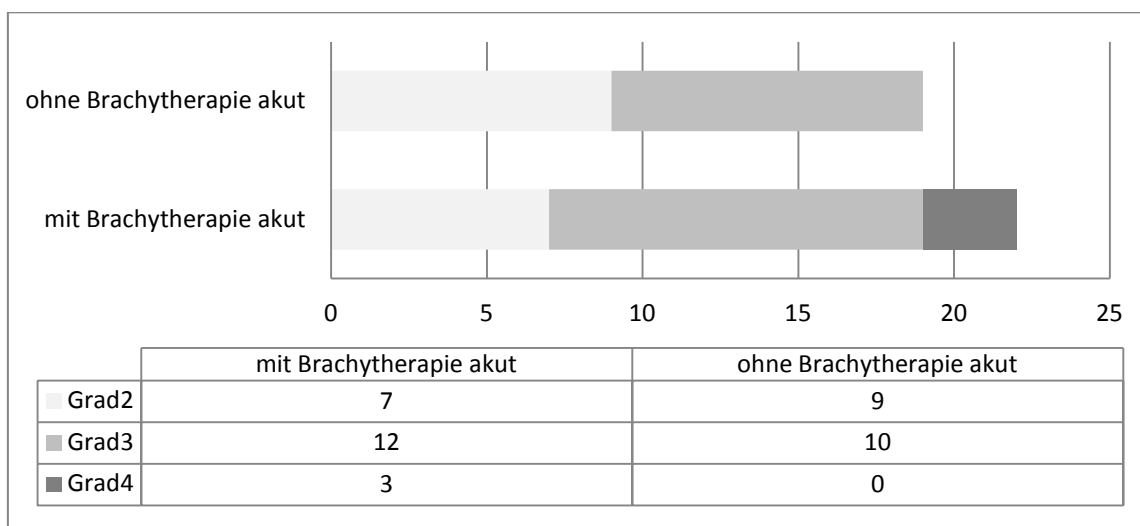


Abbildung 26 Anzahl und Verteilung akuter Blutbildveränderungen

4.6.4. Akute dermale Nebenwirkungen

Die statistische Analyse zeigte, dass das brachytherapierte Patientenkollektiv quantitativ weniger Nebenwirkungen aufweist (sieben vs. zehn im nicht brachytherapierten Kollektiv). Jedoch waren hier die drittgradigen Nebenwirkungen (n= 3 vs. n= 1) etwas häufiger ($p= 0,298$). Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen. Zu Dermatitisen und Epitheliolysen an der Analregion kam es in zehn Fällen (Grad 2 n= 9, Grad 3 n= 1), in einem Fall traten Erosionen an Anus und Vagina auf (Grad 3). Desweiteren wurden Epitheliolysen an Scham- (Grad 2 n= 1) und Inguinalregion (Grad 2 n= 2), sowie starke inguinale Erytheme (Grad 2 n=3) und je eine Dermatitis am unteren Abdomen und der Analregion (Grad 3) beschrieben. Zu bedrohlichen dermalen Nebenwirkungen kam es nicht.

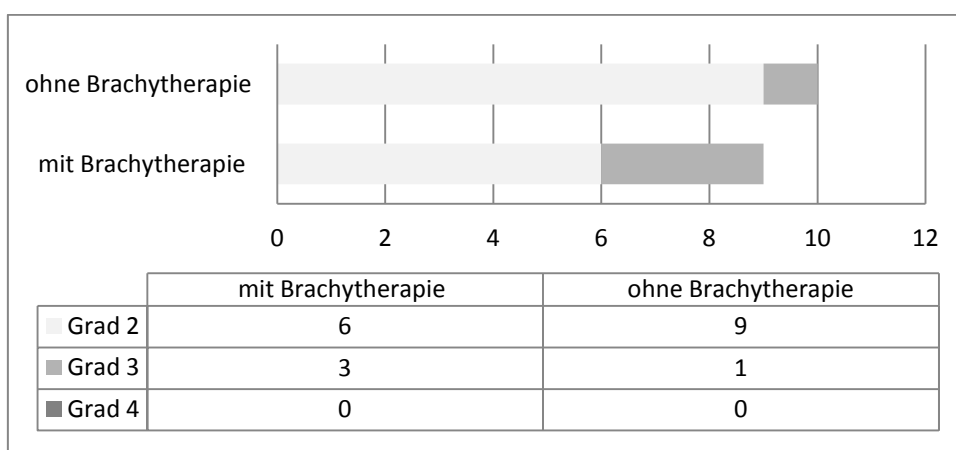


Abbildung 27 Anzahl und Verteilung akuter dermaler Nebenwirkungen

4.6.5. Sonstige Nebenwirkungen

In sechs Fällen wurden ein kurz- (unter einer Woche) oder langfristiger (über einer Woche) Appetitsverlust dokumentiert (Grad 2 n= 3, Grad 3 n= 3). Ein starker Gewichtsverlust trat in 14 Fällen auf (Grad 2 n= 10, Grad 3 n= 4). Um durch Tumorkachexien eine falsch hohe Nebenwirkungsrate zu vermeiden, wurden nur Gewichtsverluste die unter oder bis zu 30 Tagen nach Abschluss der Radiochemotherapie verzeichnet wurden in die Betrachtung einbezogen. Zweitgradige Arthralgien wurden im sakralen Wirbelbereich (n= 1) und Becken (n= 4) beschrieben (Grad 2). Parästhesien traten in Armen und Beinen (Grad 2 n= 2) auf. Desweiteren kam es in sechs Fällen zur Alopezie (Grad 2 n= 5, Grad 3 n= 1). Vergleicht man die beiden Kollektive bezüglich Gewichts- und Appetitsverlust, sowie Arthralgien, fällt eine höhere quantitative und qualitative Nebenwirkungsrate in der brachytherapierten Gruppe auf.

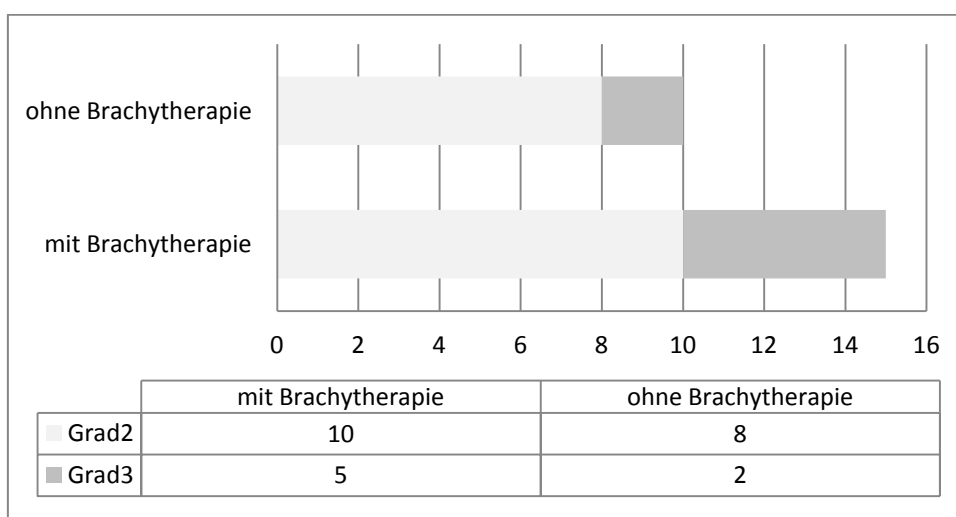


Abbildung 28 Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen bezüglich Arthralgie, Appetits- und Gewichtsverlust

4.6.6. Chemotherapiebedingte Nebenwirkungen

Die ungleiche Gruppenstärke bei diesem Vergleich berücksichtigend (n= 89 vs. n= 14) sind im Diagramm die prozentualen Häufigkeiten aufgeführt. Vergleicht man die Patientenkollektive bezüglich akuter Nebenwirkungen, zeigt sich, dass jede chemotherapierte Patientin durchschnittlich unter 1,9 zweitgradigen (n= 170), 0,5 drittgradigen (n= 46) und 0,045 viertgradigen (n= 4) Nebenwirkungen litt. Dem gegenüber waren im nicht chemotherapierten Kollektiv nur 1,6 zweitgradige (n= 22), 0,3 drittgradige (n= 4) und keine viertgradigen (n= 0) Komplikationen zu verzeichnen (Abbildung 29). Bei detaillierter Betrachtung zeigt sich, dass vor allem Nebenwirkungen des Blutbildes und Harntraktes im chemotherapierten Patientenkollektiv erhöht waren (Abbildung 29). Dabei ist bei den zweitgradig urologischen Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied (p= 0,011) und bei den drittgradig hämatologischen Nebenwirkungen eine nicht signifikante Tendenz (p= 0,056) zu erheben.

Nebenwirkungen der Therapie

p-Wert	Urologisch	Vaginal	GI	Dermal	Hämatologisch
Grad 2	0,011	0,275	0,56	0,449	0,81
Grad 3	0,213	0,571	0,645	0,419	0,056
Grad 4		-	0,69	-	0,486

Tabelle 17 p-Werte der akuten Nebenwirkungen bezüglich des Vergleichs radio- und radiochemotherapierter Patientinnen. GI= Gastrointestinal

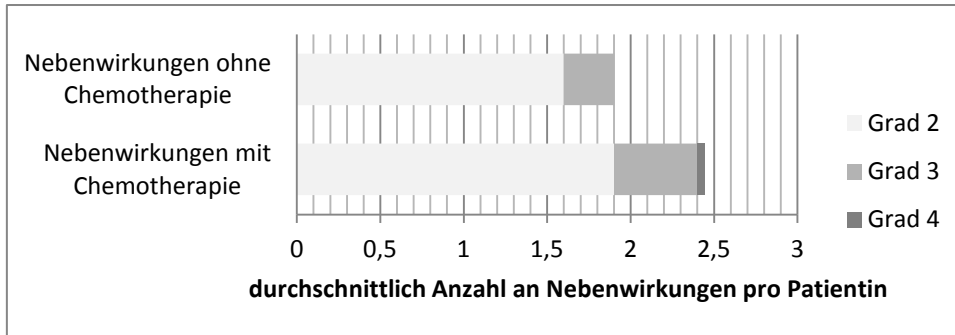


Abbildung 29 Durchschnittliche Anzahl und Verteilung der therapiebedingten Nebenwirkungen radio- und radiochemotherapierter Patientinnen

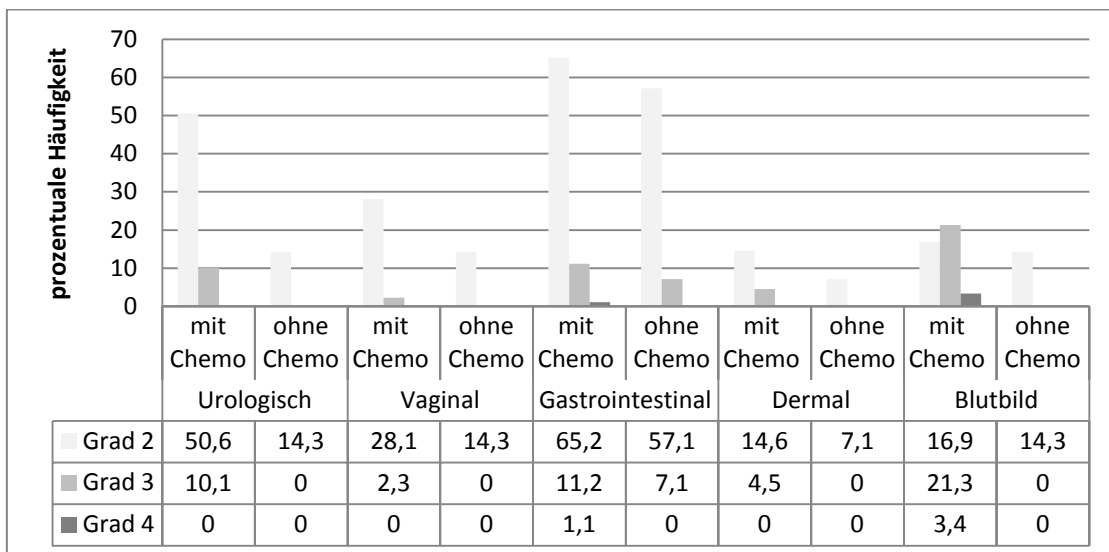


Abbildung 30 Vergleich akuter organspezifischer Nebenwirkungen zwischen radiochemotherapierten und allein radiotherapierten Patientinnen.

4.6.7. Tumorstadienbereinigte Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III

Folgend sind die akuten Nebenwirkungen in Bezug auf Gastrointestinaltrakt, Harntrakt, Genitaltrakt, Blutbild und Haut der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium III aufgeführt.

Es wurden 38 brachytherapierte und 25 nicht brachytherapierten Patientinnen in diesen Vergleich einbezogen. Die ungleiche Gruppenstärke berücksichtigend sind im Diagramm die prozentualen Häufigkeiten aufgeführt.

