

Die adjuvante Radiochemotherapie bei
Hochrisikopatientinnen mit lokal fortgeschrittenem
Zervixkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
von Grafenstein, Maria Sophie

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Bleif

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E.-M. Grischke

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	- 3 -
1.1 Anatomie.....	- 3 -
1.2 Epidemiologie	- 3 -
1.3 Ätiopathogenese.....	- 4 -
1.3.1 Risikofaktoren	- 4 -
1.3.2 Pathologie/ Histologie.....	- 5 -
1.3.3 Lymphabflusswege und lokale lymphogene Metastasierung	- 5 -
1.3.4 Fernmetastasierung	- 5 -
1.3.5 Klinik.....	- 5 -
1.4 Diagnostik	- 6 -
1.4.1 Prävention	- 6 -
1.4.2 Staging	- 6 -
1.4.3 Grading	- 8 -
1.5 Therapie.....	- 8 -
1.5.1 Operation	- 8 -
1.5.2 Radiotherapie.....	- 9 -
1.5.3 Chemotherapie.....	- 10 -
1.5.4 Toxizität.....	- 11 -
1.5.5 Nachsorge	- 11 -
1.6 Zielsetzung	- 12 -
2 Material und Methoden.....	- 13 -
2.1 Datenerhebung	- 13 -
2.2 Einschlusskriterien.....	- 13 -
2.2.1 Behandlung	- 13 -
2.3 Auswertung der Krankenakten.....	- 14 -
2.4 Nebenwirkungen in Therapieverlauf und Nachsorge	- 15 -
2.5 Datenerfassung und statistische Auswertung	- 20 -
3 Ergebnisse	- 22 -
3.1 Deskriptive Analyse der patientenspezifischen Parameter und der potentiellen Prognosefaktoren	- 22 -
3.1.1 Patientenkollektiv	- 22 -

3.1.2 Histologie	- 23 -
3.1.3 Therapie und Therapiecompliance	- 25 -
3.2 Gesamtüberleben	- 27 -
3.3 Krankheitsfreies Überleben.....	- 28 -
3.3.1 Potentielle Prognosefaktoren (Univariate Analyse)	- 29 -
3.3.2 Inzidenz und Topologie der Rezidive	- 32 -
3.4 Toxizität	- 36 -
3.4.1 Akute Nebenwirkungen	- 36 -
3.4.2 Chronische Nebenwirkungen	- 39 -
4 Diskussion.....	- 43 -
4.1 Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben.....	- 43 -
4.2 Verträglichkeit der Behandlung.....	- 44 -
4.2.1 Akute Nebenwirkungen und Compliance	- 44 -
4.2.2 Chronische Nebenwirkungen	- 45 -
4.3 Prognosefaktoren	- 46 -
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	- 50 -
5 Zusammenfassung.....	- 51 -
6 Tabellenverzeichnis.....	- 53 -
7 Abbildungsverzeichnis.....	- 54 -
8 Abkürzungsverzeichnis.....	- 55 -
9 Literaturverzeichnis	- 56 -
10 Veröffentlichung	- 67 -
11 Danksagung	- 68 -

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Die Zervix uteri ist im unteren Drittel des Uterus lokalisiert. Sie ist zylinderförmig und führt durch den äußeren Muttermund in die Scheide. Das Zervixkarzinom entwickelt sich aus dem Gewebe der Scheidenwand oder des Gebärmutterhalses [1]. Am Häufigsten ist die Transformationszone betroffen, also der Übergang vom Plattenepithel der Ektozervix zum Zylinderepithel der Endozervix [2].

1.2 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist weltweit das dritthäufigste Malignom bei Frauen [3].

Im Zeitraum von 1980 bis 2010 wurde eine Abnahme der Inzidenz und Mortalität um je 1,6 % pro Jahr beobachtet [4]. Das Verhältnis von Mortalität und Inzidenz weltweit liegt bei 52 % [3].

Mehr als 85 % aller Zervix-Ca und etwa 88 % aller durch das Zervix-Ca bedingten Todesfälle treten in Entwicklungsländern auf. Die Inzidenz liegt dort bei 13 % aller Krebserkrankungen mit einem medianen Sterbealter von 55 Jahren [3, 4].

Das Zervixkarzinom war bei Frauen zwischen 20 und 39 Jahren in den USA die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache [5]. Die Einführung gynäkologischer Vorsorgeuntersuchungen in den westlichen Industrieländern hat dazu geführt, dass prämaligne Läsionen häufiger entdeckt und therapiert werden können. Inzidenz und Mortalität invasiver Karzinome sind in diesen Staaten während der letzten Jahrzehnte deutlich gesunken [5–9].

Bei Frauen in Europa liegt der Anteil des Zervixkarzinoms unter allen Malignomen bei 3,7 % und führte zu 3,3 % aller krebsbedingten Todesfälle. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms liegt in Europa an 8. Stelle und die Mortalität an 7. Stelle bei den Malignomerkrankungen [10]. Das altersstandardisierte relative 5-Jahresüberleben liegt derzeit bei 66,7 % [11].

In Deutschland beträgt die altersstandardisierte Inzidenz 8,6/100 000 Einwohner und die altersstandardisierte Mortalität 3,2/100 000 Einwohner, im

Jahr 2008 wurden 4470 neue Fälle registriert [10]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren. Das altersstandardisierte relative 5-Jahresüberleben unter Berücksichtigung aller Stadien liegt bei 64,7 % mit signifikanter Zunahme in den letzten Jahren. Bei der Gruppe mit lokalem Lymphknotenbefall liegt das altersstandardisierte relative 5-Jahresüberleben bei 48,2 % [8].

1.3 Ätiopathogenese

1.3.1 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms sind das Alter der Frau beim ersten Geschlechtsverkehr sowie die Anzahl der Sexualpartner seit Jahrzehnten bekannt [12].

Weitere Risikofaktoren liegen im Sexualverhalten des Partners. Das Risiko für die Entwicklung eines Zervix-Ca steigt bei vorehelichem und außerehelichem Geschlechtsverkehr vonseiten des Mannes, mit der Anzahl seiner Sexualpartnerinnen und dem Vorliegen einer sexuell übertragbaren Krankheit [13]. Als protektive Faktoren wurden die Anwendung von Verhütungsmethoden wie Diaphragmen oder Gelpräparate und die Beschränkung der Sexualpartner auf beschnittene Männer ermittelt [14].

In den 60er Jahren wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass während des Geschlechtsverkehrs ein carcinogenes Agens übertragen wird [12]. Heute wird das Humane Papillomavirus (HPV) als Hauptursache für die Entstehung von Zervixkarzinomen erachtet [15]. Aktuelle Studien ermitteln eine Prävalenz von HPV bei drittgradiger zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) und invasivem Zervixkarzinom zwischen 95 % und 100 % [16–18].

HPV 16 ist der am häufigsten nachgewiesene Subtyp, gefolgt von HPV 18 [16, 18, 19], wobei HPV 16 in 51 % der Plattenepithel-Ca und HPV 18 in 56 % der Adeno-Ca und in 39 % der adenosquamösen Karzinome nachgewiesen wurde [19].

1.3.2 Pathologie/ Histologie

Histologisch wird zwischen Plattenepithel-Ca (mit den Untergruppen verhornend, nicht verhornend), Adeno-Ca, adenosquamösem Karzinom, kleinzelligem Ca und nicht näher bezeichneten Typen unterschieden. Primäre Lymphome oder Sarkome im Bereich der Zervix sind Raritäten. Das Plattenepithel-Ca ist mit 76,7 % der häufigste histologische Subtyp, gefolgt vom Adeno-Ca mit 14,9 % und der Gruppe der nicht näher bezeichneten histologischen Typen mit 4,1 %. Die Häufigkeit des adenosquamösen Karzinoms und des kleinzelligen Karzinoms liegen bei 2,3 % bzw. 0,2 % [8].

1.3.3 Lymphabflusswege und lokale lymphogene Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung erfolgt zunächst in die Lymphknoten (LK) entlang der Aa. iliaca interna, externa und communis, weiter in die parametranen, obturatorischen, lateralen- und präsakralen Lymphknoten [20–23]. Der Befall paraaortaler Lymphknoten erfolgt später im zeitlichen Verlauf und wird als Fernmetastasierung gewertet [24].

1.3.4 Fernmetastasierung

Lymphknotenfiliae außerhalb des kleinen Beckens sind v.a. paraaortal, mediastinal und supraklavikulär lokalisiert. Eine viszerale Metastasierung wird pulmonal, ossär, peritoneal und hepatisch beobachtet [25, 26].

1.3.5 Klinik

Symptome umfassen vaginalen Ausfluss, postmenopausale Blutungen, Metrorrhagie, Menorrhagie, Hypermenorrhoe und Kontaktblutung, gelegentlich tritt das Zervixkarzinom jedoch auch asymptomatisch auf. In fortgeschrittenen Stadien können dazu Harnstau durch Ureterkompression, Makrohämaturie oder Beschwerden beim Stuhlgang bei T4-Karzinomen mit Blasen- oder Rektumbeteiligung auftreten [2, 27].

1.4 Diagnostik

1.4.1 Prävention

Die Impfung gegen die häufigsten HPV-Typen gilt als effiziente Primärprävention der chronischen HPV-Infektion und damit auch des größten Anteils der Zervixkarzinome, wobei Langzeitstudien hierzu noch ausstehen [28]. Als Sekundärprävention haben sich PAP Abstriche als Screeningmethode etabliert [29–31], die in Zukunft möglicherweise durch HPV-Tests ergänzt werden [32].

1.4.2 Staging

Grundlage für das Staging gemäß FIGO ist die körperliche Untersuchung mit Palpation, Inspektion und Kolposkopie. Zur Komplettierung des Stagings werden eine endozervikale Kürettage sowie Röntgenaufnahmen des Thorax und des Skeletts empfohlen. Konisation, Hysteroskopie, Zystoskopie, Proktoskopie und Urographie sind seit 2009 optional. Befunde durch erweiterte Bildgebung wie Laparoskopie, Sonographie, CT, MRT und PET werden beim Staging nicht berücksichtigt, sind aber für die Therapieplanung wichtig. Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der TNM Nomenklatur, wirkt sich allerdings nicht auf das präoperativ ermittelte Stadium aus [1, 33–35] (Tabelle 1).

Die FIGO-Klassifikation ist umstritten, da eine klinische Einschätzung der Größe des Tumors, der Stromainvasion und des Parametrienbefalls nur bedingt möglich ist. Ein erheblicher Nachteil der FIGO-Einteilung ist, dass der als wichtiger Prognosefaktor etablierte Lymphknotenbefall nicht berücksichtigt wird. Weiterhin ist bekannt, dass das LK-Befallrisiko durch die Tumorgöße und den Parametrienbefall steigt [36–47].