Die Analyse war nicht signifikant. Allerdings ist beim brachytherapierten Patientenkollektiv eine geringere Anzahl an zweitgradigen Nebenwirkungen des Harntraktes zu verzeichnen (p=0,077).

p-Wert	GI	Harntrakt	Gynäkologisch	Dermal	Hämatologisch
Grad 2	0,379	0,077	0,752	0,33	0,348
Grad 3	0,524	0,762	-	0,818	0,752
Grad 4	0,077	-	-	-	0,244

Tabelle 18 p-Werte der akuten Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III entsprechend der einzelnen Risikoorgansysteme beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen

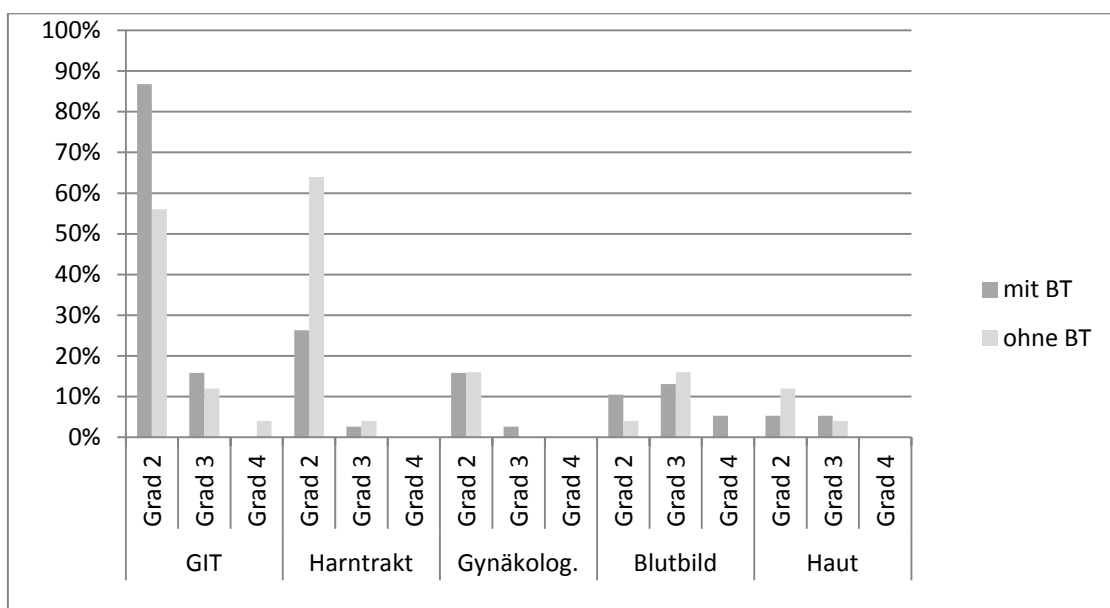


Abbildung 31 prozentuale Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patientinnen im FIGO-Stadium III bezüglich verschiedener Risikoorgansysteme

5. Diskussion

Das Ziel dieser Dissertation ist es einen Vergleich zwischen den strahlentherapeutischen Regimen beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Hinblick auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben, sowie deren Nebenwirkungsraten herzustellen. Insgesamt wurden 103 Patientinnen, welche von 1999 bis 2010 am Universitätsklinikum Magdeburg eine Bestrahlung erhielten, retrospektiv ausgewertet. Insbesondere sollte die Rolle der Brachytherapie und das interstitiell-intrakavitäre Afterloading mittels Vienna-Applikator als neues Verfahren analysiert werden.

5.1. **Gesamt- und rezidivfreies Überleben**

5.1.1. *perkutanes und brachytherapeutisches Therapieregime*

In der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg unterlag das radiotherapeutische Vorgehen beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom innerhalb der letzten 15 Jahre einem erheblichen Wandel. Bis zum Jahr 2002 erhielten die Patientinnen eine perkutane Radiatio von 50,4 Gy und eine anschließende Brachytherapie von 30 Gy á 6 Gy. Dieses Vorgehen deckt sich weitestgehend mit den Empfehlungen der American Brachytherapy Society aus dem Jahr 2000 ^[65]. Petereit et al. bemängeln jedoch in einer Metaanalyse aus dem Jahr 1999 fehlende multizentrische Studien und uneinheitliche Standards, die derartige Empfehlungen validieren würden ^[66]. In den folgenden Jahren erschienen Publikationen, die sowohl Überlebens- und Rezidiv- als auch Nebenwirkungsraten verschiedener Therapieregime zum Gegenstand hatten. So konnten Shakespeare et al. ^[73] zeigen, dass die Empfehlungen der American Brachytherapy Society gute Überlebens- und akzeptable Nebenwirkungsraten erzielen. Auch zwei weitere Studien belegten, dass mit diesen niedrigen perkutanen und hohen brachytherapeutischen Dosen ein optimaler Kompromiss aus geringen Komplikationsraten und einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden wurde ^[67, 68]. Andere Studien erhielten bei abweichenden Therapieregimen gleichwertig gute Ergebnisse ^[74, 75] (siehe Tabelle 20).

In den Jahren 2002 und 2003 konnten an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg keine Patientinnen für die Brachytherapie rekrutiert werden.

Seit dem Jahr 2004 wurde die perkutane Strahlendosis an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg auf 66,4 Gy erhöht. Die anschließende Brachytherapie wurde auf 7,5 bis 21 Gy reduziert. Grund für diesen Wandel war eine ungenügende Reichweite der intrakavitären Brachytherapie bei ausgedehnten Tumorbefunden. Durch dieses Vorgehen sollten höhere Gesamtdosen im Zielvolumen erreicht werden, mit der Hoffnung das Gesamt- und rezidivfreie Überleben zu verbessern. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben gegenüber dem vor 2002 durchge-

Diskussion

fürten Therapieregime belegen ($p=0,019$). Jedoch brachte das neue Therapieregime keinen Nutzen im Hinblick auf die Lokal- und Fernrezidivhäufigkeit ($p=0,663$ und $p=0,336$).

Obwohl die vorliegende Arbeit einen signifikanten Einfluss des Therapieregimes auf die Überlebensraten zeigt, verweisen Toita et al. ^[74] in einer Metaanalyse auf eine fehlende Korrelation zwischen dem Therapieregime einer perkutan-brachytherapeutischen Radiotherapie und der Tumorkontrolle. Auch Petereit et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Therapieregime und dem Gesamtüberleben, der lokalen Tumorkontrolle sowie der radio-genen chronischen Nebenwirkungen demonstrieren. Dadurch erschwert sich die Wahl des optimalen Bestrahlungsregims dem Autor zu Folge ^[66]. Auch Studien, die unterschiedliche brachytherapeutische Regime zum Gegenstand haben, konnten keine Signifikanz bezüglich der Überlebensparameter und Nebenwirkungsraten in Abhängigkeit von der Einzel- und Gesamtdosis der Brachytherapie feststellen ^[80, 81, 93]. Le Pechoux et al. zeigten jedoch, dass eine einmal wöchentlich applizierte Brachytherapie im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben und die Nebenwirkungsraten signifikant günstiger ist, als eine 2-mal wöchentliche Applikation ^[82].

Die aktuelle Konsens-Leitlinie der American Brachytherapy Society von 2012 ^[79] bescheinigt dem radiotherapeutischen Vorgehen beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom eine erhebliche Variabilität. Nur eine Empfehlung der perkutanen Einzeldosis von 2 Gy, sowie einer kumulativen Gesamtdosis von 80 – 90 Gy auf das Tumorbett wurde ausgesprochen. Desweiteren wurde in dieser Leitlinie vorgeschlagen, das brachytherapeutische Regime des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms nach einer perkutanen Dosis von 50,4 Gy auf 9 mal 3 Gy bei interstitieller bzw. 5 mal 5,5 Gy bei intrakavitärer Brachytherapie festzusetzen.

Im Anschluss an die perkutane Bestrahlung von 50,4 Gy erfolgte an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg ein Becken-Boost, welcher den sichtbaren Resttumor einschließlich Sicherheitssaum umfasst. Wie eine Studie von Barraclough et al. ^[72] zeigt, ist dieser Boost eine gleichwertige Alternative zur intrakavitären Brachytherapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen gleichwertigen Überlebensraten der allein perkutan bestrahlten und brachytherapierten Patientinnen ($p=0,834$ für Gruppe 1 vs. Gruppe 2 bzw. $p=0,442$ für Gruppe 7 vs. Gruppe 2). Da auch die nicht brachytherapierten Patientinnen durch die Boostbestrahlung eine hohe perkutane Strahlendosis von 66 Gy erhielten, ist dies als mögliche Ursache für das gute Outcome zu werten. Matsuura et al. konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass bei Patientinnen, die einer Brachytherapie nicht zugänglich sind, durch eine hohe perkutane Strahlendosis mittels Boost von 66 Gy eine gute 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 43,8% erzielt werden kann ^[44]. Auch Logsdon et al. beschreiben dieses Vorgehen als Alternative zur Brachytherapie ^[67].

Autor	Jahr	Therapiemodalität (Gy/Fraktion)	Ergebnis		
			Zeit- raum	Gesamt- ÜL	Rezidiv- freies ÜL
Tan ^[68]	1997	45-50 Gy perkutan + 20 Gy BT	5-JÜL	31-71%	45-71%
Perez ^[71]	1998	40-50 Gy perkutan + 20-60 Gy/10-	10-JÜL	4-65%	62-95%
Petereit ^[66]	1999	20 Gy perkutan + 28Gy/7 BT	5-JÜL	47-85%	71-91%
Logsdon ^[67]	1999	40-60 Gy perkutan + 10-20 Gy/10	5-JÜL	36%	78%
Toita ^[74]	2003	50 Gy perkutan + 12-30 Gy BT	3-JÜL	77%	66%
Nam ^[80]	2004	45 Gy perkutan + 30Gy/10 BT	3-JÜL	64%	90,50%
		45 Gy perkutan + 25Gy/5 BT		64%	84,90%
Shakespeare ^[73]	2005	50,4Gy perkutan + 31,8/5,3 Gy BT	3-JÜL	73,30%	47,10%
Patel ^[75]	2011	50 Gy perkutan + 18Gy/9 BT	3-JÜL	81,40%	65%
		50 Gy perkutan + 19,8Gy/6,6 BT		65,20%	49,50%
Tharavichitkul ^[81]	2012	50 Gy perkutan + 21,6Gy/7,2 BT	2-JÜL	97,30%	63,30%
		50 Gy perkutan + 24Gy/6 BT		98,80%	63,80%
Huang ^[93]	2012	40-45 Gy perkutan + 24Gy/6 BT	5-JÜL	63,70%	80,50%
		40-45 Gy perkutan + 26Gy/4,5 BT		66,6%	80,40%
Meseck	2013	50,4 Gy + 16 Gy Boost perkutan + 7,5-21 Gy BT	2-JÜL	60,60%	82,40%
Meseck	2013	50,4 Gy perkutan + 30 Gy/6 BT	2-JÜL	33,30%	91,70%
Logsdon ^[67]	1999	> 62 Gy perkutan*	5-JÜL	27% *	
Kalb ^[100]	2003	45-50 Gy perkutan	3-JÜL	18%	
Barraclough ^[72]	2008	40-45 Gy + 15-25 Gy Boost	3-JÜL	42-70%	48%
Matsuura ^[44]	2012	45 Gy + 15-28 Gy Boost perkutan	3-JÜL	43,80%	75%
Meseck	2013	50,4 Gy + 16 Gy Boost perkutan	2-JÜL	53%	58,90%

Tabelle 19 Übersichtstabelle mit dem Gesamt- und rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime. BT Brachytherapie; JÜL Jahresüberlebensrate; ÜL Überleben; * 18% dieser Patientinnen erhielten zusätzlich eine BT

5.1.2. Bedeutung der Brachytherapie und des Vienna-Applikators

Vierundvierzig der 103 Patientinnen dieser Arbeit erhielten eine planmäßige Brachytherapie im Anschluss an die perkutane Radiatio. Grund für eine nicht durchgeführte Brachytherapie war die Unmöglichkeit der Applikatorplatzierung im Zervikalkanal sowie fehlendes Therapieansprechen. Einer Studie von Pinn-Bingham et al. ^[97] zu Folge konnte bei etwa 30% aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom keine intrakavitäre Sonde platziert werden. Eine andere Arbeit publiziert eine Rate von 7% ^[35]. In der vorliegenden Arbeit kam es bei mindestens 14,8% der Patientinnen zur frustranen Sondenplatzierung. Vor allem Patientinnen im FIGO-Stadium IV waren davon betroffen. Dadurch erklärt sich der deutlich höhere Anteil der FIGO-Stadium IV Patientinnen im nicht brachytherapierten Kollektiv (27,5% vs. 11,4% im brachytherapierten Kollektiv). Auch andere Studien belegen eine nur eingeschränkte Durchführbarkeit und damit herabgesetzte Beurteilbarkeit der Brachytherapie im FIGO-Stadium IV ^[68]. Kramer et al. ^[77] konnten an 48 Patientinnen mit diesem Tumorstadium zeigen, dass gerade hier durch die Brachytherapie ein Überlebensvorteil geschaffen werden kann. In dieser Studie überlebten 46% der Patientinnen im FIGO-Stadium IV A und 5% im FIGO-Stadium IV B mit

Diskussion

Brachytherapie. Hingegen überlebte keine Patientin ohne brachytherapeutische Behandlung. Diesen Überlebensvorteil der brachytherapierten Patientinnen im FIGO-Stadium IV können die Daten der vorliegenden Arbeit nicht belegen. Das Gesamtüberleben der brachytherapierten Patientinnen lag hier bei 0% verglichen mit 21,4% im nicht brachytherapierten Kollektiv ($p=0,380$). Die geringe Anzahl an FIGO-Stadium IV Patientinnen vor allem im brachytherapierten Kollektiv schränkt jedoch die statistische Aussagekraft erheblich ein ($n=4$ im brachytherapierten und $n=14$ im nicht brachytherapierten Kollektiv).