Tabelle 1: Staging nach TNM und FIGO [1, 33–35]

TNM	FIGO	Definition
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0		Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis		Carcinoma in situ	
T1	Stadium 1	Das Karzinom ist auf die Zervix und Uterus beschränkt	
	T1a	IA	Minimale mikroskopische Stromainvasion ≤ 5 mm tief, ≤ 7 mm breit
	T1a1	IA1	Stromainvasion ≤ 3 mm tief und ≤ 7 mm breit
	T1a2	IA2	Stromainvasion > 3 mm und ≤ 5 mm tief und ≤ 7 mm breit
	T1b	IB	Klinisch sichtbare Läsion auf die Zervix begrenzt oder mikroskopische Läsion $>$ als Stadium IA2/ T1a2
	T1b1	IB1	Klinisch sichtbare Läsion ≤ 4 cm
	T1b2	IB2	Klinisch sichtbare Läsion > 4 cm
T2	Stadium II	Das Karzinom wächst über den Uterus hinaus, aber infiltriert nicht in die Beckenwand oder das untere Drittel der Scheide ein	
	T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametriums
	T2a1	IIA1	Klinische Ausdehnung ≤ 4 cm und Beteiligung von weniger als den oberen 2/3 der Vagina
	T2a2	IIA2	Klinische Ausdehnung > 4 cm und Beteiligung von weniger als den oberen 2/3 der Vagina
	T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametriums
T3	Stadium III	Das Karzinom breitet sich bis zur Beckenwand oder bis zum unteren Drittel der Scheide aus oder es besteht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere ohne andere Ursache	
	T3a	IIIA	Unteres Drittel der Scheide infiltriert, ohne Befall der Beckenwand
	T3b	IIIB	Infiltration der Beckenwand oder Hydronephrose oder stumme Niere
T4	Stadium IV	Das Karzinom breitet sich bis über das Becken hinaus aus oder infiltriert die Schleimhaut der Harnblase oder des Rektums	
	T4a	IVA	Infiltration benachbarter Organe
N – regionäre Lymphknoten			
Nx		Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen	

N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen

1.4.3 Grading

Je nach Differenzierung der Tumorzellen werden durch den Pathologen folgende Gradings ermittelt [1]:

GX: Grad kann nicht ermittelt werden

G1: Gut differenzierte Zellen

G2: Mäßig differenzierte Zellen

G3: Schlecht differenzierte Zellen

1.5 Therapie

Je nach Stadium, Risikofaktoren und Allgemeinzustand der Patientin kommt als Therapie des invasiven Zervixkarzinoms eine Hysterektomie evt. mit Lymphonodektomie, eine Radiochemotherapie oder eine Kombination bestehend aus Operation und Radiochemotherapie zur Anwendung [48].

1.5.1 Operation

Bei der operativen Therapie wird nach Piver zwischen 5 Typen unterschieden [49]. Typ I wird nur im Stadium IA1 [50] und die Typen II/ III in den Stadien I – II angewandt [26, 49, 51–53], die Typen IV und V nach Piver kommen primär hingegen kaum zur Anwendung [49, 54]. Die totale laparoskopische radikale Hysterektomie und die laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie stellen minimal-invasive Alternativen zur abdominellen Hysterektomie dar [55, 56] und werden v.a. bei kleinen Tumoren durchgeführt [57].

1.5.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie wird als HDR-Brachytherapie und/oder perkutane Radiotherapie durchgeführt [48, 58, 59].

1.5.2.1 Stadium I – IIA

In den Frühstadien I und II kommen sowohl eine radikale Hysterektomie als auch eine primäre Radiotherapie zur Anwendung. Die radikale Hysterektomie und die primäre Radiotherapie werden für die Frühstadien I – IIA als gleichwertig eingestuft [52, 60, 61]. Die randomisierten Studien von Newton und Landoni et al. wiesen ein gleichwertiges Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben der beiden Therapieformen nach. Allerdings bestand eine erhöhte Morbidität in der Gruppe der operierten Patientinnen [61, 62].

Kinney et al. ermittelten retrospektiv in den Stadien IB – IIA bei Lymphknotenbefall eine deutlich geringere Rate von Lokalrezidiven nach adjuvanter Radiotherapie bei nicht signifikantem Unterschied im krankheitsfreien- und Gesamtüberleben [63].

In der randomisierten Phase III-Studie von Rotman et al. zeigte sich beim Vergleich einer adjuvanten Radiotherapie gegenüber abwartendem Verhalten (watch and wait) im Stadium IB und nodal negativem Status ein verringertes Rezidivrisiko und verlängertes krankheitsfreies Überleben, bei fehlendem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [64]. Sedlis et al. ermittelten in einer weiteren randomisierten Studie beim Vergleich einer adjuvanten Radiotherapie mit Verzicht einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen im Stadium IB mit Risikofaktoren (Tumorgröße > 4 cm, Lymphangiosis carcinomatosa, Invasionstiefe > 1/3) ein verringertes Rezidivrisiko bei erhöhten Nebenwirkungen in der Gruppe mit adjuvanter Radiotherapie ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [45]. Der Lymphknotenbefall wurde in vielen Studien als stärkster unabhängiger Risikofaktor ermittelt [40, 46, 52, 60, 65]. Als weitere prognostische Faktoren wurden der Parametrienbefall, Tumorgröße und Invasionstiefe, histopathologischer Subtyp eines Adeno-Ca und knappe Resektionsränder ermittelt [38, 61, 66–70]. Das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa hingegen ist kein eindeutiger Prognosefaktor [40, 61, 68].

In einer Metaanalyse unter Einbeziehung von 7 randomisierten Studien wird die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie bei histologisch gesichertem Lymphknotenbefall, Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, schlechtem Grading, Invasion von $> 1/3$ der Zervix und histologischem Subtyp Adeno-Ca empfohlen. Eine alleinige postoperative Radiotherapie sollte bei R1-Resektion und fehlender Lymphonodektomie angewandt werden [71].

1.5.2.2 Stadium IIB – IV

Für das Stadium IIB sind verschiedene Therapieansätze möglich. So unterzogen sich laut FIGO Annual Report zwischen 1996 und 1998 72 % (2320/3233) der Patientinnen im Stadium IIB einer Radiotherapie und bei 11 % (340/3233) wurde eine Hysterektomie durchgeführt [72].

Während im englischsprachigen Raum historisch die Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie durchgeführt wird [48], wird in Europa und Japan die abdominelle Hysterektomie und Lymphnodektomie mit adjuvanter Radiotherapie bevorzugt [41, 73].

Im Rahmen retrospektiver Studien wurde die Hysterektomie mit nachgeschalteter adjuvanter Radiotherapie mit einer primären Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie im Stadium IIB verglichen. Es ergab sich ein ähnlich gutes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei allerdings höherer Spättoxizitätsrate in der Gruppe der operierten Patientinnen [26, 74, 75].

Auch im Stadium IIB gilt der Lymphknotenbefall als stärkster unabhängiger Risikofaktor [26, 41, 46, 65].

Die Stadien III und IV werden primär mit einer Radiotherapie/Radiochemotherapie behandelt [48, 76].

1.5.3 Chemotherapie

Inzwischen wird für die Primärbehandlung und für die adjuvante Situation bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die simultane Radiochemotherapie als Therapiestandard erachtet [70, 71, 76–84]. Dabei wird Cisplatin als wirksamstes Chemotherapeutikum eingesetzt [80, 81, 85, 86]. Im Rahmen der adjuvanten Therapie wurde im randomisierten Vergleich bisher nur eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (2 Zyklen während

und 2 Zyklen nach Abschluss der adjuvanten Radiochemotherapie) untersucht [71, 84, 86]. Ob die Chemotherapie nur zu einem Vorteil in der lokalen Kontrolle führt und als ‚radiosensitizer‘ fungiert oder auch eine unabhängige Wirkung vorliegt und auch die Rate der extrapelvinen Rezidive beeinflusst, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt [71, 84].

1.5.4 Toxizität

Neben den üblichen Operationsrisiken sind Fisteln des Urogenitaltraktes, urologische Komplikationen wie Hydronephrose und Harnblasenfunktionsstörung sowie lymphovaskuläre Komplikationen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen nach Hysterektomie [49, 51].

Akute Nebenwirkungen der adjuvanten Radiochemotherapie werden im Bereich der Hämatopoese (Leuko- und Thrombopenie, Anämie), des Gastro- und Urogenitaltraktes (z.B. Übelkeit, Diarrhoe, Harnverhalt, Pollakisurie, vaginale Trockenheit), des Innenohrs (Hochtonschwäche) und der Haut und Schleimhäute beobachtet [76, 78, 79, 81, 84].

Spätfolgen betreffen vor allem den Urogenital- und den Gastrointestinaltrakt [77–79].

Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie führt die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie häufiger zu akuten Nebenwirkungen, wie z.B. hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität [70, 76, 78, 79, 84, 85]. Im Gegensatz dazu werden ähnliche chronische Nebenwirkungen wie bei alleiniger Radiotherapie beobachtet [76–79].

Die therapieinduzierte Anämie ist nicht nur als unerwünschte Nebenwirkung, sondern auch als möglicher prognostischer Faktor von Bedeutung [87–89]. So zeigte die Untersuchung von Dunst et al., dass ein therapiebedingter niedriger Hb-Wert zu einer Verminderung der Tumoroxygenierung mit konsekutiver Radioresistenz führte. Bei den Patientinnen mit Anämie zeigte sich eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens, möglicherweise durch eine verminderte lokale Kontrolle induziert [87].

1.5.5 Nachsorge

Die Tumornachsorge erfolgt standardisiert 5 Jahre lang nach Beendigung der

Therapie und besteht aus Anamnese, gynäkologischer Untersuchung mit Inspektion, Kolposkopie, Sonographie und Tastuntersuchung der Vagina. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv sollte eine Schnittbildgebung mit CT/MRT und ggf. eine Zystoskopie und Rektoskopie zur Ermittlung der Befundausdehnung lokal/distant erfolgen.

Die ersten beiden Jahre nach Therapie wird eine 3-monatliche Nachsorge und bei unauffälligem Verlauf danach halbjährlich durchgeführt. Ein PAP-Abstrich sollte einmal jährlich erfolgen. Nach 5 Jahren endet die engmaschig onkologische Nachsorge und die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung wird jährlich weitergeführt [90–92].

1.6 Zielsetzung

Ziel der retrospektiven Studie war die Ermittlung der Effektivität einer adjuvanten Radiochemotherapie mit Bestimmung von Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, lokaler Kontrolle und möglichen Früh- und Spätnebenwirkungen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom an einem monozentrischem Patientenkollektiv. Ein besonderer Fokus der retrospektiven Analyse war dabei die Suche nach Einflussfaktoren für das Auftreten von Rezidiven und auch von therapiebedingten Spätfolgen als mögliche Basis für eine differenziertere Therapiestratifizierung in der Zukunft.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 72 Patientinnen mit Zervixkarzinom erhoben, die zwischen 2000 und 2010 in der Radioonkologie der Universität Tübingen mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden.

2.2 Einschlusskriterien

Es wurden nur die Daten von Patientinnen berücksichtigt, die sich nach radikaler Hysterektomie und pelviner Lymphadenektomie einer adjuvanten Radiochemotherapie unterzogen. Die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie wurde bei Vorliegen von Lymphknotenbefall, Parametrienbefall, Tumorbulk (≥ 4 cm) oder bei R1-Resektion gestellt.

2.2.1 Behandlung

2.2.1.1 Operative Therapie

Die radikale Hysterektomie mit Lymphonodektomie erfolgte bei 30 % der eingeschlossenen Patientinnen in einem laparoskopischen Verfahren. Mit 70 % wurde die Mehrzahl der Patientinnen in einer offenen Operation hysterektomiert.

2.2.1.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Die Bestrahlung erfolgte mit einer 3D-CT-Planung mit Anwendung eines 6/15 MV Linearbeschleuniger in Drei-Felder- bzw. Vier-Felder-Technik. Es wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gray (Gy) (Einzeldosis (ED) 1,8 Gy, 5x/Woche) appliziert.

6/11 Patientinnen mit R1-Resektion erhielten zusätzlich eine intravaginale Brachytherapie (3 x 15 Gy in wöchentlichem Abstand; n=3) oder eine perkutane Aufsättigung (sog. Boost) der R1-Region um 10 (n=2) bzw. 14 Gy (n=1).

Bei 66/72 Patientinnen wurde simultan und im Anschluss der Bestrahlung eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Dabei wurden 58/66 Patientinnen analog des Peters-Protokolls mit Cisplatin (70 mg/m^2 , d1) in Kombination mit 5-FU (1000 mg/m^2 , d1 – 4, Dauerinfusion 96 h) in 4 Zyklen im Abstand von 3 Wochen behandelt. Die ersten beiden Zyklen erfolgten entsprechend simultan zur Radiotherapie, die letzten beiden Zyklen nach abgeschlossener adjuvanter Radiochemotherapie.

Bei 6 Patientinnen wurde eine wöchentliche Therapie mit Cisplatin (40 mg/m^2) simultan zur Radiotherapie und bei 2 Patientinnen eine Kombination bestehend aus Carboplatin und 5-FU (3 Zyklen) durchgeführt.

Die 6 restlichen Patientinnen erhielten eine Chemotherapie mit Mitomycin C (10 mg/m^2 , d1/d36).

2.3 Auswertung der Krankenakten

Die relevanten Daten wurden den Patientenakten der Radioonkologie der Universität Tübingen entnommen und mittels einer Tabelle in Microsoft EXCEL in eine Datenbank überführt.

Hierbei wurden anhand eines Erhebungsbogens gemäß Tabelle 2 Stammdaten der Patientinnen, Angaben zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen, zu akuten/ chronischen Nebenwirkungen und zum Krankheitsverlauf ermittelt.

Tabelle 2: Erhebungsbogen

Stammdaten	Name Geburtsdatum Ggf. Rauchen Hausarzt Gynäkologe
Diagnostik	Symptomatik Datum der Diagnose Histologischer Befund Indikation für adjuvante Radiochemotherapie
Therapie	Datum der OP Art der OP: Laparotomie, Laparoskopie Beginn der Radiotherapie Technik & Gesamtdosis Chemotherapeutikum mit Dosis und Zyklen Akuttoxizität der Therapie
Verlauf	Spättoxizität der Therapie Ggf. Datum der Diagnose eines Rezidivs Ggf. Lokalisation des Rezidivs Ggf. Todeszeitpunkt

2.4 Nebenwirkungen in Therapieverlauf und Nachsorge

Während der adjuvanten Radiochemotherapie bzw. nachgeschalteten Chemotherapie wurden potentielle Akutnebenwirkungen wöchentlich erhoben. Nach Beendigung der Therapie erfolgte die Nachsorge in den folgenden 2 Jahren 3-monatlich, bis zum 5. Jahr halbjährlich und anschließend jährlich. Anhand der Dokumentation im Verlauf und der Laborwerte im Kommunikationssystem LAURIS wurden entsprechend der Gradeinteilung der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 die hämatologischen, gastrointestinalen, urogenitalen, dermatologischen Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen im Bereich des lymphatischen Systems erhoben (Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9).

Nebenwirkungen, die 90 Tage nach Therapieende bestanden bzw. nach diesem Zeitpunkt neu auftraten, wurden als chronische Nebenwirkungen der Radiochemotherapie bestimmt.

Tabelle 3: Hämatologische Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Grad				
	1	2	3	4	5
Anämie Hb in [g/dl]	10 -12	8 -10	6,5 -8	Lebensbedrohende Konsequenzen	Tod
Leukopenie [1/ μ l]	3000 - 4000	2000 - 3000	1000 - 2000	<1000	-
Thrombopenie [1/ μ l]	75000 - 150000	50000 - 75000	25000 - 50000	<25000	-

Tabelle 4: Gastrointestinale Nebenwirkungen

	Grad				
Nebenwirkung	1	2	3	4	5
Übelkeit	Appetitlosigkeit ohne Veränderung der Essgewohnheiten	Orale Aufnahme vermindert ohne relevanten Gewichtsverlust, Deydratation oder Malnutrition	Unzureichende orale Aufnahme von Kalorien und Flüssigkeit; Sondenernährung, TPN oder Hospitalisierung indiziert	-	-
Erbrechen	1- 2 Episoden in 24h	3 -5 Episoden in 24h	≥6 Episoden in 24 h; Sondenernährung; TPN	Lebensbedrohende Konsequenzen; Intervention indiziert	Tod
Obstipation	Gelegentlich oder intermittierende Symptome;	Persistierende Symptome	Manuelle Entleerung indiziert	Lebensbedrohende Konsequenzen; Intervention indiziert	Tod
Diarrhoe	Anstieg um <4 Stuhlgänge pro Tag	Anstieg um 4 -6 Stuhlgänge pro Tag	Anstieg um ≥7 Stuhlgänge pro Tag; Inkontinenz; Hospitalisierung indiziert	Lebensbedrohende Konsequenzen; Intervention indiziert	Tod
Proktitis	Rektale Beschwerden, keine Behandlung indiziert	Rektale Beschwerden, Blut – und Schleimabgang; Behandlung indiziert	Schwere Symptomatik; Stuhldrang oder Stuhlinkontinez	Lebensbedrohende Konsequenzen; Intervention indiziert	Tod
Dünndarm-obstruktion	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung	Symptomatisch; veränderte gastrointestinale Funktion	Hospitalisierung indiziert; elektive Operation indiziert	Lebensbedrohende Konsequenzen; notfallmäßige Operation indiziert	Tod

Tabelle 5: Urologische Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Grad				
	1	2	3	4	5
Pollakisurie	Vorhanden	Behandlung indiziert	-	-	-
Harninkontinenz	Gelegentliche Stressinkontinenz	Spontan; Einlagen indiziert	-	-	-
Harnverhalt	Vorhanden, aber Katheterisierung nicht indiziert	Katheterisierung / Medikation notwendig	Elektive OP/ Intervention indiziert	Lebensbedrohlich; Notfallmäßige OP indiziert	Tod
Algurie	Mild	Moderat	stark	-	-
Sterile Zystitis	Mikrohämaturie; leichte Zunahme von Frequenz, Drang, Dysurie, Nykturie; neu aufgetretene Inkontinenz	Mäßige Hämaturie; mäßige Zunahme von Frequenz, Drang, Dysurie, Inkontinenz; Blasenkatheter, -Spülung indiziert	Starke Hämaturie; Transfusion, intravenöse Medikation oder Hospitalisierung indiziert; elektive endoskopische, radiologische oder operative Intervention indiziert	Lebensbedrohlich; Notfallmäßige OP oder radiologische Intervention indiziert	Tod
Harndrang	vorhanden	Behandlung indiziert	-	-	-

Tabelle 6: Renale Nebenwirkungen

	Grad				
Laborwert	1	2	3	4	5
Kreatinin [mg/dl]	0,8 -1,2	1,2 -2,4	2,4 -4,8	>4,8	-
Kalium [mmol/l]	4,8 -5,5	5,5 -6	6 -7	>7; lebensbedrohende Konsequenzen	Tod
Harnsäure [mg/dl]	5,7 -10 ohne physiologische Konsequenzen	-	5,7 -10 mit physiologischen Konsequenzen	>10; lebensbedrohende Konsequenzen	Tod

Tabelle 7: Genitale Nebenwirkungen

	Grad				
Nebenwirkung	1	2	3	4	5
Vaginale Blutung	Minimal; Befund bei körperlicher Untersuchung oder Bildgebung	Mäßig; Intervention indiziert	Stark; transfusionspflich- tig; radiologische oder endoskopische Intervention indiziert	Lebensbedro- hende Konsequenz; notfallmäßige OP indiziert	Tod
Vaginale Trockenheit	Mild; sexuelle Funktion unbeeinträchtigt	Mäßig; sexuelle Funktion beeinträchtigt oder häufige Beschwerden	Schwer; Dyspareunie oder starke Beschwerden		
Dyspareunie	Leichte Beschwerden; Besserung durch Gleitmittel oder lokale Östrogenthera- pie	Mäßige Beschwerden; teilweise Besserung durch Gleitmittel oder lokale Östrogenthera- pie	Starke Beschwerden; keine Besserung durch Gleitmittel oder lokale Östrogentherapie	-	-

Tabelle 8: Dermatologische Nebenwirkungen

	Grad				
Nebenwirkung	1	2	3	4	5
Strahlendermatitis	Schwaches Erythem oder trockene Schuppung	Moderates bis reges Erythem; fleckenhafte feuchte Schuppung, v.a. in Hautfalten; moderates Ödem	Feuchte Schuppung nicht auf Hautfalten beschränkt; Kontaktblutung	Lebensbedrohende Konsequenzen; Hautnekrose oder Ulzeration durch alle Schichten der Dermis; Spontanblutung; Hauttransplantation indiziert	Tod
Teleangiektasien	<10% der Körperoberfläche	>10% der Körperoberfläche			

Tabelle 9: Lymphatische und otologische Nebenwirkungen

Nebenwirkung	1	2	3	4	5
Beinödem	Beinumfangsdifferenz von 5-10%	Beinumfangsdifferenz von >10 -30%; Abweichung von normaler anatomischer Form	Beinumfangsdifferenz von >30%; schwere Abweichung von normaler anatomischer Form	-	-
Hörverlust	15-25 dB Hörverlust In 2 unabhängigen Tests	>25dB Hörverlust in 2 unabhängigen Tests; keine Behandlung indiziert	>25 dB Hörverlust in 3 unabhängigen Tests; Behandlung/ Hörgerät indiziert	Tiefgreifender bilateraler Hörverlust >80dB	-

2.5 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die in EXCEL vorliegenden Angaben wurden codiert, in das Statistikprogramm JMP 9.0.0 überführt und ausgewertet. Als primäre Endpunkte der Arbeit wurden das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben nach Ende der Radiochemotherapie festgelegt. Als krankheitsfreies Überleben wird die Zeitspanne nach Therapieende bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge, in der

der Patient ohne Anzeichen eines Rezidivs lebt, bezeichnet. Gesamtüberleben wird definiert als die Zeitspanne von Therapieabschluss bis zum letzten follow-up/ Todeszeitpunkt, wobei die Todesursache nicht berücksichtigt wird.