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben konnte in dieser Arbeit kein Vorteil der brachytherapierten gegenüber der nicht brachytherapierten Patientinnen aufgezeigt werden ($p=0,834$). Wie bereits eingangs diskutiert, kann die hohe perkutane Strahlendosis von 66 Gy mögliche Ursache für das gute Abschneiden der nicht brachytherapierten Patientinnen sein. Anders als die Ergebnisse dieser Arbeit, konnten andere Studien wie z.B. die von Logsdon et al.^[67] den Vorteil der intrakavitären Brachytherapie gegenüber der alleinigen perkutanen Bestrahlung signifikant nachweisen ($p<0,0001$). Hier lag die 5-Jahres-Überlebensrate der 907 untersuchten Patientinnen bei 45% im brachytherapierten und 24% im nicht brachytherapierten Kollektiv. Auch eine Teletherapie mit hohen Dosen war einer Tele-Brachytherapie mit niedrigen perkutanen Dosen signifikant unterlegen. In anderen Arbeiten konnte dieser Vorteil der Brachytherapie bezüglich des Gesamtüberlebens ebenfalls dargestellt werden^[95, 100].

Die Wirksamkeit des seit Ende 2008 eingesetzten intrakavitär-interstitiellen Vienna-Applikators konnte an neun Patientinnen untersucht werden. Der Vorteil der interstitiell eingesetzten Nadeln soll bei fortgeschrittenen, lokal ausgedehnten Befunden zum Tragen kommen, da hier mittels intrakavitärer Sonde meist keine befriedigende Strahlendosis an den Tumorrändern erreicht wird. Die ungleiche Gruppenstärke und geringe Patientenzahl (neun Patientinnen mit Vienna-Applikator vs. 34 Patientinnen mit konventionellem Applikator) sowie die kurze Nachbetrachtungsphase der „Vienna-Gruppe“ von durchschnittlich 19 Monaten führen jedoch zu einer eingeschränkten statistischen Beurteilbarkeit. Nichtsdestotrotz zeichnet sich in der Kaplan-Meier-Analyse eine nicht signifikante Tendenz zum besseren 2-Jahres-Gesamtüberleben der mit Vienna-Applikator brachytherapierten Patientinnen ab ($p=0,086$). Auch andere Studien verzeichnen gute Überlebensraten^[88, 92].

Eine Studie von Kanan et al.^[86] an 47 interstitiell brachytherapierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom ergab ein 2-Jahres Überleben von 59%. Weitere Studien zur interstitiellen Brachytherapie wiesen 3-Jahres Gesamtüberlebensraten von 5 – 64% auf^[87, 97, 102]. Studien, die die Rolle der intrakavitären Brachytherapie zum Gegenstand hatten, verzeichneten mit 3- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 77% bzw. 59% bessere Ergebnisse^[91, 74]. Jedoch besteht einer Studie von Pinn-Bingham et al.^[97] zur Folge der Vorteil der interstitiellen

Brachytherapie darin, dass Größe und Ausdehnung des Tumors nicht mehr entscheidend für den Therapieerfolg sind. Dies ist beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom bedeutsam, bei dem die Geometrie des Tumors oft zur unzureichenden Abdeckung des randständigen Zielvolumens bei der intrakavitären Brachytherapie führt ^[101]. Andere Arbeiten belegen, dass es bei der alleinigen interstitiellen Brachytherapie zu einer Unterdosierung der tumorindurierten Zervix kommt ^[101, 102]. Auch wenn dies in der Studie von Pinn-Bingham et al. ^[97] nicht nachgewiesen wurde, liegt es nahe, dass mit einer Kombination aus interstitiellen und intrakavitären Brachytherapie eine adäquate Dosierung sowohl des zentralen als auch des peripheren Zielvolumens erreicht werden kann.

Autor	Jahr	Ergebnisse			
		Zeitraum	Intrakavitär	Interstitiell	Intrakavitär-interstitiell
Beriwal ^[87]	2006	5-JÜL		64%	
Kanan ^[86]	2012	2-JÜL		49%	
Pinn-Bingham ^[97]	2012	5-JÜL		44%	
Nakano ^[91]	2005	10-JÜL	49%		
Toita ^[74]	2008	3-JÜL	77%		
Huang ^[93]	2012	5-JÜL	64-67%		
Kalb ^[100]	2003	5-JÜL	52-62%		
Viswanathan ^[102]	2009	3-JÜL	39%	5%	
Tan ^[88]	2008	3-JÜL			81%
Dimopoulos ^[92]	2006	2-JÜL			42%
Meseck	2013	2-JÜL	49%		89%

Tabelle 20 Übersichtstabelle mit dem Gesamtüberleben bei intrakavitärer, interstitieller und interstitiell-intrakavitärer Brachytherapie. JÜL Jahresüberlebensrate.

Eine weitere Alternative zur Brachytherapie stellt eine operative Behandlung nach Wertheim-Meigs dar. Dieses Vorgehen ist aufgrund der Datenlage dieser Arbeit als nicht signifikant aber tendenziell vorteilhaft bezüglich des Gesamtüberlebens zu werten ($p=0,116$). Die Ergebnisse anderer Studien legen für definitiv perkutan-brachytherapierte Kollektive 2-Jahres-Überlebensraten von 42 – 72% vor ^[55, 58, 91, 92] vor. Dem gegenüber stehen 83 – 89% bei präoperativ radiochemotherapierten Patientinnen ^[61, 14, 15], sodass auch in diesen Studien in den neoadjuvant radiochemotherapierten Kollektiven höhere Überlebenszahlen aufgezeigt werden. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien nur eingeschränkt mit den Ergebnissen dieser Arbeit gegeben. Zum einen wurden präoperativ ausschließlich Patientinnen in den niedrigen FIGO-Stadien IB bis IIB bestrahlt. Zum anderen erhielt ein Großteil der Patientinnen neben der neoadjuvanten perkutanen Radiatio auch eine neoadjuvante Brachytherapie. Dass diese zu einem signifikanten Vorteil bezüglich des Therapieansprechens beiträgt, konnten Huguet et al. nachweisen ($p=0,019$) ^[16].

Diskussion

Ein signifikanter Vorteil der Brachytherapie wurde in dieser Arbeit bezüglich der Lokalrezidivrate festgestellt. Die brachytherapierte Gruppe wies verglichen mit den Patientinnen, die keine Brachytherapie erhielten, eine signifikant geringere Rate an Lokalrezidiven auf ($p=0,012$ bzw. $p=0,032$). Diese Ergebnisse werden durch Arbeiten von Kalb^[100] und Logsdon et al.^[67] gestützt, welche ebenfalls ein höheres rezidivfreies Überleben durch Anwendung brachytherapeutischer Verfahren zeigen. Ein zusätzlicher Benefit durch die Anwendung des Vienna-Applikators konnte, im Hinblick auf das lokalrezidivfreie Überleben, jedoch nicht nachgewiesen werden. Hier waren sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse, als auch bei Betrachtung der 2-Jahres-Lokalrezidivfreiheit keine Unterschiede zwischen den Brachytherapien mittels Vienna- und konventionellem Applikator zu verzeichnen ($p=0,494$ bzw. $p=0,400$).

Dass sich die Brachytherapie generell günstig auf die lokale Tumorkontrolle auswirkt, konnten auch Pötter et al.^[35, 90] zeigen, die den Einsatz intrakavitärer und interstitieller Applikatoren untersuchten. Wie diese Studien zeigen, werden bei kleinen Tumoren durch die Anwendung intrakavitärer Verfahren hohe lokale Tumorkontrollen von 87 – 100% beobachtet. Jedoch verringert sich diese bei fortgeschrittenen und ausgedehnten Befunden auf lediglich 53 – 69%. Durch den Einsatz des Vienna-Applikators konnte hier eine lokale Tumorkontrolle von 92 – 98% erzielt werden. Andere Studien verzeichnen mit interstitiellen Verfahren niedrigere Zahlen von 61 – 85%^[86, 87, 97]. Publikationen zur intrakavitären Brachytherapie geben Raten der lokalen Tumorkontrolle von 75 – 96%^[35, 88, 91] an.

Auch der Einfluss der Brachytherapie auf das Fernrezidivverhalten des Zervixkarzinoms wurde in dieser Arbeit untersucht. Hier zeigte sich, dass keiner der untersuchten brachytherapeutischen Verfahren einen Vorteil bezüglich des fernrezidivfreien Überlebens erzielt ($p=0,804$). Auch in keiner der vorliegenden Studien gab es einen Anhalt für den vorteilhaften Einfluss der Brachytherapie auf die Fernrezidivraten.

Autor	Jahr	Überleben			Verfahren
		Zeitraum	lokale Kontrolle	rezidivfreies ÜL	
Beriwal ^[87]	2006	5-Jahre	63%	kA	Intestitiell
Kanan ^[86]	2012	2-Jahre	61%	43%	Intestitiell
Pinn-Bingham ^[97]	2012	3-Jahre	85,30%	57-67%	Intestitiell
Nakato ^[91]	2005	10-Jahre	75-82%	kA	Intrakavitär
Pötter ^[35]	2000	3-Jahre	77,60%	kA	Intrakavitär
Kalb ^[100]	2003	5-Jahre	kA	58%	Intrakavitär
Tan ^[88]	2008	3- Jahre	96%	kA	Intrakavitär
			82-90%	kA	Vienna-Applikator
Pötter ^[90]	2011	3- Jahre	92-98%	68%	Vienna-Applikator
Meseck	2013	2-Jahre	kA	49%	Intrakavitär
			kA	33%	Vienna-Applikator

Tabelle 21 Übersichtstabelle des rezidivfreien Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle bei intrakavitärer, interstitieller und interstitiell-intrakavitärer Brachytherapie. kA keine Angabe

5.1.3. Rolle der simultanen Chemotherapie

Der Überlebensvorteil der Patientinnen mit simultaner Chemotherapie konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Zwar zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein tendenzieller Überlebensvorteil, jedoch konnte im Gegensatz zu anderen Studien keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p= 0,189$)^[55, 57, 58, 61]. Auch im Langzeitüberleben kann kein signifikanter Vorteil erhoben werden. Jedoch stellt sich in der Betrachtung des 6-Jahres-Gesamtüberlebens eine leichte Tendenz dar ($p= 0,151$). Diesen Einfluss der Chemotherapie auf das Langzeitüberleben bei kurzfristig betrachtet fehlender Signifikanz beschreiben Spensley et al. in einer Studie an 75 radiochemotherapierten Zervixkarzinom-Patientinnen, welche mit 183 nicht chemotherapierten Patientinnen verglichen wurden. Hier war im 5-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber der 3-Jahres-Rate eine deutliche Zunahme des Überlebensvorteils der Radiochemotherapierten zu verzeichnen (5-Jahres-Gesamtüberleben $p= 0,06$)^[96].

Bezüglich des lokal- und fernrezidivfreien Überlebens konnte in dieser Arbeit kein Einfluss der Chemotherapie festgestellt werden ($p= 0,585$ bzw. $p= 0,720$). Sood et al.^[83] kommen diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass die Chemotherapie auch einen günstigen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle aufweist. Sie erheben eine 3-Jahres Lokalrezidivrate von nur 12% bei simultaner Chemotherapie. Demgegenüber erlitten 23% der Patientinnen ohne simultane Chemotherapie ein Rezidiv. Auch andere Studien bestätigen bei simultaner Radiochemotherapie geringere 3-Jahres-Lokalrezidiv- bzw. Fernrezidivraten (8 – 33% bzw. 16 – 28%)^[84, 85, 96].

In der vorliegenden Arbeit führt die unterschiedliche Gruppenstärke – 89 Patientinnen mit vs. 14 Patientinnen ohne simultane Chemotherapie – zur Einschränkung der statistischen Aussagekraft, was als mögliche Ursache für die divergenten Ergebnisse diskutiert werden muss.

Auto	Jahr	Überleben			p-Wert
		Zeitraum	RT	RCT	
Morris ^[57]	1999	5-JÜL	58%	73%	< 0,001
Keys ^[61]	1999	5-JÜL	62%	72%	0,008
Whitney ^[58]	1999	5-JÜL	50%	61%	0,018
Rose ^[55]	1999	3-JÜL	48%	66%	< 0,001
Sood ^[83]	2002	3-JÜL	77%	88%	kA
Chung ^[84]	2005	5-JÜL	kA	77%	kA
Toita ^[85]	2005	3-JÜL	kA	79%	kA
Spensley ^[96]	2009	5-JÜL	49%	60%	0,06
Lee ^[95]	2009	kA	kA	kA	0,48
Meseck	2013	6-JÜL	16,70%	37%	0,151

Tabelle 22 Übersichtstabelle des Gesamtüberlebens bei alleiniger Radiotherapie verglichen mit simultaner Radiochemotherapie. JÜL Jahresüberleben; RT alleinige Radiotherapie; RCT Radiochemotherapie; kA keine Angaben

5.2. Akute und chronische Nebenwirkungsraten

Nebenwirkungen bis zum 90. Tag post radiationem sind akute Komplikationen. Danach treten Spätfolgen der Strahlentherapie auf. Diese chronischen Nebenwirkungen entwickeln sich zum einen konsekutiv aus einer akuten Schädigung des Gewebes. Zum anderen treten sie auch ohne akute Vorschädigung durch eine strahleninduzierte Gefäßschädigung und einer damit einhergehenden Minderperfusion der Organe auf ^[17]. So kann es auch nach langen Zeiträumen von über 20 Jahren noch zu therapiebedingten Beschwerden kommen ^[56]. Wie eine Meta-Analyse von Maduro et al. ^[56] zeigt, gilt dies vor allem für urologische Spätkomplikationen und das Auftreten von Sekundärmalignomen. Der Nachbetrachtungszeitraum dieser Arbeit ist wesentlich kürzer, sodass die Raten der chronischen Nebenwirkungen möglicherweise noch ansteigen.

Zur Analyse der Nebenwirkungen sind folgend Komplikationen der Grade 2 bis 4 eingeflossen. Sehr milde Nebenwirkungen (Grad 1) wurden auf Grund fehlender klinischer Relevanz unzureichend dokumentiert und deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Mäßige und schwere Nebenwirkungen wurden teils graduell, teils beschreibend ohne Einschätzung des Schweregrades festgehalten. Diese uneinheitliche Dokumentation kam durch die interindividuelle Erhebung der Komplikationen zustande und erschwerte in Einzelfällen die Interpretation der tatsächlichen Schwere einer Nebenwirkung. Inkonsistente und unzureichende Dokumentation beklagen auch von Parliament et al. ^[107]. Diese zeigen, dass 46% der von den Patienten beschriebenen Nebenwirkungen in den ärztlichen Unterlagen nicht oder unzureichend dokumentiert wurden und es somit zur Herabstufung der Zahl und Schwere der Komplikationen kommt. Eine breite klinikabhängige Varianz dieser inkonsistenten Dokumentation von 4 – 71% zeigt eine weitere Studie ^[45] auf. Auch die Wahl des etablierten Scores zur Einteilung der Komplikationen führt zu signifikanten Unterschieden in der Häufigkeitsverteilung und damit zur eingeschränkten Vergleichbarkeit verschiedener Studien. Eine Arbeit von Hoeller et al. ^[108] belegt dies bei Verwendung des RTOG/EORTC- bzw. LENT/SOMA-Score zur Erfassung chronischer dermalen Nebenwirkungen.

Eine valide Dokumentation und Einschätzung der Nebenwirkungen ist auch über die Evaluation einer Therapie hinaus bedeutsam. So kann das Auftreten einer akuten Komplikation und deren Einschätzung als schwer oder lebensbedrohlich eine Deeskalation oder einen Abbruch der Therapie mit sich bringen. Dies wiederum führt unter Umständen zu einer direkten Minderung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens ^[109]. In dieser Arbeit kam es in drei Fällen (2,9%) zur Unterbrechung der Radiatio auf Grund starker Nebenwirkungen. Andere Studien geben nebenwirkungsbedingte Therapieunterbrechungen in 0 – 2,9% der Fälle an ^[18, 35, 62, 84].

Diskussion

Ein weiterer Punkt der zu starken Schwankungen der Nebenwirkungsraten verschiedener Studien führt, liegt in der unterschiedlichen Erfassung und statistischen Aufarbeitung der Daten begründet. So wird in einigen Studien – wie in dieser Arbeit – jede Nebenwirkung, auch gleicher Art und gleichen Schweregrades, bei mehrfachem Auftreten am selben Patienten dokumentiert und statistisch verarbeitet. Daraus ergeben sich letztlich höhere Nebenwirkungsraten verglichen mit Studien die lediglich den schwerwiegendsten Grad – unabhängig von Häufigkeit und Art der Nebenwirkung – vermerken. Auch hämatologische Nebenwirkungen, wie Anämie und Leukopenie, werden nur in einem Teil der Studien zu radiogenen Nebenwirkungen erfasst. In dieser Arbeit sind Blutbildveränderungen jedoch für 8,7% der zweitgradigen, für 44,9% der drittgradigen und sogar für 75% der viertgradigen Komplikationen verantwortlich.

Für die Analyse der Nebenwirkungen ist in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf den Vergleich zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen gelegt worden. In die Auswertung flossen hauptsächlich akute Nebenwirkungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, der Haut, des Blutbildes sowie chronische Nebenwirkungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes ein. Weitere Reaktionen wurden – soweit dokumentiert und graduiert – ebenfalls erfasst. Wie Feyer et al. ^[110] zeigen, sind vor allem diese unspezifischen Nebenwirkungen wie Erschöpfungszustände (Strahlenkater), Schlaflosigkeit und Haarausfall für die Lebensqualität des Patienten bedeutsam. So gaben 60% der Patienten an, unter Erschöpfungszuständen zu leiden, welche in 28% zu schweren Beeinträchtigungen führten. 42% der Patientinnen klagten über Schlaflosigkeit und 54% über Haarausfall.

In dieser Arbeit traten insgesamt 292 Nebenwirkungen auf, das heißt durchschnittlich 2,8 zweit-, dritt- oder viertgradige Nebenwirkungen pro Patientin. Einen etwas niedrigeren Wert von 2,4 Nebenwirkungen pro Patientin publizierten Le Pechoux et al. ^[82].

Entgegen der Erwartung konnte kein häufigeres Vorkommen akuter und chronischer Nebenwirkungen im brachytherapierten Kollektiv festgestellt werden. Dies war vor dem Hintergrund der höheren Strahlenbelastung der brachytherapierten Patientinnen mit durchschnittlich 79,5 Gy Gesamtdosis gegenüber 63,3 Gy der nicht brachytherapierten Gruppe überraschend. Es zeigte sich, dass 88,5% der brachytherapierten und 84,3% der nichtbrachytherapierten Patientinnen akute Nebenwirkungen entwickelten ($p=0,539$). Bei den chronischen Nebenwirkungen lag dieser Anteil bei 32,7% und 29,4% ($p=0,719$). Auch eine Arbeit von Kalb ^[100] konnte keinen signifikanten Unterschied der Nebenwirkungsraten zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen feststellen. Logsdon et al. ^[67] gaben in einer Arbeit an 1096 Patientinnen sogar eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate der nicht brachytherapierten Patientinnen an, wenn diese eine perkutane Strahlendosis von über 52 Gy erhielten. Auch eine Studie von Nout et al. ^[94], welche die alleinige Brachytherapie mit der ausschließlich perkutanen Bestrahlung an Endometriumkarzinom-Patientinnen verglich, kam zu dem Schluss, dass

Diskussion

die perkutane Bestrahlung gegenüber der Brachytherapie eine signifikant schlechtere Lebensqualität und höhere Nebenwirkungsraten verursacht. Lediglich Barraclough et al. [72] verzeichnen mehr drittgradige Nebenwirkungsraten bei brachytherapierten Patientinnen (8% vs. 2%). Im Gegensatz zu den angeführten Studien, erhielten in der vorliegenden Arbeit beide Therapiegruppen eine annähernd gleiche perkutane Strahlendosis von 63 Gy. Als möglicher Grund für die nahezu gleichen Nebenwirkungsraten – trotz höherer Gesamtdosis im brachytherapierten Kollektiv – muss der erhöhte Anteil an FIGO-Stadium IV Patientinnen im nicht brachytherapierten Kollektiv diskutiert werden. In diesem Stadium wird durch umfangreiche Strahlenfelder ein größeres Volumen der Risikoorgane bestrahlt. Diese These konnte in der stadienbereinigten Analyse aller FIGO-Stadium III Patientinnen jedoch nicht belegt werden, da auch hier beide Gruppen annähernd gleiche Nebenwirkungsraten aufwiesen.

Andere Studien an brachytherapierten Patientinnen gaben Raten von 0 – 22% bei den akuten [18, 80, 83, 84] und 5 – 48,1% bei den chronischen zweit- bis viertgradigen Nebenwirkungen an [18, 67, 74, 76, 80, 83, 84, 90]. Bei allein perkutan bestrahlten Patientinnen kam es zu 6,3 – 11,4% [44, 72] akuten und 18 – 50% chronischen Nebenwirkungen [44, 67, 72]. Diese Zahlen lassen die erhebliche Varianz der Nebenwirkungsraten erkennen, welche auch in einer Literaturanalyse von Petereit et al. [66] beschrieben wurde. Diese gab eine durchschnittliche Rate aller strahlenbedingten Nebenwirkungen von 5% an. Die Studie weist zudem, wie eingangs erwähnt, auf die uneinheitliche Angabe von Rohdaten und deren verschiedenen statistische Aufarbeitung hin. Die in Tabelle 23 angeführten Studien gaben vor Allem bei Inklusion hämatologischer und milder zweitgradiger Komplikationen hohe Nebenwirkungsraten an.

Autor	Jahr	Gesamtdosis in Gy	Mit Brachytherapie		Ohne Brachytherapie	
			Akute NW	Chronische NW	Akute NW	Chronische NW
Chung [84]	2006	72-80	11% **	6% **		
Sood [83]	2002	63-66	20-22%**	5% *		
Nam [80]	2004	80-85	0% **	16,3% *		
Pinn-Bingham [97]	2012	80	11,3% *	13%**		
Roy [106]	2011	64 -71	kA	24%**		
Pötter [90]	2011	73-78	kA	48,1%*		
Toita [74]	2008	62-80	kA	22% *		
Yoshida [18]	2011	70	5,7%**	8,6%**		
Tan [76]	2008	66	kA	18,3% **		
Logsdon [67]	1999	variabel	kA	15-28%**	kA	49-61%**
Barraclough [72]	2008	54-70			11,4%*	18% *
Matsuura [44]	2006	66			6,3%***	25%***
Meseck	2013	66-87	88,5%*	32,7%*	84,3%*	29,4%*

Tabelle 23 Übersichtstabelle der akuten und chronischen Nebenwirkungen brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientenkollektive. NW Nebenwirkungen; kA keine Angaben; * Nebenwirkungen der Grade 2-4; ** Nebenwirkungen der Grade 3 und 4; *** Nebenwirkungen Grad 2

5.2.1. Akute und chronische Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes

Bei den akuten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes kommt es vor Allem zur Diarrhö und zu Übelkeit. Studien geben hier Raten von 8 – 86% bei den milden und mäßigen sowie 0 – 8% bei den schweren und lebensbedrohlichen Komplikationen an ^[62, 80, 84, 93, 95, 97, 106]. In dieser Arbeit wurde bei 54,4% der Patientinnen eine Diarrhö dokumentiert. Damit lag der Anteil im Rahmen der Literaturangaben, welche Raten von 32 – 57% beschreiben ^[17, 100, 110]. Nausea und Emesis traten bei 21,4% sowie abdominelle Schmerzen bei 4,8% der Patientinnen auf. Damit lagen diese Raten unter denen verschiedener Studien, welche bei 29,2 – 51% der Patientinnen Übelkeit und Erbrechen ^[100, 110] sowie bei 7 – 22% Enteritiden/ Proktitiden ^[93, 111] beschreiben.

Der Anteil an zweitgradigen akuten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes lag bei 78,6% (n= 81), wobei kein deutlicher Unterschied zwischen dem brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientenkollektiv besteht (n= 42 vs. n=39). Jedoch traten akute drittgradige Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes mehr als doppelt so häufig bei brachytherapierten Patientinnen auf (n= 9 vs. n= 4; p= 0,119). Wie in Tabelle 24 ersichtlich, sind die Raten an akuten erstgradigen Nebenwirkungen in brachytherapierten und nicht brachytherapierten Kollektiven zwar vergleichbar, jedoch bei den zweit – bzw. drittgradigen Nebenwirkungen in den brachytherapierten Kollektiven erhöht ^[44, 72, 84, 90, 91, 93, 95, 97, 106]. Grundsätzlich muss dabei jedoch darauf hingewiesen werden, dass hier nur 2 kleine Studien mit 16 ^[44] bzw. 44 Patientinnen ^[72] eines nicht brachytherapierten Kollektivs vorliegen. Dem gegenüber steht eine Vielzahl von Studien mit deutlich höheren Fallzahlen, welche die Nebenwirkungen der Tele-Brachytherapie dokumentieren.