Das 1-, 2- und 4-Jahres Gesamt- und rezidivfreies Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode mit log-normal Approximation berechnet. Mit Anwendung des log-rank-Tests wurde versucht, potentielle Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben zu erfassen. Ein Rückfall innerhalb des Bestrahlungsfeldes wurde als Lokalrezidiv gewertet und Fernmetastasen wurden durch Schnittbilddiagnostik (CT, MRT) oder histologisch gesichert.

Es wurden folgende Parameter als potentielle Prognosefaktoren definiert: Alter, Zeitspanne zwischen Operation und Einleitung der adjuvanten Radiochemotherapie, FIGO-Stadium, Grading, Zelltyp, Tumorgöße, Lymphangiosis carcinomatosa, Lymphknotenbefall, mikroskopischer Resttumor (R1), Parametrienbefall, platinbasierte Chemotherapie, Chemotherapie-Compliance, therapiebedingte Anämie und Rauchen. Ihr Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurde mit der univariaten Coxregressionsanalyse untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der patientenspezifischen Parameter und der potentiellen Prognosefaktoren

3.1.1 Patientenkollektiv

Der Altersmedian betrug bei Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose 47 Jahre (range 25 – 73 Jahre) (Abbildung 1).

32/72 Frauen waren Raucherinnen zum Zeitpunkt der Diagnose (Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientenkollektiv

Medianes Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	47	(25 – 73)
Raucherin	32	(44%)
Nichtraucherin	40	(56%)

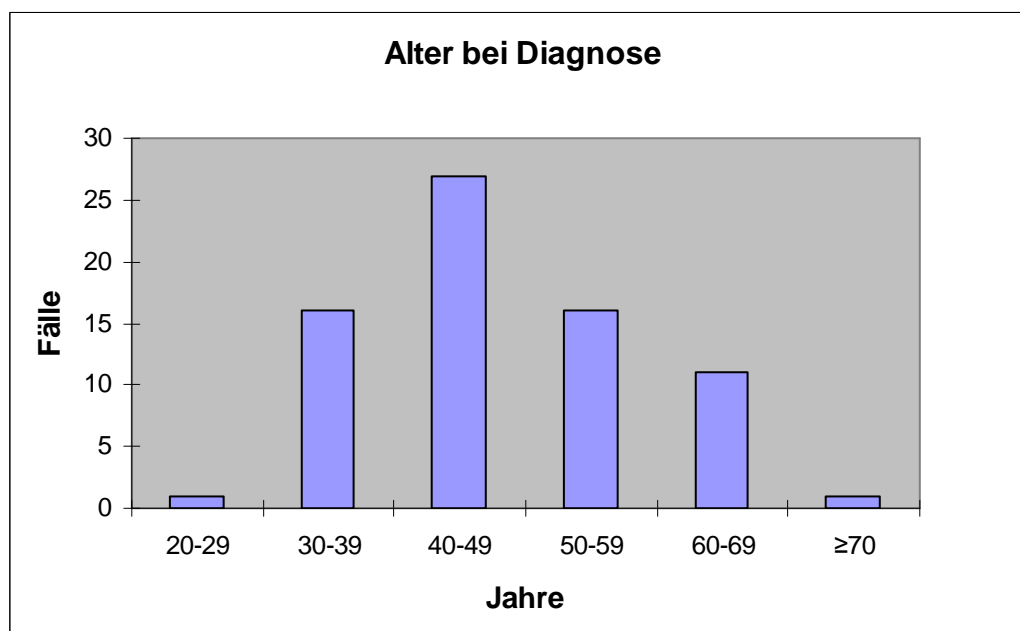


Abbildung 1: Alter bei Diagnose

3.1.2 Histologie

Bei der Mehrheit der Patientinnen lagen ein FIGO-Stadium I und II, sowie ein Grading G2 und G3 vor (Tabelle 11).

Das Plattenepithelkarzinom war der häufigste histopathologische Subtyp (78 %). Bei 48/72 (67 %) der Patientinnen bestand ein Tumorbulk (≥ 4 cm), die mediane TumorgroÙe lag bei 4,5 cm. In 43/72 (60 %) der Falle lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. Bei 27/72 (37 %) der Patientinnen waren mindestens zwei Lymphknoten befallen. In 11/72 (15 %) der Falle bestand eine R1-Resektion und bei 29/72 (40 %) der Patientinnen lag ein Parametrienbefall vor (Tabelle 12).

Tabelle 11: FIGO Stadium und Grading

FIGO Stadium	Anzahl [n]	Anteil
I	35	(49%)
II	34	(47%)
III	3	(4%)
Grading	Anzahl [n]	Anteil
G1	2	(3%)
G2	47	(65%)
G3	23	(32%)

Tabelle 12: Histologie

Histologischer Zelltyp		Anzahl [n]	Anteil
	Plattenepithel-Ca	56	(78%)
	Adeno-Ca	12	(17%)
	Adenosquamöses Ca	3	(4%)
	Klarzell-Ca	1	(1%)
Tumgröße		Anzahl [n]	Anteil
	≥ 4 cm	48	(67%)
	< 4 cm	24	(33%)
Lymphangiosis carcinomatosa		Anzahl [n]	Anteil
	L1	43	(60%)
	L0	28	(40%)
Lymphknotenbefall im Becken		Anzahl [n]	Anteil
	≤ 1	45	(63%)
	>1	27	(37%)
Tumorgewebe im Resektionsrand		Anzahl [n]	Anteil
	R1	11	(15%)
	R0	61	(85%)
Parametrienbefall		Anzahl [n]	Anteil
	ja	29	(40%)
	nein	43	(60%)

3.1.3 Therapie und Therapiecompliance

Der Zeitraum zwischen Diagnose und Operation betrug im Median 12 Tage (range 0 – 57 Tage) (Abbildung 2). Die Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Radiochemotherapie lag im Median bei 49 Tagen (range 21 – 76 Tage) (Abbildung 3). Bei 24/72 Patientinnen wurde die Radiochemotherapie in einem Zeitraum von ≤ 6 Wochen nach der Operation eingeleitet.

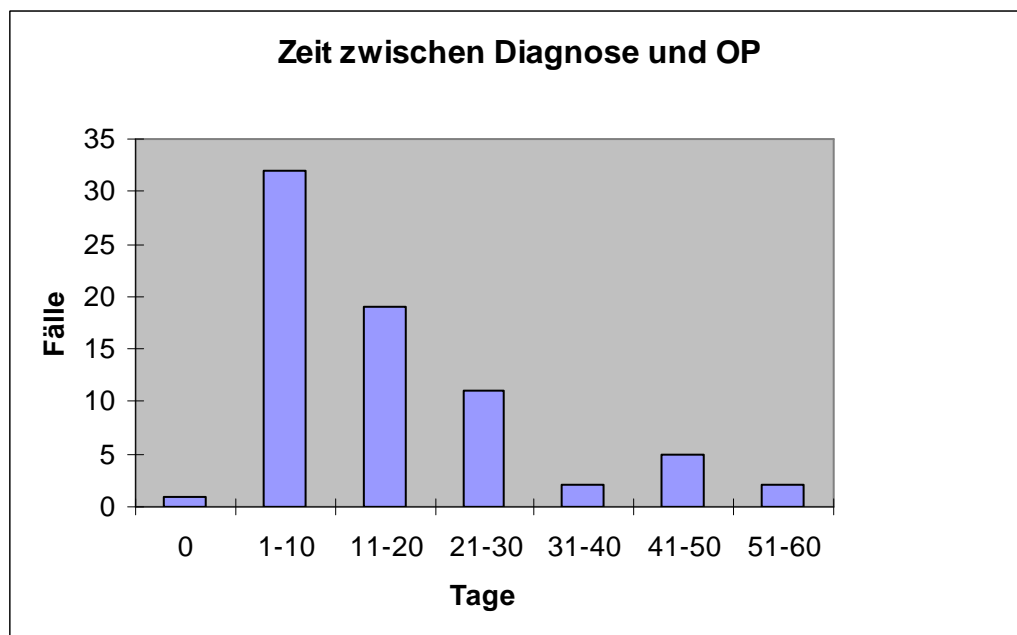


Abbildung 2: Zeit zwischen Diagnose und OP

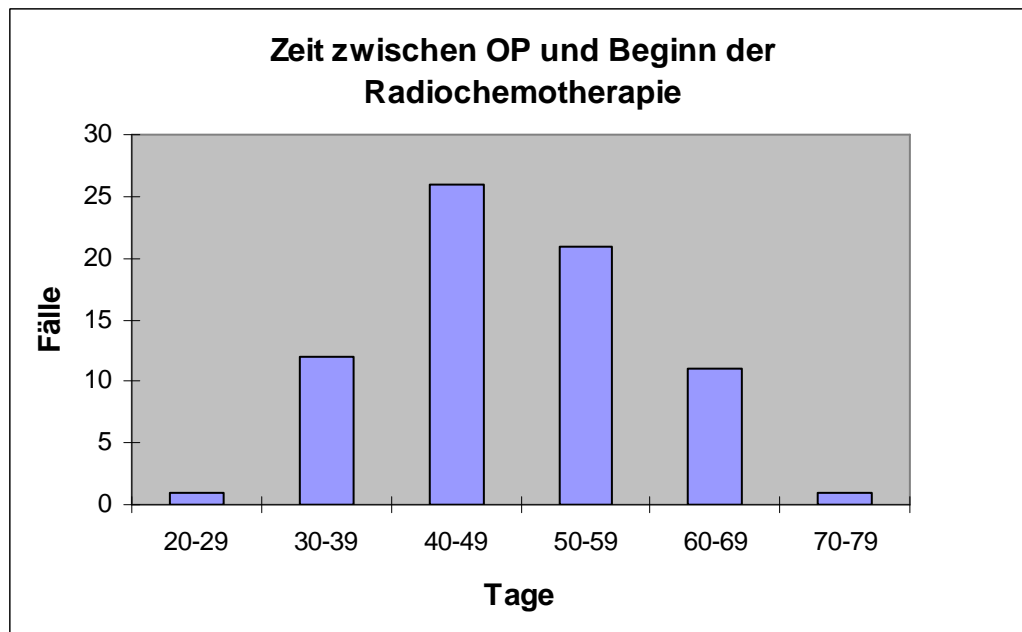


Abbildung 3: Zeit zwischen OP und Beginn der Radiochemotherapie

Bei 50/72 (70 %) wurde die Hysterektomie offen laparotomisch durchgeführt. Bei 22/72 (30 %) der Patientinnen wurde eine laparoskopische Hysterektomie angewandt.