Eine weitere Studie von Nout et al. ^[94] konnte im Gegensatz dazu an allein brachytherapierten Patientinnen signifikant weniger akute sowie chronische gastrointestinale Nebenwirkungen und damit eine höhere Lebensqualität als in einem perkutane bestrahlten Vergleichskollektiv feststellen.

Auch bei Betrachtung der chronischen erst- und zweitgradigen Nebenwirkungsraten sind brachytherapierte und nicht brachytherapierte Patientinnen vergleichbar. In den vorliegenden Studien wurden jedoch keine dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen bei nicht brachytherapierten Patientinnen beschrieben. Im Gegensatz dazu werden bei den brachytherapierten Zervixkarzinom-Patientinnen Raten von 0 – 8% dritt- und 0 – 4% viertgradige Komplikationen beschrieben (Tabelle 24). In der vorliegenden Arbeit finden sich im nicht brachytherapierten Kollektiv höhere Raten an viertgradigen Nebenwirkungen von 9,8%. Die chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen sind im nicht brachytherapierten Kollektiv in allen Schweregraden minimal höher als im brachytherapierten. Den höheren Anteil an FIGO-Stadium IV Patientinnen im nicht brachytherapierten Kollektiv als Erklärung für die

hohen Nebenwirkungsraten trotz niedrigerer Strahlendosis anzuführen, wird durch die stadienbereinigte Analyse widerlegt. Hier zeigt sich zwar ein höherer Anteil an zweitgradigen Nebenwirkungen im brachytherapierten Kollektiv (p= 0,379), allerdings sind alle viertgradigen gastrointestinalen Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III im nicht brachytherapierten Kollektiv zu finden (p= 0,077).

Autor	Jahr	Therapie	Akute GI Nebenwirkungen (in %)				Chronische GI Nebenwirkungen (in %)			
			1	2	3	4	1	2	3	4
Pinn-Bingham ^[97]	2012	mit BT	34	7,8	0,9	0	6,9	7,8	7,8	0
Pötter ^[90]	2011	mit BT					6,4	5,3	1,1	1,6
King ^[48]	2006	Mit BT	44	18	7,6	2,5	15	13	0	3,8
Chung ^[84]	2005	mit BT	35	86	2	0	10	26	6	3
Wang ^[63]	1997	mit BT					20	13	3	2
Lee ^[95]	2009	mit BT	20,3	13	8	0,6				
Huang ^{[93]*}	2012	mit BT	9,8	10,5	0,7	0,7				
Meseck	2013	mit BT	kA	80,8	17,3	0	kA	1,9	0	9,6
Matsuura ^[44]	2012	ohne BT	43,8	0	0	0	0	12,5	0	0
Barracough ^[72]	2008	ohne BT		4,6	0	0	4,6	9	0	0
Meseck	2013	ohne BT	kA	76,5	7,8	2	kA	9,8	2	11,8

Tabelle 24 Übersichtstabelle der akuten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes. GI gastrointestinale; BT Brachytherapie, kA keine Angaben; * nur Proktitiden wurden betrachtet.

5.2.2. Akute und chronische Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes

Akute urogenitale Nebenwirkungen sind vornehmlich Dysurie mit 8,6 – 15 % ^[80, 94, 100], Pollakisurie mit 5 – 43,8% ^[44, 94, 100], Harninkontinenz mit 13 – 18,1% ^[94], Scheidenverklebungen mit 21% ^[100] und Kolpinitiden/Vaginitiden mit 6,3% ^[100]. In dieser Arbeit trat eine Dysurie in 28,2% der Fälle und damit häufiger als in der Literatur beschrieben auf. Bei der Häufigkeit der Pollakisurie bzw. Kolpitis/ Vaginitis wurden durchschnittliche (9,7 bzw. 8,7%) und bei Harninkontinenz bzw. Scheidenverklebungen unterdurchschnittliche Raten dokumentiert (1% bzw. 4,9%).

Chronische Nebenwirkungen werden in Form von Zystitiden bei 1,1 – 19% ^[45, 84, 93, 94, 100], Harninkontinenz bei 7 - 16% ^[94, 100], einer Schrumpfbilase bei 2 - 4% ^[96, 100], Ureterobstruktionen mit Nierenfunktionsstörungen bei 26% ^[100], Scheidenobstruktionen bei 1,9 – 34% ^[44, 78, 90, 100], Scheidenulcera bei 1,7% ^[97] und vesiko- bzw. rektovaginalen Fisteln bei 0 – 3,9 % bzw. 0 – 4,2 % ^[68, 74, 82, 84, 88, 100] der Patientinnen angegeben. Die Ergebnisse dieser Arbeit lagen weitestgehend innerhalb der publizierten Werte. Lediglich Ureterobstruktionen traten mit nur 3,9% deutlich seltener auf.

Diskussion

Da eine Reihe urogenitaler Spätsymptome – auf Grund der hohen Inzidenz in der weiblichen Normalbevölkerung – nicht immer einwandfrei den Folgen der Radiotherapie zuzuordnen sind, untersuchten Lind et al. [78] das Auftreten von Spätkomplikationen von 789 pelvikal radiotherapierten Frauen und verglichen diese Komplikationen mit der Normalbevölkerung. Dabei beschrieben die Autoren bei 9% einen kontinuierlichen Harndrang, bei 34% vaginale Obstruktionen und bei 17% Dyspareunien und damit ein altersbereinigt erhöhtes relatives Risiko von 2,8 für kontinuierlichen Harndrang, 1,8 für vaginale Obstruktionen und 3,7 für Dyspareunien.

Urologische Nebenwirkungen traten sowohl bei den akuten als auch den chronischen Nebenwirkungen im nicht brachytherapierten Kollektiv häufiger auf. Bei 29,8% bzw. 41,2% der brachytherapierten bzw. nicht brachytherapierten Patientinnen entwickelten sich akute und bei 9,6% bzw. 13,7% chronische Nebenwirkungen. Zweitgradige akute Nebenwirkungen kamen im nicht brachytherapierten Kollektiv signifikant häufiger vor ($p=0,022$). Chronische urologische Nebenwirkungen traten bei den allein perkutan bestrahlten Patientinnen häufiger und schwerwiegender in Erscheinung.

Autor	Jahr	Therapie	Akute UG Nebenwirkungen (in %)	Chronische UG Nebenwirkungen (in %)							
				1				2			
				1	2	3	4	1	2	3	4
Pinn-Bingham [97]	2012	mit BT	UG 41	2,6	0	0	6	3,4	4,3	0	
Pötter [90]	2011	mit BT	U				12,8	7,7	1,9	0	
			G				53,8	28,2	1,3	0,6	
Tan [76]	2008	mit BT	U				7	7	3	3	
King [48]	2006		UG 12	5	1	0	9	22	2	4	
Chung [84]	2005	mit BT	U 17	5	0	0	3	14	0	2	
Lee [95]	2009	mit BT	UG 14,1	6,1	1,8	0,4					
Meseck	2013	mit BT	U kA	28,8	1,9	0	kA	7,7	3,8	0	
			G kA	11,5	1,9	0	kA	17,3	0	0	
Matsuura [44]	2012	ohne BT	UG 37,5	6,3	0	0	-	12,5	0	0	
Barracough [72]	2008	ohne BT	U	4,6	0	0	2	0	2	0	
			G	2,3	0	0	18	7	0	0	
Meseck	2013		U kA		2	0	kA	3,9	9,8	2	
			G kA		0	0	kA	7,8	0	2	

Tabelle 25 Übersichtstabelle der akuten und chronischen urogenitalen Nebenwirkungen. BT Brachytherapie, UG urogenitale; U urologische Nebenwirkungen, G gynäkologische Nebenwirkungen.

Vaginale Nebenwirkungen sind durch die räumliche Nähe der brachytherapeutischen Quelle bei den Brachytherapierten stärker zu erwarten. Die Ergebnisse dieser Arbeit können dies nur eingeschränkt bestätigen. Lediglich chronische zweitgradige Nebenwirkungen traten im brachytherapierten Kollektiv etwas häufiger auf ($p=0,148$). Eine Arbeit von Kalb [100] hingegen beschreibt bei brachytherapierten Patientinnen mehr Nebenwirkungen der Vagina und des harnableitenden Systems. Allerdings stellten sich diese Ergebnisse nicht signifikant dar ($p=0,092$ bzw. $p=0,292$). Andere Studien publizieren Raten von 2 – 6% bei den akuten und 2 –

Diskussion

28% bei den chronischen mittelschweren und schweren urogenitalen Nebenwirkungen^[44, 48, 72, 84, 90, 95, 97]. Ein deutlicher Unterschied zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen konnte bei Zusammenschau der Studien nicht erhoben werden. Zwar stellten Matsuura^[44] und Barraclough et al.^[72] an nicht brachytherapierten Patientinnen keine viertgradigen urogenitalen Nebenwirkungen fest, allerdings lag die Rate in Studien mit einer deutlich größeren Anzahl an brachytherapierten Patientinnen ebenfalls auf einem niedrigen Niveau von 0 – 4%^[48, 76, 84, 90, 95, 97].

5.2.3. Akute und chronische Nebenwirkungen des Blutbildes

Bei der Bestrahlung gynäkologischer Tumoren liegt das knöcherne Becken, welches einen erheblichen Teil der Hämatopoese des Erwachsenen übernimmt, zu großen Teilen innerhalb des Bestrahlungsfeldes bis 50 Gy. Die dadurch verursachte Myelosuppression führt zu anämischen, leuko- und thrombopenischen Zuständen, welche bei schwerstem Auftreten einen Therapieabbruch zur Folge haben können. Bei der Erhebung dieser Nebenwirkungen ist – im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen – dank der heute üblichen Blutbildkontrollen auch retrospektiv eine objektive Einschätzung der Schwere möglich. In der Literatur werden dritt- und viertgradige Nebenwirkungsraten von 4 – 14,1%^[69, 84, 89, 95, 106] für das Auftreten einer Anämie, von 12 – 23 %^[69, 89, 95, 106] für das Auftreten einer Leukopenie und von 0 – 10 %^[69, 84, 89, 95] für das Auftreten einer Thrombopenie publiziert. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen mit Anämie-, Leukopenie- und Thrombopenieraten dritten und vierten Grades von 8,7%, 11,7% und 2,9% vergleichbare Werte.

Wie bereits erwähnt, geht ein Großteil aller dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen auf Blutbildveränderungen zurück. Zu diesem Ergebnis kommen auch Sood et al.^[83]. Diesen zu Folge sind 71% der dritt- bzw. 77% der viertgradigen Nebenwirkungen hämatologischer Art. Bei vergleichbaren Raten für viertgradige hämatologische Nebenwirkungen, liegt der Anteil drittgradiger hämatologischer Nebenwirkungen in dieser Arbeit bei nur 45% aller Komplikationen dritten Grades.

Beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen zeigen sich bei den zweit- und drittgradigen Nebenwirkungen ähnliche Raten. Jedoch liegt der Anteil viertgradiger hämatologischer Komplikationen im brachytherapierten Kollektiv höher ($p=0,082$). Eine ausgeprägte Leukopenie war bei 3 brachytherapierten Patientinnen Ursache für die Unterbrechung der Chemotherapie, während im nicht brachytherapierten Kollektiv keine Therapiepause auf Grund hämatologischer Nebenwirkungen vorkam.

5.2.4. Akute dermale Nebenwirkungen

Schwere dermale Nebenwirkungen wie etwa Hautnekrosen sind dank moderner Bestrahlungsplanung und -durchführung sowie der Brachytherapie bei der Behandlung des Zervixkarzinoms selten. Neuere Studien publizieren Raten von 6 – 33 % milde und mäßige akute dermale Nebenwirkungen bei der Bestrahlung gynäkologischer Tumoren ^[48, 100, 104, 105, 106]. Die Zahlen dieser Arbeit sind mit den vorliegenden Studien vergleichbar. In 14,6% (n= 15) traten milde und in 3,9% (n= 4) mäßige dermale Nebenwirkungen auf. Laut einer Studie von Roy et al. ^[106] verzögert sich in 16% der Fälle die Radiochemotherapie auf Grund dermalen Nebenwirkungen. In dieser Arbeit ist kein Fall schwerer Hauterscheinungen und einer daraus resultierenden Therapieverzögerung aufgetreten.

Da sowohl das brachytherapierte als auch das nicht brachytherapierte Kollektiv eine annähernd gleiche perkutane Strahlendosis erhielt, war auch von gleichwertigen dermalen Nebenwirkungsraten auszugehen. Hier überwiegen zwar im nicht brachytherapierten Kollektiv die zweitgradigen (n= 9 vs. n= 6) und im brachytherapierten Kollektiv die drittgradigen Nebenwirkungen (n= 3 vs. n= 1), jedoch ohne signifikante Bedeutung (p= 0,380 bzw. p= 0,298).