Die Bestrahlung wurde bei allen Patientinnen zeitgerecht und ohne Unterbrechung abgeschlossen. Bei 66/72 Frauen wurde eine platinbasierte Chemotherapie indiziert, bei 6/72 Patientinnen aufgrund fortgeschrittenen Lebensalters die platin-basierte Chemotherapie durch Gabe von Mitomycin C ersetzt. Bei 20/72 Patientinnen wurde die Chemotherapie vorzeitig beendet. Gründe hierfür waren eine Verschlechterung der Kreatininclearance (n = 3), Übelkeit und Erbrechen (n = 5), Diarrhoe (n = 2), Hochtenschwerhörigkeit (n = 2), Leukopenie (n = 7), Stomatitis (n = 1) und Abbruch der Chemotherapie durch die Patientinnen (n = 7). Bei 58 Frauen lag während der Therapie eine Anämie Grad 1 – 3 vor (Tabelle 13)

Tabelle 13: Therapie

Mediane Zeit zwischen Diagnose und OP [d]		12	(0 – 57)
Laparoskopische Hysterektomie		22	(30%)
Laparotomische Hysterektomie		50	(70%)
Intervall zwischen OP und Beginn der adjuvanten Therapie			
	Median [d]	49	(21 – 76)
	≤ 6 Wochen	24	(33%)
	> 6 Wochen	48	(67%)
Platinbasierte Chemotherapie			
	Ja	66	(92%)
	Nein	6	(8%)
Chemotherapie vollendet			
	Ja	52	(72%)
	Nein	20	(28%)
Radiotherapie vollendet			
	Ja	72	(100%)
	Nein	0	(0%)
Anämie während Therapie			
	°0	14	(19%)
	°1/2/3	58	(81%)

3.2 Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten betrug das kalkulierte Gesamtüberleben (nach Kaplan/Meier) nach 1, 2, 4 Jahren 94,8 %, 84,8 %, 74,8 %.

87,7 % und 75,6 %. Im Median betrug das Überleben 134 Monate (Tabelle 14, Abbildung 4).

Tabelle 14: Gesamtüberleben

Gesamtüberleben		Wahrscheinlichkeit [%]	(Konfidenzintervall)
	1 Jahr	94,8%	(88.4 – 97.7%)
	2 Jahre	87.7%	(79.6 – 92.9%)
	4 Jahre	75.6%	(65.0 – 83.8%)
Medianes Gesamtüberleben		Zeit [Monate]	(Konfidenzintervall)
		134	(73 – 248)

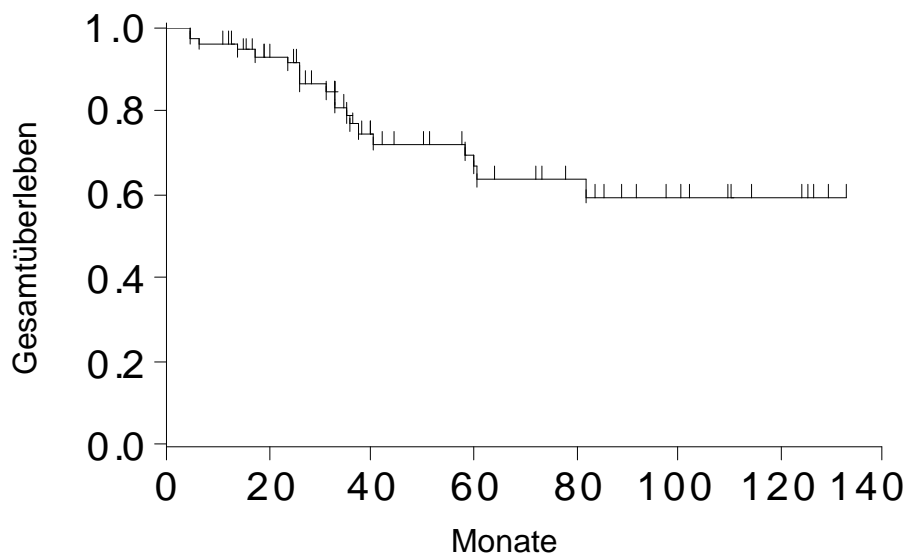


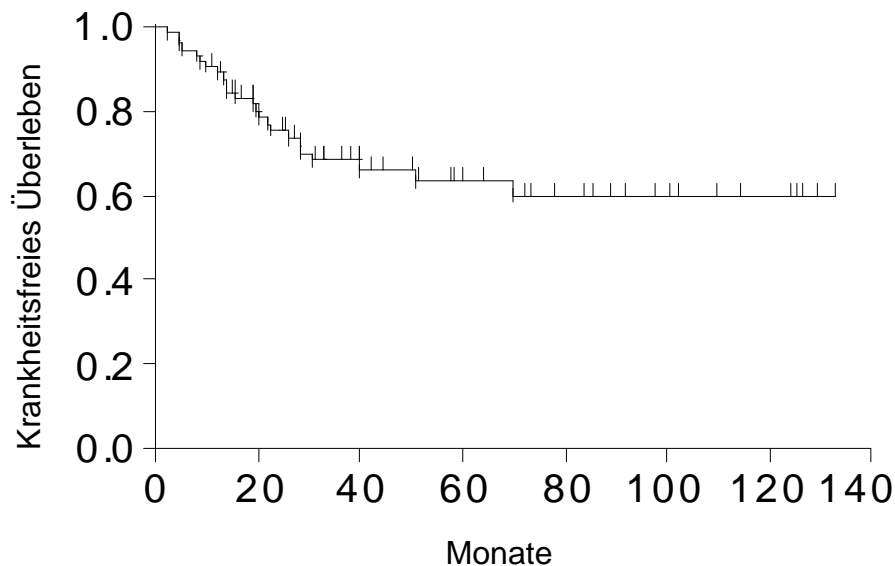
Abbildung 4: Gesamtüberleben

3.3 Krankheitsfreies Überleben

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten, bestand ein 1-, 2-, 4-Jahres krankheitsfreies Überleben von 88,6 %, 79,7 % und 67,6 %. Im Median betrug das krankheitsfreie Überleben 112 Monate (Tabelle 15, Abbildung 5).

Tabelle 15: Krankheitsfreies Überleben

Krankheitsfreies Überleben		Wahrscheinlichkeit [%]	(Konfidenzintervall)
	1 Jahr	88.6%	(80.9 – 93.5%)
	2 Jahre	79.7%	(70.6 – 86.6%)
	4 Jahre	67.6%	(56.3 – 77.2%)
Medianes krankheitsfreies Überleben		[Monate]	(Konfidenzintervall)
		112	(57 – 219)

**Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben**

3.3.1 Potentielle Prognosefaktoren (Univariate Analyse)

Die Anzahl befallener Lymphknoten (> 1 vs. ≤ 1) war der stärkste prognostische Faktor für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,08$) (Abbildung 6).

Weiterhin wurde ein Trend zu einem verminderten krankheitsfreiem Überleben bei einer therapiebedingten Anämie unter adjuvanter Radiochemotherapie ermittelt. Die zusätzlich untersuchten Parameter prätherapeutische Anämie, Alter bei Diagnose, Zeitspanne zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Radiochemotherapie, FIGO-Stadium, Grading, histologischer Zelltyp, Tumor-

bulk, Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, R1-Resektionsrand, Parametrienbefall, platinbasierte Chemotherapie, Komplettierung der Chemotherapie und Rauchen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (Tabelle 16).

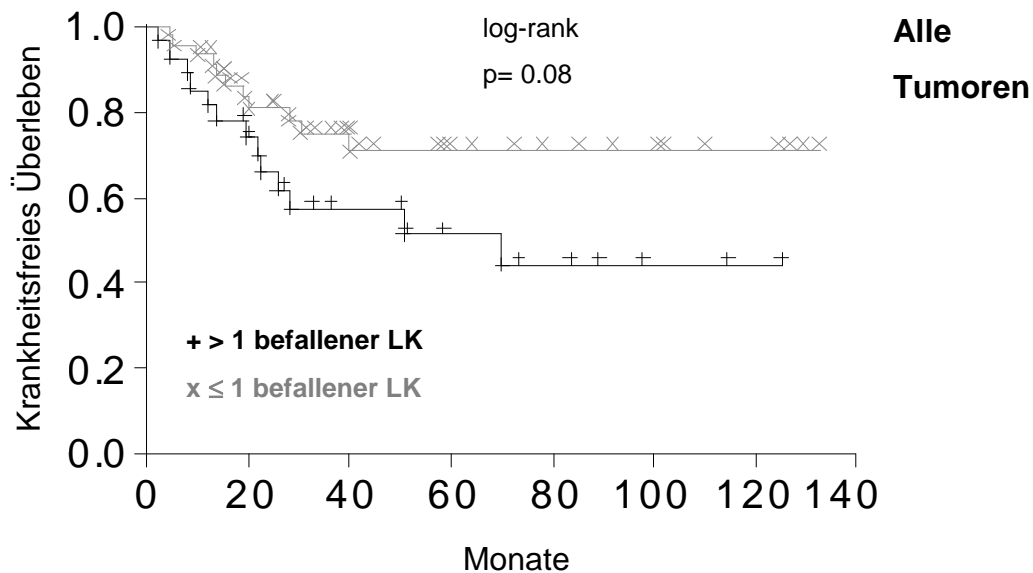


Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

Tabelle 16: Coxregressionsanalyse

Prognostischer Faktor		Rückfall		
		HR	(95% KI)	p
	Alter bei Diagnose	1,01	(0.97 – 1,04)	0,61
	Tumorgröße (≥ 4 cm vs. < 4 cm)	1.01	(0.44 – 2.48)	0.98
	FIGO Stadium (I vs. II/III)	0.71	(0.31 – 1.6)	0.41
	Histologie (PLECA vs. nicht - PLECA)	0.76	(0.32 – 2.11)	0.58
	Grading (G3 vs. G1/2)	0.68	(0.25 – 1.63)	0.41
	Lymphangiosis (L1 vs. L0)	1.07	(0.48 – 2.56)	0.87
	Lymphknotenbefall (>1 vs. ≤ 1)	2.06	(0.92 – 4.7)	0.08
	Resektionsrand (R1 vs. R0)	0.43	(0.07 – 1.47)	0.2
	Parametrienbefall (ja vs. nein)	1.04	(0.45 – 2.32)	0.93
	Platinbasierte Chemotherapie (ja vs. nein)	0.7	(0.24 – 2.98)	0.59
	Anämie während Therapie ($^{\circ}0$ vs $^{\circ}1/2/3$)	0.35	(0.06 – 1.19)	0.1