5.2.5. Einfluss der Chemotherapie auf die Nebenwirkungsraten

Durch die simultane Radiochemotherapie, die die Mehrheit der Patientinnen erhielt, ist eine klare Trennung radiogener und chemotherapiebedingter Nebenwirkungen nicht zuverlässig vornehmbar. Zum einen treten eine Reihe von Beschwerden, wie etwa Diarrhö, Emesis oder Blutbildveränderungen, sowohl im Rahmen einer Radio- als auch einer Chemotherapie auf, zum anderen kommt es durch die simultane Applikation der Chemotherapie auch zur Strahlensensibilisierung der Risikoorgane ^[53]. Wie bereits erwähnt, werden in einigen Studien Nebenwirkungen die zu Teilen chemotherapiebedingt sind, nicht erfasst. Dies sind vorrangig Blutbildveränderungen. Doch gerade beim Zervixkarzinom liegt durch die Bestrahlung des Beckens ein erheblicher Teil des hämatopoeten Knochenmarks im Bestrahlungsgebiet und führt damit zu Blutbildveränderungen. Nichtsdestotrotz zeigt eine Reihe von Studien, dass vor Allem bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen ein signifikanter Unterschied zwischen simultan radiochemotherapierten und allein radiotherapierten Patientinnen besteht ^[47, 50, 55, 57, 70, 83].

Auch das häufigere Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen bei simultaner Radiochemotherapie wird von zahlreichen Studien publiziert ^[47, 50, 62, 70, 95]. Während einige Studien hier keinen signifikanten Unterschied feststellen können ^[70], zeigt eine Meta-Analyse von Kirwan et al. ^[50], dass neben den hämatologischen Nebenwirkungen lediglich im Bereich gastrointestinaler Komplikationen eine signifikant höhere Rate in radiochemotherapierten Kollektiven existiert. Desweiteren führen Tan et al. ^[62] an, dass gastrointestinale Nebenwirkungen die häufigs-

Diskussion

te Ursache für die Unterbrechung bzw. unvollständige Fortführung der Radiochemotherapie darstellt.

Chemotherapeutika als Radiosensitizer führen auch zur Sensibilisierung der Haut und damit zu potentiell höheren Nebenwirkungsraten. Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein signifikant vermehrtes Auftreten akuter dermaler Nebenwirkungen belegt werden. Jedoch traten prozentual doppelt so häufig zweitgradige Nebenwirkungen im chemotherapierten Kollektiv auf und alle drittgradigen dermalen Nebenwirkungen sind bei radiochemotherapierten Patientinnen zu finden ($p= 0,449$ bzw. $p= 0,419$). Auch andere Studien zeigen ein häufigeres Auftreten dermaler Nebenwirkungen bei Radiochemotherapierten, jedoch ohne dies signifikant belegt zu können ^[19, 47, 50].

Während einige Studien erhöhte Raten von urologischen Nebenwirkungen durch die simultane Applikation von Cisplatin publizierten ^[47, 63, 95], kann dies durch eine Reihe anderer Studien nicht belegt werden ^[50, 55, 70]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen bei den zweitgradigen Nebenwirkungen ein signifikant höheres Auftreten urologischer Komplikationen im radiochemotherapierten Kollektiv ($p= 0,011$). Für die dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen war trotz der höheren Raten keine Signifikanz zu verzeichnen. Bezüglich vaginaler Komplikationen konnte in der vorliegenden Arbeit zwar ein häufigeres Vorkommen im radiochemotherapierten Kollektiv verzeichnet werden (RCT 28,1% vs. RT 14,3%), jedoch war auch dies nicht signifikant. Diese Ergebnisse werden durch andere Studien verifiziert ^[55, 95].

Eine Vielzahl von klinischen Studien weist nach, dass die Chemotherapie keinen Einfluss auf die chronischen Nebenwirkungen hat ^[56, 83, 106]. In 2 Studien wurden sowohl in chemotherapierten als auch in nicht chemotherapierten Kollektiven gleiche chronische Nebenwirkungsraten von 24 bzw. 5% publiziert ^[106 bzw. 83]. Hingegen konnte in einem Tierversuch von Lundbeck et al. ^[63] nachgewiesen werden, dass chronische Nebenwirkungen der Harnblase bei simultaner Applikation der Chemotherapie sowohl häufiger als auch früher in Erscheinung treten.

Autor	Jahr	RCT NW (%)			alleinige RT NW (%)		
		GI	UG	HT	GI	UG	HT
Keys ^[61]	1999	14	2	21	kA	kA	kA
Morris ^[57]	1999	9	1	37	2	0	1
Whitney ^[58]	1999	8	1	4	kA	kA	kA
Rose ^[55]	1999	8	2	13	kA	kA	kA
Wong ^[70]	1999	0	0	11,4	0	0	0,5
Sood ^[83]	2002	12-16		40	4,2	0	0
Pearcey ^[35]	2002	13	2	5	1	1	0
Tan ^[62]	2004	1,4	0	2,8	kA	kA	kA
Lee ^[95]	2009	15	5	46	2	1	12
Meseck	2013	12,3	10,1	24,7	7,1	0	0

Tabelle 26 Übersichtstabelle der akuten gastrointestinalen, urogenitalen und hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 radio- und radiochemotherapierter Zervixkarzinom-Patientinnen. RCT Radiochemotherapie; RT Radiotherapie; GI gastrointestinale Nebenwirkungen; UG urogenitale Nebenwirkungen; HT hämatologische Nebenwirkungen; kA keine Angabe; NW Nebenwirkung.

5.3. Zusammenfassende Diskussion

Wie bereits oben erläutert handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse der Therapieoptionen beim Zervixkarzinom außerhalb eines Studienprotokolls. Die Probleme, die eine solche Betrachtung mit sich bringen, wurden in der Nebenwirkungsanalyse schon kurz diskutiert. Neben der uneinheitlichen Erfassung der Nebenwirkungen, kam es auch in der Anamneseerhebung und dem Nachbehandlungszeitraum teilweise zu lückenhaften Verläufen. So konnte der Lebensstatus einiger Patientinnen erst durch Kontaktaufnahme zu verschiedenen Ärzten bzw. Kliniken oder durch Informationen aus dem Tumorregister Magdeburg festgestellt werden. Hier war in Einzelfällen die Todesursache nicht eindeutig eruierbar, sodass die Berechnung der krankheitsspezifischen Mortalitätsrate nicht praktikabel war. Auch fehlten Aktenangaben zum histologischen Subtyp und FIGO-Stadium. Durch die retrospektive Ausrichtung der vorliegenden Arbeiten kam es auch zum Überwiegen der FIGO-Stadium IV Patientinnen im nicht brachytherapierten Kollektiv. Weitere Punkte, die zu einem Bias in der statistischen Auswertung führen können, sind die verschiedenen chemotherapeutischen Regime, die unterschiedlichen Gruppenstärken und die variablen Nachbetrachtungszeiträume der einzelnen Gruppen.

Allerdings bieten retrospektive Arbeiten im Allgemeinen, die ihre Daten aus der klinischen Routine erheben, auch Chancen. So kann die Anwendung einer neuen Bestrahlungstechnik – welche zuvor in einer prospektiven Studie erprobt wurde – in der klinischen Praxis extern vali-

Zusammenfassung

diert werden. Zudem haben prospektive Studien strenge Einschlußkriterien, wodurch homogener Kollektive entstehen. Die klinische Praxis kann dies nicht bieten. In dieser Arbeit wurden selbst Patientinnen mit palliativem Behandlungsansatz eingeschlossen, sofern eine ausreichend hohe Bestrahlungsdosis erreicht wurde. Auch ein hohes Lebensalter oder Multimobilität führte nicht zum Ausschluss aus dieser Studie. Dies führt möglicherweise in der vorliegenden Arbeit zu divergenten Überlebens- und Nebenwirkungsraten gegenüber den Ergebnissen prospektiver Studien.

Eine weitere Möglichkeit, die diese Arbeit bot, war die Aufarbeitung der Daten eines relativ langen Zeitraums von über 10 Jahren. Dadurch kommen lange Nachbetrachtungszeiträume der „alten“ Therapieregime zustande. Desweiteren konnten mehrere Therapieoptionen, welche nacheinander praktiziert wurden, miteinander verglichen werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Überlebens- und Nebenwirkungsraten mit denen prospektiver Studien vergleichbar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen gute Daten für die ab 2004 durchgeführte Brachytherapie und mit Einschränkungen auch für die Anwendung des Vienna Applikators.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv das Gesamt- und rezidivfreie Überleben sowie die radiogenen Nebenwirkungsraten eines Patientenkollektivs von 103 Frauen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom vergleichend analysiert. Die definitive oder neoadjuvante Radiotherapie fand im Zeitraum von Juli 1999 bis August 2010 in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg statt. Die FIGO-Stadien IIB bis IV wurden eingeschlossen. Es erfolgte die Unterteilung des Kollektivs in mehrere Gruppen, die sich auf das jeweils zugrundeliegende Therapie-schema stützte. Der Wandel der Therapiekonzepte, welcher sich im Laufe der Jahre vollzog, wurde bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft. Besonders der Beitrag der Brachytherapie bei der Behandlung des Zervixkarzinoms sollte im Vordergrund stehen und den Überlebensvorteil verschiedener Therapieregime, sowie einer neuen Applikatortechnik eruieren. Es erfolgte sowohl ein Vergleich zwischen brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen, als auch eine Analyse verschiedener brachytherapeutischer Regime untereinander. Bezüglich der Nebenwirkungen stellte sich die Frage, ob die zusätzliche Strahlenbelastung der Brachytherapie zu vermehrten oder schwerwiegenderen Komplikationsraten führt.

Zusammenfassend kann kein Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben des brachytherapierten Kollektivs festgestellt werden ($p = 0,834$). Jedoch zeigte sich ein signifikant

Zusammenfassung

besseres Gesamtüberleben der ab 2004 brachytherapierten Gruppe gegenüber der bis 2002 brachytherapierten ($p=0,019$). Überlebensvorteile des Vienna-Applikators sind in dieser Arbeit nur als Trend darzustellen ($p=0,181$). Zu beachten ist hier allerdings das kleine Patientenkollektiv und die kurze Nachbetrachtungszeit von durchschnittlich 19 Monaten. Das lokalrezidivfreie Überleben war in allen brachytherapierten Gruppen – das Notfallafterloading ausgeschlossen – signifikant besser als im nicht brachytherapierten Kollektiv ($p=0,009$ bzw. $p=0,032$). Die operative Behandlung nach abgeschlossener perkutaner Radiatio zeigt bezüglich des Gesamtüberlebens zwar tendenziell bessere Ergebnisse ($p=0,116$), jedoch zeichnet sich in der Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens ein nicht signifikanter Vorteil der brachytherapierten Gruppe ab ($p=0,176$).

Die Nebenwirkungsraten akuter und chronischer Schädigungen sind sowohl in der Gesamtheit, als auch bei Betrachtung der einzelnen Risikoorgane bei brachytherapierten und nicht brachytherapierten Patientinnen in Zahl und Schwere vergleichbar. Lediglich drittgradige akute Nebenwirkungen traten im brachytherapierten Kollektiv signifikant häufiger auf. Ein erheblicher Teil – vor Allem der urologischen und hämatologischen – Nebenwirkung muss auf die simultane Chemotherapie zurückgeführt werden. Dies belegt der Vergleich radio- und radiochemotherapierter Patientinnen signifikant.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann von einem Vorteil der neuen brachytherapeutischen Regime gegenüber dem zuvor praktizierten ausgegangen werden. Derzeit konnte an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg jedoch kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben der brachytherapierten gegenüber der nicht brachytherapierten Patientinnen nachgewiesen werden. Um den tatsächlichen Stellenwert des Vienna-Applikators belegen zu können, bedarf es einer weiteren Studie mit einer umfangreicheren Zahl an Patientinnen und längerem Nachbetrachtungszeitraum. Der deutliche Trend zum besseren Gesamt- und rezidivfreien Überleben deutet schon jetzt – bei allerdings eingeschränkter statistischer Aussagekraft – auf eine erfolgsversprechende Therapieoption hin. Die Brachytherapie ruft insgesamt keine erhöhten akuten und chronischen Nebenwirkungsraten hervor.

7. Abkürzungsverzeichnis

BT	Brachytherapie
CA	Karzinom
Chemo	Chemotherapie
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTC	Common-Toxic-Criteria
d	Tag
G	Genital
GI	Gastrointestinal
GIT	Gastrointestinaltrakt
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate
HI	Harninkontinenz
HT	hämatologisch
JÜL	Jahresüberlebensrate
kA	keine Angaben
KOF	Körperoberfläche
LDR	Low-dose-rate
LENT/SOMA	Late Effects of Normal/ Subjective, Objective, Management, Analytic
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Nahrungsaufnahme
NW	Nebenwirkung
OP	Operation
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
p	Signifikanzwert
Pap	Papanicolau
PET	Positronen Emissions Tomograph
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	relatives Risiko
RT	Radiotherapie
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer
SH	Schleimhaut
U	Urologisch
UG	Urogenitaltrakt
ÜL	Überleben
Vienna	Vienna-Applikator
WHO	World health organisation
3D-/ 2D	3-dimensional/ 2-dimensional
bzw.	Beziehungsweise
ggf.	Gegebenenfalls
vs.	versus

8. Quellenverzeichnis

- [1] Worldwide burden of cervical cancer in 2008. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. 2011
- [2] „Krebs in Deutschland 2005/2006“ Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch Institut. 7. Ausgabe 2010
- [3] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S2-Leitlinie in der Überarbeiteten Fassung von 2008
- [4] Risk Factors for in Situ Cervical Cancer: Results from a Case-Control Study. Jones CJ, Brinimi LA, Hamman RF, Stolley PD, Lehman HF, Levine RS, Mailin K. 1990
- [5] Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. 2000
- [6] Epidemiology of cervical cancer—overview. Brinton LA. 1992
- [7] Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Fraumeni JF. 1987
- [8] Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cervical cancer. Moreno V, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Gonzalez LC, Tafur L, Gili M, Izarzugaza I, Navarro C, Vergara A, et al. 1995
- [9] Infection and Cervical Neoplasia: Facts and Fiction. Al-Daraji WI, Smith JHF. 2008
- [10] Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. 1995
- [11] Treatment of cervical carcinoma IB2 stage. Kornovski Y, Ismail E, Kaneva M. 2012
- [12] Proux C. „Geschichte der Radiotherapie“ aus Toellner R. Illustrierte Geschichte der Medizin. Karl Müller Verlag. 1992
- [13] Zur historischen Entwicklung der Brachytherapie. Deutsches Ärzteblatt. Glaser FH. 1990
- [14] Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas of uterine cervix stages IB2, IIA, and IIB with proximal parametrial invasion. Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, Uzan S, Jannet D, Moureau-Zabotto L, Genestie C, Antoine M, Jamali M. 2004
- [15] Preoperative external beam radiotherapy and reduced dose brachytherapy for carcinoma of the cervix: survival and pathological response. Jacinto AA, Castilho MS, Novaes PE, Novick PR, Viani GA, Salvajoli JV, Ferrigno R, Pellizzon AC, Lima SS, Maia MA, Fogaroli RC. 2007
- [16] Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. Huguent E, Cojocariu OM, Levy P, Lefranc JP, Darai E, Jannet D, Ansquer Y, Lhuillier PE, Benifla JL, Seince N, Touboul E. 2008
- [17] Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Klinisches Kompendium. Urban und Vogel. Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH. 2000
- [18] Radiotherapy for Japanese elderly patients with cervical cancer: preliminary survival outcomes and evaluation of treatment-related toxicity. Yoshida L, Sasaki R, Nishimura H, Miyawaki D, Kawabe T; Okamoto Y, Nakabayashi K, Yoshida S, Sugimura K. 2011
- [19] Post-treatment skin reactions reported by cancer patients differ by race, not by treatment or expectations. Ryan JL, Bole C, Hickok JT, Figueroa-Moseley C, Colman L, Khanna RC, Pentland AP, Morrow GR. 2007
- [20] Histological typing of female genital tract tumors, 2nd edn. WHO international histological classification of tumors. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. 1994

- [21] The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - a 24-year population-based study. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. 2000
- [22] Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. 1995
- [23] Invasive adenocarcinoma and related tumors of the uterine cervix. Young RH, Scully RE. 1990
- [24] Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients. Jońska-Gmyrek J, Gmyrek L, Lindner B, Krynicki R, Staniaszek J, Bidziński M, Zóćiak-Siwińska A, Bujko K. 2010
- [25] Histopathologische und molekulare Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms. Park TW, Behrens K, Löning T. 2006
- [26] Outcomes of patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer of high-risk histological subtypes. Agarwal S, Schmeler KM, Ramirez PT, Sun CC, Nick A, Dos Reis R, Brown J, Frumovitz M. 2011
- [27] Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. Lee SW, Nam JH, Kim DY, Kim JH, Kim KR, Kim YM, Kim YT. 2010
- [28] Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, Osann K, Chan JK. 2010
- [29] Cervical cancer: Distant spread. Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G. *Surgical Gynecologic Oncology*. Thieme, 1993
- [30] Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. 2007
- [31] Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, Duvillard P. 1999
- [32] Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis-a Gynecologic Oncology Group study. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. 1990
- [33] Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW et al. 1992
- [34] Manual Zervixkarzinom 2004. Hillemanns P, Höß C, Kürzl R et al. 2. Auflage 2004 Tumorzentrum München, Ludwig- Maximilians Universität
- [35] Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. Pötter R, Knocke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H. 2000
- [36] Hepatic metastases from carcinoma of the uterine cervix. Kim G, Lee S, Suh C et al. 1998
- [37] Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. Grigsby PW. 1996
- [38] Patterns of parametrial involvement in radical hysterectomy specimens of cervical cancer patients. van den Tillaart SA, Trimbois JB, Dreef EJ, Jordanova ES, Fleuren GJ. 2011
- [39] Prognostic significance of parametrial involvement in cervical cancer. Winter R, Haas J, Reich O et al. 2001
- [40] Survival and prognostic factors comparing stage IB 1 versus stage IB 2 cervical cancer treated with primary radical hysterectomy. Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, Manopanya M, Siriaree S, Charoenkwan K, Cheewakriangkrai C, Sae-Teng C. 2011
- [41] Hypoxia in cervical cancer: pathogenesis, characterization and biological/ clinical consequences. Vaupel P, Hockel M. 2001
- [42] Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. Fyles A, Milosevic M, Wong R et al. 1998

Quellenverzeichnis

- [43] High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. 1997
- [44] Clinical results of external beam radiotherapy alone with a concomitant boost program or with conventional fractionation for cervical cancer patients who did not receive intracavitary Brachytherapy. Matsuura K, Okabe T, Fujita K, Tanimoto H, Akagi Y, Kagemoto M. 2012
- [45] Do clinicians and patients agree regarding symptoms? A comparison after definitive radiochemotherapy in 223 uterine cervical cancer patients. Kirchheiner K, Nout R, Lindegaard J, Petrič P, Limbergen EV, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Pötter R, Dörr W. 2012
- [46] Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papilloma virus DNA testing for cervical screening. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P et al. 2003
- [47] Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Green JA, Kirwan JM, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. 2001
- [48] Improved Survival After Concurrent Weekly Cisplatin and Radiotherapy for Cervical Carcinoma with Assessment of Acute and Late Side-effects. King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. 2006
- [49] Prospective Multi-Institutional Study of Definitive Radiotherapy With High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy in Patients With Nonbulky (<4-cm) Stage I and II Uterine Cervical Cancer. Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Tokumar S, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Numasaki H, Teshima T, Oguchi M, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsubishi N. 2011
- [50] A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Kirwana JM, Symonds P, Greenc JA, Tierney J, Collingwoode M, Williams CJ. 2003
- [51] Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in postoperative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. Ohara K, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y, Hasezawa K, Yoshikawa H, Akine Y, Itai Y. 2003
- [52] A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. 2006
- [53] The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on chinese hamster ovary cells in vitro. Szumiel I, Nias AH. 1976
- [54] Cancer Statistics Review, 1975-2009. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER 2009. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- [55] Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Rose PG et al. 1999
- [56] Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Maduro JH, Pras E, Willems PHB, de Vries EGE. 2003
- [57] Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer. Morris M et al. 1999
- [58] Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy I stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A GOG and SWOG study. Whitney CW et al. 1999
- [59] Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. van Nagell JR Jr, Rayburn W et al. 1979

- [60] Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. Friedlander M, Grogan M. 2002
- [61] Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. Keys HM et al. 1999
- [62] Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. Tan LT, Russell S, Burgess L. 2004
- [63] Early and late damage in the mouse bladder after radiation combined with cyclophosphamide or cisplatin, evaluated by two different functional assays. Lundbeck F, Ocussoren Y, Stewart FA. 1993
- [64] Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A metaanalysis. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. 1997
- [65] The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D, 2000
- [66] Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? Petereit DG, Pearcey R., 1999
- [67] Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Logsdon MD, Eifel PJ. 1999
- [68] An audit of the treatment of carcinoma of the uterine cervix using external beam radiotherapy and a single line source brachytherapy technique. Tan LT, Jones B, Gee A, Kingston RE. 1997
- [69] Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD. 2002
- [70] Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng TY, Choy DTK. 1999
- [71] Tumor size, Irradiation dose and Long-term Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. 1998
- [72] External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. Barracough LH, Swindell R, Livsey JE, Hunter RD, Davidson SE. 2008
- [73] Phase II study of the American Brachytherapy Society guidelines for the use of high-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma: is 45-50.4 Gy radiochemotherapy plus 31.8 Gy in six fractions high-dose rate brachytherapy tolerable? Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD; American Brachytherapy Society. 2006
- [74] Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, Adachi G, Moromizato H, Nagai Y, Maehama T, Sakumoto K, Kanazawa K, Murayama S. 2003
- [75] Optimization of high-dose-rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. Patel FD, Kumar P, Karunanidhi G, Sharma SC, Kapoor R. 2011
- [76] Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer d The Addenbrooke's Experience. Tan LT, Zahra M. 2008
- [77] Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, Kohorn EI, Chambers JT, Chambers SK, Schwartz PE. 1989
- [78] Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study. Lind H, Waldenström AC, Dunberger G, al-Abany M, Alevronta K, Johansson JE, Olsson C, Nyberg T, Wilderäng U, Steineck G, Åvall-Lundqvist C. 2011
- [79] American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. American Brachytherapy Society. 2012

- [80] A prospective randomized study on two dose fractionation regimens of high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of efficacies and toxicities between two regimens. Nam TK, Ahn SJ. 2004.
- [81] The effects of two HDR brachytherapy schedules in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: a study from Chiang Mai, Thailand. Tharavichitkul E, Klunkin P, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chakrabhandu S, Pukanhaphan N, Chitapanarux I, Galalae R. 2012A
- [82] High dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of two different fractionation regimens. Le Pechoux C, Akine Y, Sumi M, Tokuyue K, Ikeda H, Yajima M, Yamada T, Tanemura K, Tsunematsu R, Ohmi K. 1995
- [83] Two fractions of high-dose-rate brachytherapy in the management of cervix cancer: clinical experience with and without chemotherapy. Sood BM, Gorla G, Gupta S, Garg M, Deore S, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Anderson PS, Vikram B. 2002
- [84] Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ, Hung CF, Horng CF, Soong T, Tsou MH. 2005
- [85] Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. Toita T, Moromizato H, Ogawa K, Kakinohana Y, Maehama T, Kanazawa K, Murayama S. 2005
- [86] High-dose-rate interstitial computed tomography-based brachytherapy for the treatment of cervical cancer: early results. Kannan N, Beriwal S, Kim H, Houser C, Mogus R, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Richard S, Kelley JL, Edwards RP, Krivak TC. 2012
- [87] High-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies. Brachytherapy. Beriwal S, Bhatnagar A, Heron DE. 2006
- [88] Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the Addenbrooke's experience. Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. 2009
- [89] 3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtary B, Sissolak G, Klos B, Rheinthaller A, Kirisits C, Knocke-Abulesz TH. 2006
- [90] Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid MP, Reinthaller A, Sturdza A, Kirisits C. 2011
- [91] Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, Arai T. 2005
- [92] The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. Dimopoulos JC, Kirisits C, Petric P, Georg P, Lang S, Berger D, Pötter R. 2006
- [93] A Prospective Cohort Study to Compare Treatment Results Between 2 Fractionation Schedules of High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy (HDR-ICBT) in Patients With Cervical Cancer. Huang EY, Sun LM, Lin H, Lan JH, Chanchien CC, Huang YJ, Wang CY, Wang CJ. 2012
- [94] Quality of Life After Pelvic Radiotherapy or Vaginal Brachytherapy for Endometrial Cancer: First Results of the Randomized PORTEC-2 Trial. Nout RA, Putter H, IJürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Stenfert Kroese MC, van Bunningen BNFM, Smit VTHBM, Nijman HW, van den Tol PP, Creutzberg CL. 2009

Quellenverzeichnis

- [95] Comparison of radiation therapy alone and concurrent chemoradiation therapy in stage III cervical cancer: a multicenter retrospective study. Lee JM, Tong SY, Lee KB, Kim YT, Kim YJ, Kim SM, Cho CH, Kim KT, Cho YL, Lee KC. 2009
- [96] Clinical Outcome for Chemoradiotherapy in Carcinoma of the Cervix. Spensley S, Hunter RD, Livsey JL, Swindelly R, Davidson SE. 2009
- [97] Outcomes of High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer: Long-term Results. Pinn-Bingham M, Puthawala AA, Syed AM, Sharma A, Disaia P, Berman M, Tewari KS, Randall-Whitis L, Mahmood U, Ramsinghani N, Kuo J, Chen WP, McLaren CE. 2012
- [98] Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, Kirisits C. 2009
- [99] Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Georg P, Pötter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, Berger D, Kirisits C, Dörr W. 2012
- [100] Untersuchungen zur Effektivität der Strahlentherapie beim Karzinom der Cervix uteri unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts. Dissertation Universität Jena. Kalb S. 2003
- [101] A comparison between tandem and ovoids and interstitial gynecologic template brachytherapy dosimetry using a hypothetical computer model. Hsu IC, Speight J, Hai J, Vigneault E, Phillips T, Pouliot J. 2002
- [102] Increasing brachytherapy dose predicts survival for interstitial and tandem-based radiation for stage IIIB cervical cancer. Viswanathan AN, Cormack R, Rawal B, Lee H. 2009
- [103] Evaluation of Cervical Cytology: Summary. McCrary DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K. 1999
- [104] Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer. Jeon W, Koh HK, Kim HJ, Wu HG, Kim JH, Chung HH. 2012
- [105] Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. Lee LJ, Viswanathan AN. 2012
- [106] Addition of gemcitabine to standard therapy in locally advanced cervical cancer: A randomized comparative study. Roy S, Devleena, Maji T, Chaudhuri P, Lahiri D, Biswas J. 2011
- [107] Is cancer treatment toxicity accurately reported? Parliament MB, Danjoux CE, Clayton T. 1985
- [108] Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W. 2003
- [109] The impact of acute radiation morbidity on therapeutic outcome. Zimmermann JS, Feldmann HJ, Dörr W. 1998
- [110] Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire. Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Günther W, Behrens M. 2008
- [111] High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. General figures of survival and complication. Teshima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. 1987