Bei der detaillierten Untersuchung zum Einfluss des Nodalstatus auf das krankheitsfreie Überleben zeigte sich, dass insbesondere die Patientinnen mit kleinem Tumor (< 4 cm) und gleichzeitig ausgedehntem Lymphknotenbefall (> 1) im Vergleich zu Patientinnen mit höchstens einem befallenen Lymphknoten ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben aufgrund häufiger systemischer Rezidive hatten (Abbildung 7).

Dahingegen hatte die Zahl der befallenen Lymphknoten in der Gruppe der Patientinnen mit großem Tumor (≥ 4 cm) keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (Abbildung 8).

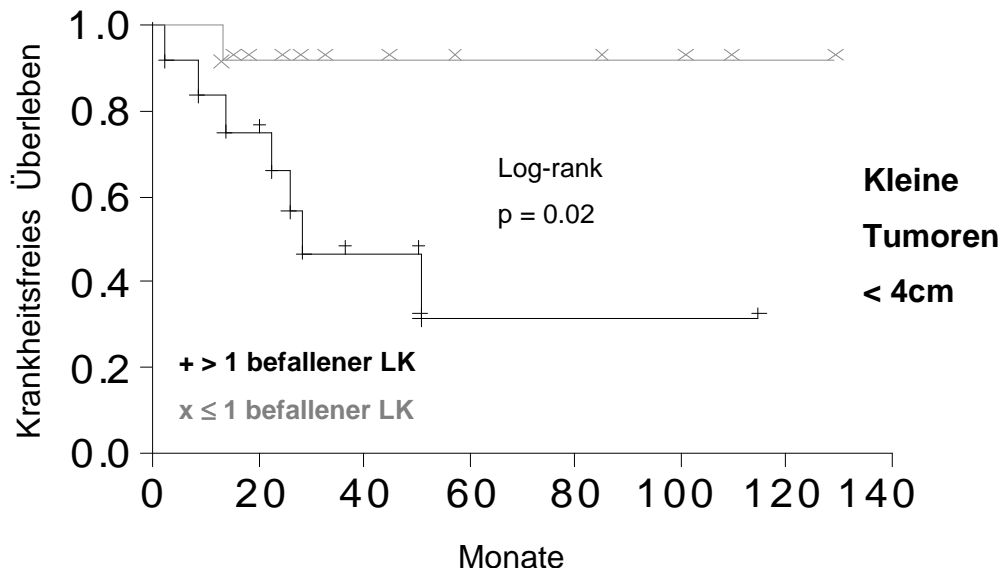


Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit kleinen Tumoren in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

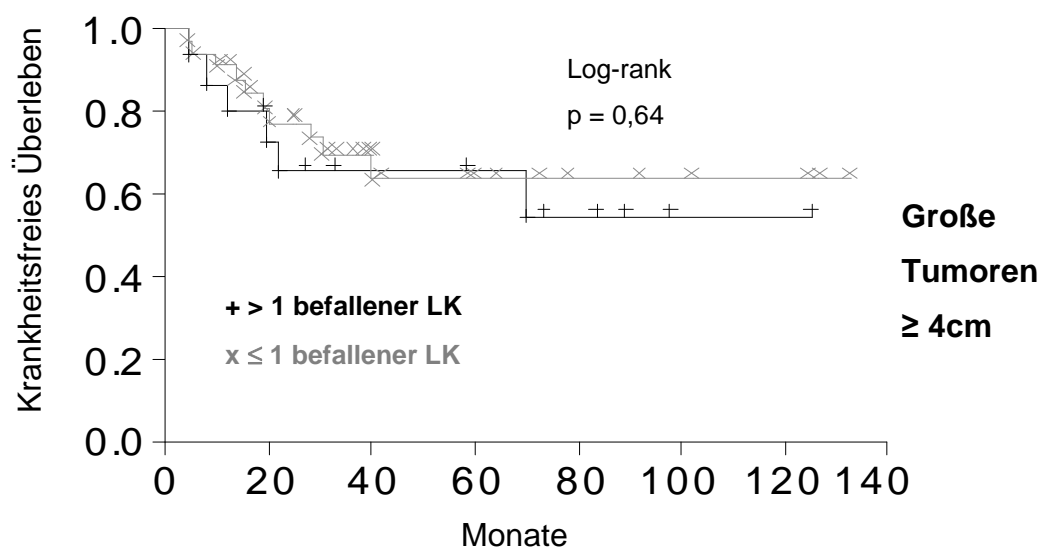


Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit großem Tumor in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

3.3.2 Inzidenz und Topologie der Rezidive

Insgesamt wurde bei 24/72 Patientinnen ein Rezidiv diagnostiziert, wobei die Mehrzahl der Rezidive (87,5 %) innerhalb der ersten 3 Jahre nach

Therapieende nachgewiesen wurde. Die Zeit zwischen Therapieende und Auftreten eines Rezidivs betrug im Median 17 Monate (range 2 – 70 Monate) (Abbildung 9, Tabelle 17, Abbildung 10).

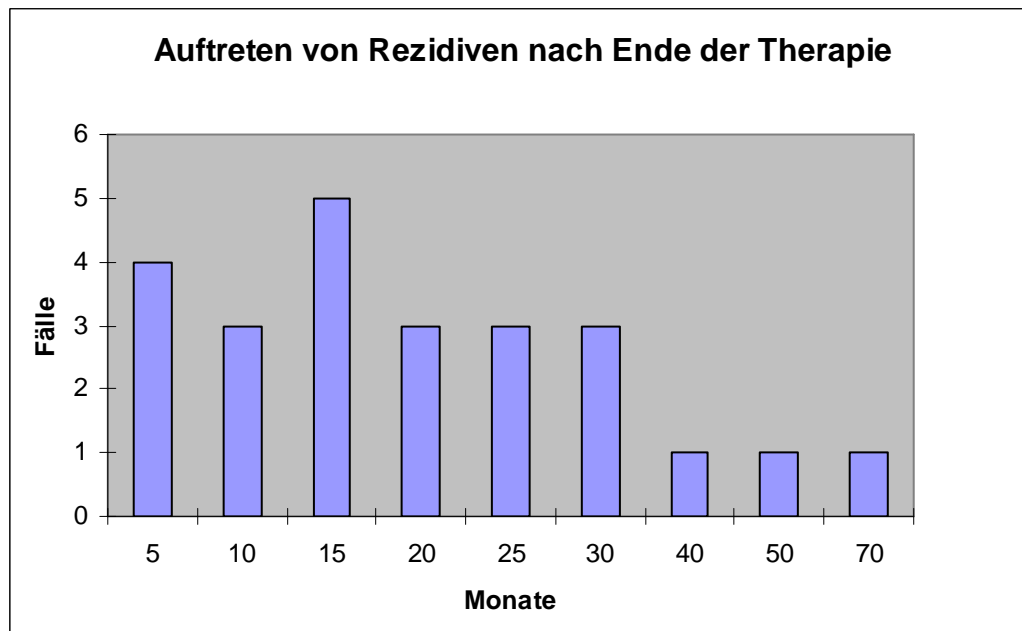


Abbildung 9: Auftreten von Rezidiven nach Ende der Therapie

Tabelle 17: Rezidivrate

Alle Rezidive		[Rate]	(Konfidenzintervall)
	1 Jahr	11.3%	(6.5 – 19.1%)
	2 Jahre	20.3%	(13.4 – 29.4%)
	4 Jahre	32.4%	(22.8 – 43.7%)
Lokale Rezidive		[Rate]	(Konfidenzintervall)
	1 Jahr	3.8%	(1.4 – 10.0%)
	2 Jahre	7.5%	(3.6 – 15.1%)
	4 Jahre	13.5%	(7.1 – 23.9%)

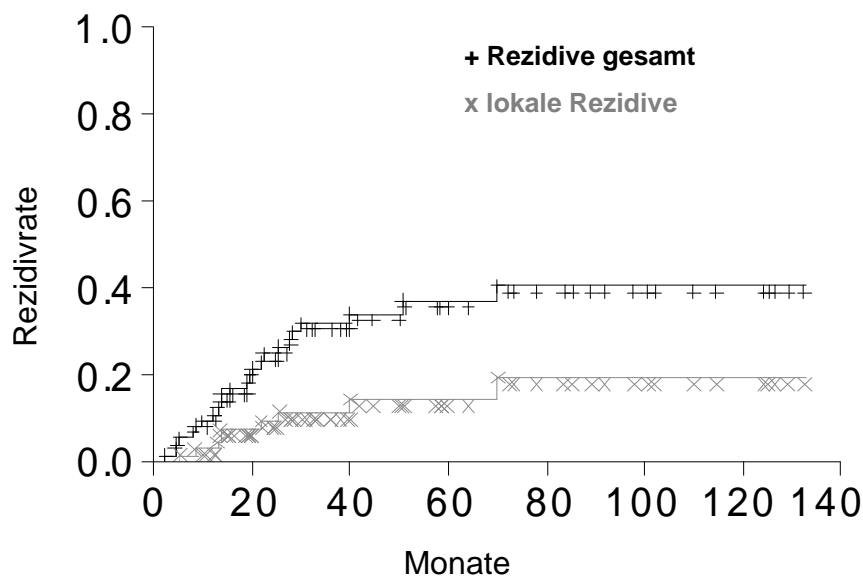


Abbildung 10: Kumulative Inzidenz aller Rezidive und der lokalen Rezidive

Bei 9/72 Patientinnen wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Bei 5 dieser 9 Patientinnen wurde eine Lymphknotenfilialisierung pelvin nachgewiesen (Aa. iliaca interna, externa und communis). 2/9 Patientinnen mit Lokalrezidiven entwickelten ihr Rezidiv am Scheidenstumpf bzw. im Bereich der Scheidenwand. Bei 1/9 Patientinnen trat synchron ein Rezidiv am Scheidenstumpf sowie lymphogen pelvin auf. Bei 1/9 Patientinnen wurde ein Lymphknotenkonglomerat zwischen LWK 3 und SWK 1 nachgewiesen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Lokalisation regionaler Rezidive

Vaginalstumpf/ Vaginalwand	2
Vaginalstumpf und Lymphknoten	1
Lymphknoten	5
Lymphom L3 – S1	1
Gesamt	9

Bei 8/9 Patientinnen mit Lokalrezidiv wurde gleichzeitig ein Rezidiv außerhalb des Beckens im Sinne einer Fernmetastasierung nachgewiesen (Tabelle 19).

Nur 1/72 Patientinnen hatte ein isoliertes Lokalrezidiv an Scheidenstumpf und Scheidenwand. Trotz aggressiver Lokalthherapie mit Scheidenstumpfresektion und Kolpektomie und adjuvanter Chemotherapie mit Topotecan und Paclitaxel wurde bei der Patientin im weiteren Verlauf eine Fernmetastasierung diagnostiziert.

Bei 23/24 Patientinnen wurde ein systemisches Rezidiv und synchrones Lokalrezidiv als Erstmanifestation des Rückfalls nachgewiesen.

Die systemischen Rezidive waren v.a. in extrapelvinen Lymphknotenstationen und intrapulmonal lokalisiert (Tabelle 20).

Tabelle 19: Erstmanifestation Rezidiv

Lokalrezidiv	9
Isoliertes Lokalrezidiv	1
Systemisches Rezidiv	23
Gesamt Rezidive	24

Tabelle 20: Lokalisation von Fernmetastasen

Lymphknoten außerhalb des Bestrahlungsfeldes	11
Lunge	8
Leber	3
Nebenniere	2
Peritoneum	5
Weichteile	1
Knochen	1
gesamt	23

Die Prognose nach Diagnose eines Rezidivs war trotz Anwendung unterschiedlicher Chemotherapeutika (Paclitaxel, Carboplatin, Topotecan, Cisplatin, Vinorelbine, 5-FU, Mitomycin C und Gemcitabine) limitiert. Das mediane Überleben nach Rezidivdiagnose betrug 11 Monate (range 1 bis 80 Monate) (Abbildung 11).

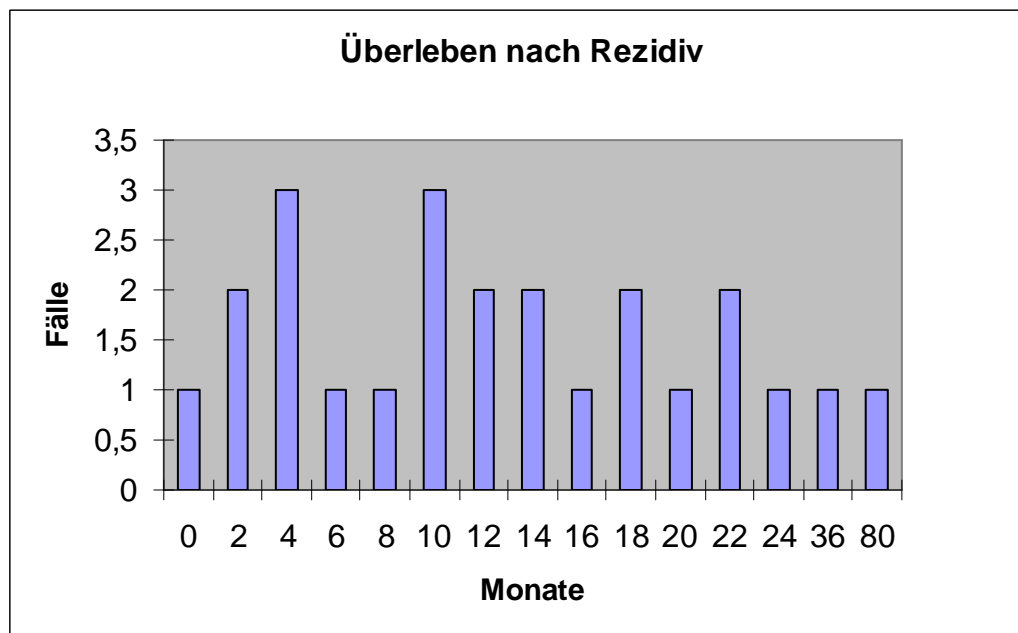


Abbildung 11: Überleben nach Rezidiv

Nur 3/24 Patientinnen lebten bei der letzten Nachbeobachtung. Bei einer Patientin bestand 80 Monate nach Rezidivdiagnose mit konsekutiver Chemotherapie mit Paclitaxel/ Carboplatin und Vinorelbine kein Hinweis auf einen Progress.

3.4 Toxizität

3.4.1 Akute Nebenwirkungen

Bei allen Patientinnen (n = 72) wurde die Akuttoxizität erhoben. Während der Therapie und bis 3 Monate nach Abschluss der Behandlung kam es bei der Mehrheit der Patientinnen zu Nebenwirkungen Grad 1 – 2. Dabei wurden am häufigsten gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen beobachtet. Eine hämatologische und gastrointestinale Grad 3-Toxizität wurde bei etwa 30

% der Patientinnen nachgewiesen. Bei nur 1 Patientin wurde eine hämatologische Grad 4-Toxizität nachgewiesen, letale Komplikation (Grad 5-Toxizität) traten nicht auf (Tabelle 21, Abbildung 12).

Tabelle 21: Akuttoxizität

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Gastrointestinal	7	10%	21	29%	22	31%	22	31%	0	0%
Urogenital	30	42%	23	32%	17	24%	2	3%	0	0%
Hämatologisch	4	6%	18	25%	29	40%	20	28%	1	1%
Dermatologisch	29	40%	25	35%	18	25%	0	0%	0	0%
Otologisch	68	94%	2	3%	2	3%	0	0%	0	0%

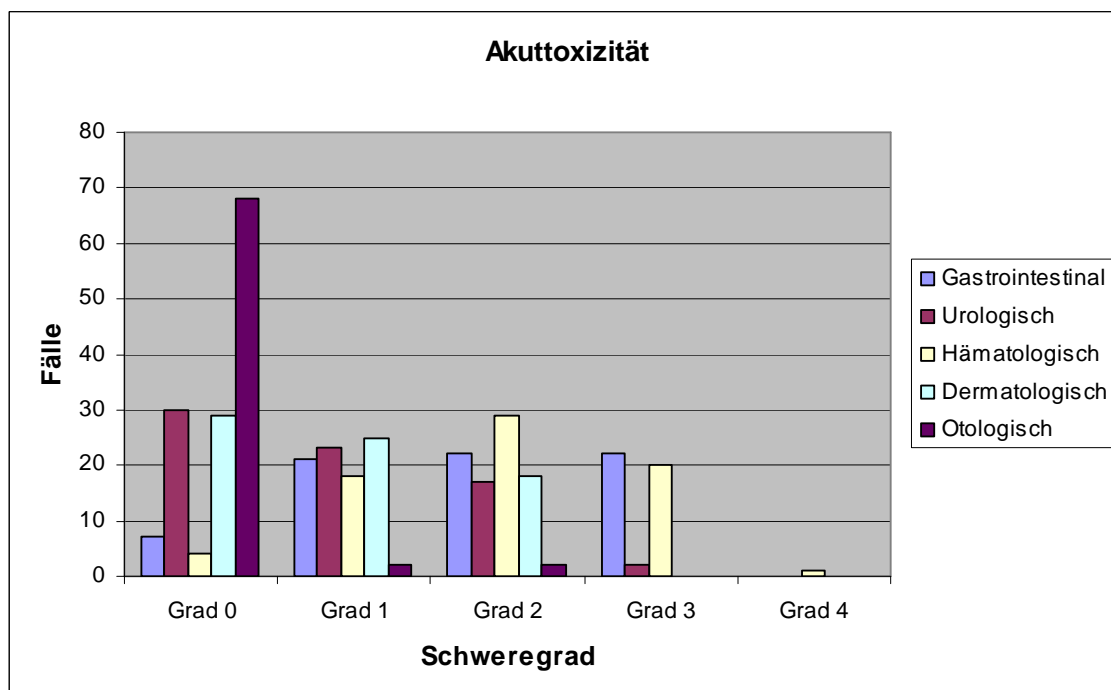


Abbildung 12: Säulendiagramm Akuttoxizität

Bei der Erhebung der gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde vorrangig eine Grad 1/2-Toxizität im Sinne einer Diarrhoe, Übelkeit und Proktitis beobachtet.

Eine Grad 3-Diarrhoe (Anstieg um ≥ 7 Stühle/d) wurde bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patientinnen nachgewiesen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Gastrointestinale Akuttoxizität

	Grad							
	0		1		2		3	
Diarrhoe	6	8%	31	43%	16	22%	19	26%
Übelkeit	32	44%	27	38%	10	14%	3	4%
Proktitis	39	54%	10	14%	22	30%	1	1%

Bei der Ermittlung der hämatologischen Akuttoxizität zeigte sich vor allem eine Leukozytopenie und Anämie. Bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patientinnen kam es zu einer drittgradigen Leukozytopenie ($\leq 2000/\mu\text{l}$) und bei 3 Patientinnen wurde ein Hb-Wert ≤ 8 g/dl mit Substitutionspflicht nachgewiesen. Nur bei einer Patientin kam es zu einer Leukopenie Grad 4. $\frac{2}{3}$ der Patientinnen hatte unauffällige Thrombozytenwerte. Eine zweit- und drittgradiger Thrombopenie wurde bei nur 4 Patientinnen nachgewiesen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Hämatologische Akuttoxizität

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Leukopenie	6	8%	18	25%	30	42%	17	24%	1	1%
Anämie	14	19%	41	57%	14	19%	3	4%	0	0%
Thrombopenie	47	65%	21	29%	2	3%	2	3%	0	0%

Bei der Evaluation zum Einfluss der OP-Verfahren auf die Akuttoxizität zeigte sich kein Unterschied zwischen der Laparotomie und Laparoskopie (Tabelle 24, Tabelle 25).