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	<i>Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO und TNM</i>	Seite 6
Tabelle 2	<i>Grading des plattenepithelialen und adenoiden Zervixkarzinoms</i>	Seite 6
Tabelle 3	<i>Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Gruppen</i>	Seite 11
Tabelle 4	<i>Vergleich der WHO- und Recist-Kriterien zur Beurteilung der Remission solider Malignome</i>	Seite 14
Tabelle 5a	<i>CTC akuter gastrointestinaler, urogenitaler, dermaler und hämatologischer Nebenwirkungen</i>	Seite 15
Tabelle 5b	<i>RTOG/EORTC-Klassifikation chronischer Nebenwirkungen</i>	Seite 16
Tabelle 6	<i>Häufigkeiten der Gruppe 1 und 2 in Bezug auf Tumorstadium und Lebensstatus</i>	Seite 26
Tabelle 7	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 7 und 8 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 28
Tabelle 8	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 7 und 2 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 29
Tabelle 9	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 1 und 3 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 30
Tabelle 10	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 5 und 6 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 31
Tabelle 11	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 9 und 10 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 32
Tabelle 12	<i>Tabellarische Auflistung der Gruppen 1* und 11 bezüglich Anzahl, Verteilung der Tumorstadien und Lebensstatus</i>	Seite 33
Tabelle 13	<i>p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen im Überblick</i>	Seite 41
Tabelle 14	<i>p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen</i>	Seite 42
Tabelle 15	<i>p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten und chronischen Nebenwirkungen des Harntraktes beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen</i>	Seite 43
Tabelle 16	<i>p-Wert, Odds Ratio und relatives Risiko der akuten Nebenwirkungen bezüglich akuter Blutbildveränderungen beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen</i>	Seite 44
Tabelle 17	<i>p-Werte der akuten Nebenwirkungen bezüglich des Vergleichs radio- und radiochemotherapierter Patientinnen.</i>	Seite 47
Tabelle 18	<i>p-Werte der stadienadaptierten akuten Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III beim Vergleich brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientinnen entsprechend der einzelnen Risikoorgane</i>	Seite 48
Tabelle 19	<i>Übersichtstabelle mit dem Gesamt- und rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Therapieregime.</i>	Seite 51
Tabelle 20	<i>Übersichtstabelle mit dem Gesamtüberleben bei intrakavitärer, interstitieller und interstitiell-intrakavitärer Brachytherapie.</i>	Seite 53
Tabelle 21	<i>Übersichtstabelle des rezidivfreien Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle bei intrakavitärer, interstitieller und interstitiell-intrakavitärer Brachytherapie.</i>	Seite 54
Tabelle 22	<i>Übersichtstabelle des Gesamtüberlebens bei alleiniger Radiotherapie verglichen mit simultaner Radiochemotherapie.</i>	Seite 55

Tabelle 23	<i>Übersichtstabelle der akuten und chronischen Nebenwirkungen brachytherapierter und nicht brachytherapierter Patientenkollektive.</i>	Seite 58
Tabelle 24	<i>Übersichtstabelle der akuten Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes.</i>	Seite 60
Tabelle 25	<i>Übersichtstabelle der akuten und chronischen urogenitalen Nebenwirkungen.</i>	Seite 61
Tabelle 26	<i>Übersichtstabelle der akuten gastrointestinalen, urogenitalen und hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 radio- und radiochemotherapierter Zervixkarzinom-Patientinnen.</i>	Seite 64
Abbildung 1	<i>Darstellung der Isodosenverteilung bei Teletherapie des Zervixkarzinoms (Pötter, medizinische Universität Wien) und Fotografie eines Linearbeschleunigers</i>	Seite 17
Abbildung 2	<i>Dosis perkutaner Bestrahlung innerhalb des Patientenkollektiv</i>	Seite 18
Abbildung 3	<i>Darstellung des Hochdosisvolumens (blaue Form) eines Ring-Stift-Applikators (Abbildung 3a, grün) und eines Vienna-Applikators (Abbildung 3b, grün). Rot ist das Tumolvolumen dargestellt, in gelb die Referenz-Punkte A. Modifizierte CT-Darstellung nach Pötter (medizinische Universität Wien), sowie Applikatoren-Abbildungen der Firma Nucletron.</i>	Seite 19
Abbildung 4	<i>Brachytherapeutische Behandlung im Zeitverlauf. In den Jahren 1999 bis 2001 erfolgte eine perkutane Bestrahlung von 50,4 Gy und einer anschließenden Brachytherapie von 30 Gy. In den Jahren 2002 und 2003 wurde aus klinikinternen Gründen keine elektive Brachytherapie durchgeführt. Erst seit 2004 erfolgte wieder ein brachytherapeutisches Regime, das aufbauend auf 66,4 Gy perkutaner Radiatio, 7,5 bis 21 Gy umfasst</i>	Seite 20
Abbildung 5	<i>Chemotherapeutische Behandlung im Patientenkollektiv</i>	Seite 21
Abbildung 6	<i>Zuwachs der Patientenzahl in den Kalenderjahren von 1999 bis 2010, der brachytherapierten, nicht brachytherapierten und Notfall-brachytherapierten Patientinnen.</i>	Seite 22
Abbildung 7	<i>Altersverteilung bei Erstdiagnose</i>	Seite 23
Abbildung 8	<i>Stadienverteilung nach FIGO innerhalb des Patientenkollektivs</i>	Seite 23
Abbildung 9	<i>Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	Seite 24
Abbildung 10	<i>Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen im Krankheitsverlauf</i>	Seite 25
Abbildung 11	<i>Therapieansprechen etwa sechs Monate nach Abschluss der Strahlentherapie</i>	Seite 25
Abbildung 12	<i>zensiertes Gesamtüberleben des kompletten Kollektivs</i>	Seite 26
Abbildung 13	<i>zensiertes Gesamtüberleben der Gruppe 1 vs. Gruppe 2 im a) gesamten Kollektiv, b) FIGO-Stadium II, c) FIGO-Stadium III und d) FIGO-Stadium IV</i>	Seite 27
Abbildung 14	<i>zensiertes kumulatives Gesamtüberleben von Erstdiagnose bis zum Eintritt des Todes im Vergleich der ab 2004 brachytherapierten (Gruppe 7) und vor 2001 brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 8)</i>	Seite 28
Abbildung 15	<i>zensiertes Gesamtüberleben der Gruppe 7 vs. Gruppe 2 im a) gesamten Patientenkollektiv, b) FIGO-Stadium II, c) FIGO-Stadium III und d) FIGO-Stadium IV</i>	Seite 29
Abbildung 16	<i>zensiertes Gesamtüberleben von Erstdiagnose bis zum Eintritt des Todes im Vergleich der planmäßig (Gruppe 1) und notfallmäßig brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 4)</i>	Seite 30
Abbildung 17	<i>zensiertes kumulatives Gesamtüberleben im Vergleich der mit dem Vienna-Applikator brachytherapierten (Gruppe 5) und konventionell</i>	

	<i>brachytherapierten Patientinnen (Gruppe 6).</i>	Seite 31
Abbildung 18	<i>zensierte Kaplan-Meier- Kurve des kumulativen Gesamtüberlebens der Gruppen 9 und 10</i>	Seite 32
Abbildung 19	<i>zensierte Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Gesamtüberlebens der Gruppen 1* (mit Brachytherapie; dunkle Kurve) und 11 (mit neoadjuvanter perkutane Radiatio; helle Kurve)</i>	Seite 33
Abbildung 20	<i>Kaplan-Meyer-Kurven des zensierten kumulativen rezidivfreien Überleben der Lokalrezidive von a) Gruppe 1 vs. 2; b) Gruppe 7 vs. 8; c) Gruppe 7 vs. 2; d) Gruppe 1 vs. 4; e) Gruppe 5 vs. 6; f) Gruppe 9 vs. 10; g) Gruppe 1* vs. 11.</i>	Seite 36/37
Abbildung 21	<i>Kaplan-Meyer-Kurven des zensierten kumulativen rezidivfreien Überleben der Fernrezidive von a) Gruppe 1 vs. 2; b) Gruppe 7 vs. 8; c) Gruppe 7 vs. 2; d) Gruppe 1 vs. 4; e) Gruppe 5 vs. 6; f) Gruppe 9 vs. 10; g) Gruppe 1* vs. 11.</i>	Seite 39/40
Abbildung 22	<i>Anzahl und Verteilung der aller Nebenwirkungen im brachytherapierten und nicht brachytherapierten Kollektiv.</i>	Seite 41
Abbildung 23	<i>Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt</i>	Seite 42
Abbildung 24	<i>Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen des Harntraktes</i>	Seite 43
Abbildung 25	<i>Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen des Genitaltraktes</i>	Seite 44
Abbildung 26	<i>Anzahl und Verteilung akuter Blutbildveränderungen</i>	Seite 45
Abbildung 27	<i>Anzahl und Verteilung akuter dermalen Nebenwirkungen</i>	Seite 45
Abbildung 28	<i>Anzahl und Verteilung der Nebenwirkungen bezüglich Arthralgie, Appetits- und Gewichtsverlust</i>	Seite 46
Abbildung 29	<i>Durchschnittliche Anzahl und Verteilung der therapiebedingten Nebenwirkungen radio- und radiochemotherapierter Patientinnen</i>	Seite 47
Abbildung 30	<i>Vergleich akuter organspezifischer Nebenwirkungen zwischen radiochemotherapierten und allein radiotherapierten Patientinnen</i>	Seite 47
Abbildung 31	<i>prozentuale Häufigkeit der Nebenwirkungen des FIGO-Stadiums III bezüglich verschiedener Risikoorgansysteme</i>	Seite 48

10. **Danksagung**

Diese Dissertation ist meinem Mann und meinen beiden Töchtern gewidmet.

Meiner Familie danke ich für die stetige Hilfe, die mir die Arbeit an dieser Dissertation ermöglicht hat und die mir mit viel Rückhalt und Verständnis zur Seite stand.

Professor Gademann danke ich für die außerordentliche Unterstützung und die hilfreichen Ratschläge, die für die Erstellung dieser Dissertation unerlässlich waren.

Herrn Dr. Hass danke ich für die stetigen hilfreichen Anregungen bei der Ausarbeitung der Daten sowie den konstruktiven Diskussionen.

Desweiteren möchte ich Herr Dr. Walke und Frau Dipl.-Math. Lux für die technische und wissenschaftliche Unterstützung danken.

11. **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Denise Meseck, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: „Retrospektiver Vergleich der strahlentherapeutischen Optionen beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom“ in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg selbst verfasst und keine andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die zulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu verbreiten.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Denise Meseck geb. Bock
Anschrift: Schönwalder Allee 26/ 37b
13587 Berlin
Geburtsdaten: geboren am 31.07.1986 in Dresden
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulische Ausbildung

1998 – 2003 Johann-Gottfried-Herder Gymnasium in Pirna
2003 – 2006 Vitzthum-Gymnasium in Dresden.
Leistungskurse: Mathematik und Kunst

Studium, Promotion und beruflicher Werdegang

10/2006 Studium an der Otto – von – Guericke Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
08/2008 1. Staatsexamen der Humanmedizin
09/2009 Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Strahlentherapie der Uni-
versitätsklinik Magdeburg AÖR.
06/2012 Vorstellung der Ergebnisse der Promotionsarbeit in Form eines E-
Posters im Rahmen der 18. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft
für Radioonkologie in Wiesbaden
08 /2011-07/2012 Praktisches Jahr
10/2012 2. und 3. Staatsexamen der Humanmedizin
01 – 06/2013 Promotionsstudium und Promotionsstipendium zur Fertigstellung der
Dissertation
08 – 10/2013 Assistenzärztin in der Inneren Medizin (Geriatric) des Oberhavelklini-
kums Hennigsdorf
seit 11/2013 Assistenzärztin im Wichernkrankenhaus Berlin

Berlin, den 17.10.2013

Denise Meseck