Tabelle 24: Akuttoxizität bei Z. n. Laparotomie

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Gastrointestinal	5	10%	13	26%	16	32%	16	32%	0	0%
Urogenital	20	40%	16	32%	13	32%	1	2%	0	0%
Hämatologisch	3	6%	15	30%	19	38%	12	24%	1	2%
Dermatologisch	19	38%	18	36%	13	26%	0	0%	0	0%
Otologisch	46	92%	2	4%	2	4%	0	0%	0	0%

Tabelle 25: Akuttoxizität bei Z. n. Laparoskopie

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Gastrointestinal	2	9%	8	36%	6	27%	6	27%	0	0%
Urogenital	10	45%	7	32%	4	18%	1	5%	0	0%
Hämatologisch	1	5%	3	14%	10	45%	8	36%	0	0%
Dermatologisch	10	45%	7	32%	5	23%	0	0%	0	0%
Otologisch	22	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

3.4.2 Chronische Nebenwirkungen

Als chronische Nebenwirkungen traten vor allem Grad 1-Lymphödeme, urogenitale Dysfunktionen und Diarrhoe auf. Nur 10/72 Patientinnen entwickelten dabei eine Grad 3-Toxizität (Lymphödem der Beine (n = 1), vaginale Trockenheit (n = 2), Blasenentleerungsstörung (n = 1), chronische Diarrhoe (n = 4), Dünndarmileus (n = 4)). Bei den 4 Patientinnen mit Dünndarmileus wurde eine chirurgische Intervention notwendig. 13 Patientinnen berichteten von einer Grad 1/2-Scheidentrockenheit und 17 Patientinnen von einer mäßigen Dyspareunie. Eine Grad 4/5-Spättoxizität trat nicht auf. Die Untersuchung zum Einfluss der OP-Verfahren vor adjuvanter

Radiochemotherapie auf die Inzidenz von Spätnebenwirkungen ergab einen Vorteil für die Patientinnen die laparoskopisch operiert worden waren: Bei allen 4 Patientinnen mit interventionspflichtigem Dünndarmileus war zuvor eine offene Laparotomie durchgeführt worden (Tabelle 26, Abbildung 13, Tabelle 27, Tabelle 28).

Tabelle 26: Spättoxizität

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Beinödem	48	67%	21	29%	2	3%	1	1%	0	0%
Teleangiektasie	66	92%	6	8%	0	0%	0	0%	0	0%
Vaginale Trockenheit	57	79%	6	8%	7	10%	2	3%	0	0%
Vaginale Blutung	65	90%	6	8%	1	1%	0	0%	0	0%
Dyspareunie	54	75%	9	13%	8	11%	0	0%	0	0%
Blasentleerungs- störung	60	83%	9	13%	2	3%	1	1%	0	0%
Diarrhoe	59	82%	6	8%	3	4%	4	6%	0	0%
Dünndarmobstruktion	68	94%	0	0%	0	0%	4	6%	0	0%

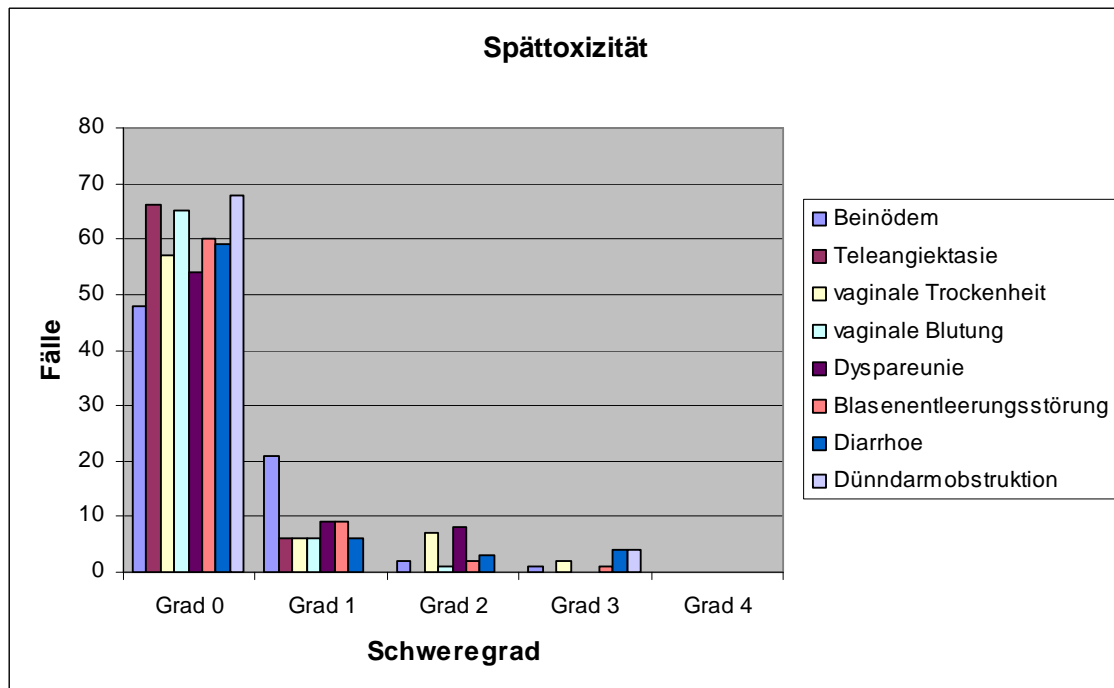


Abbildung 13: Säulendiagramm Spättoxizität

Tabelle 27: Spättoxizität bei Z. n. Laparotomie

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Beinödem	33	66%	15	30%	1	2%	1	2%	0	0%
Teleangiektasie	44	88%	6	12%	0	0%	0	0%	0	0%
Vaginale Trockenheit	40	80%	6	12%	2	4%	2	4%	0	0%
Vaginale Blutung	46	92%	4	8%	0	0%	0	0%	0	0%
Dyspareunie	39	80%	4	8%	6	12%	0	0%	0	0%
Blasenentleerungsstörung	42	84%	5	10%	2	4%	1	2%	0	0%
Diarrhoe	40	80%	4	8%	3	6%	3	6%	0	0%
Dünndarmobstruktion	46	92%	0	0%	0	0%	4	8%	0	0%

Tabelle 28: Spättoxizität bei Z. n. Laparoskopie

	Grad									
	0		1		2		3		4	
Beinödem	14	64%	7	32%	1	4%	0	0%	0	0%
Teleangiektasie	21	95%	1	5%	0	0%	0	0%	0	0%
Vaginale Trockenheit	17	77%	0	0%	5	23%	0	0%	0	0%
Vaginale Blutung	19	86%	2	9%	1	5%	0	0%	0	0%
Dyspareunie	14	64%	5	23%	3	13%	0	0%	0	0%
Blasenentleerungs- störung	18	82%	4	18%	0	0%	0	0%	0	0%
Diarrhoe	19	86%	2	9%	0	0%	1	5%	0	0%
Dünndarmobstruktion	22	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

4 Diskussion

Die adjuvante Radiochemotherapie hat sich bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom und Vorliegen von Risikofaktoren (N+, R+, T2b) seit der randomisierten Phase-III-Studie von Peters et al. [84] als Therapiestandard etabliert. Die vorliegende retrospektive Untersuchung eines monozentrischen Kollektivs analysiert die Effektivität der Therapie, mögliche Risikofaktoren für Lokalrezidive bzw. Fernmetastasen sowie für Akut- und Spättoxizität nach Operation und adjuvanter Radiochemotherapie.

4.1 Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben

Die retrospektive Analyse bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium I - III und Vorliegen von definierten Risikofaktoren (Parametriumbefall, R1-Resektion, Lymphknotenbefall, Tumorbulk) dokumentiert zunächst die hohe lokale Effektivität der multimodalen Therapie. Das leicht geringere krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben nach 4 Jahren (68 %/ 76 %) im Vergleich zu den Ergebnissen der Phase-III-Studie von Peters et al. (80 %/ 81 %) kann durch das ungünstigere Risikoprofil der Patientinnen in unserem Kollektiv mit einem höheren Anteil fortgeschrittener Stadien (FIGO II/ III 51 % vs. 6 %), höherer medianer Tumorgröße (4,5 cm vs. 2,2 cm) und einem höherem Anteil von Patientinnen mit R1-Resektion (15 % vs. 4 %) bzw. Parametrienbefall (40 % vs. 33 %) erklärt werden.

Weiterhin lag das mediane Alter unseres Patientenkollektivs mit 47 Jahren deutlich höher als in der Peters-Studie (41 Jahre). Ein pelviner Lymphknotenbefall hingegen wurde in der Phase-III-Studie von Peters et al. etwas häufiger beobachtet (87 % vs. 63 %).

Der Hauptgrund für ein Rezidiv in unserer Studie waren Fernmetastasen. Bei nur einer Patientin kam es zu einem isolierten Lokalrezidiv und die 1-, 2-, 4-Jahresrate lokaler Rückfälle lag bei 4 %, 8 % bzw. 14 %. Bei 8/9 (88,9 %) der Patientinnen mit lokalem Rückfall war das Lokalrezidiv mit einer Fernmetastasierung assoziiert. Die Inzidenz von Fernmetastasen in unserem Kollektiv (31,9 %) lag höher als in der zitierten Arbeit von Peters et al., die bei

5,5 % der Patientinnen ein isoliertes Lokalrezidiv und bei 3,1 % ein Lokalrezidiv mit synchronen Fernmetastasen beobachteten [84]. In Übereinstimmung mit der Beobachtung anderer Studien traten Fernmetastasen insbesondere in Lymphknoten außerhalb des Bestrahlungsfeldes und intrapulmonal auf [25, 26]. In unserem Patientenkollektiv wurden Rezidive insbesondere in den ersten 3 Jahren nach adjuvanter Radiochemotherapie nachgewiesen (21/24 Rezidive, 88 %). Ein ähnliches Ergebnis wurde im Rahmen der Phase III-Studie von Peters ermittelt: 16/21 Rezidiven (76 %) wurden innerhalb der ersten 3 Jahre nach adjuvanter Radiochemotherapie beobachtet [84]. Diese Ergebnisse unterstützen die Notwendigkeit engmaschiger Nachsorge vor allem in den ersten Jahren nach abgeschlossener adjuvanter Therapie. Rezidive nach mehr als 5 Jahren nach adjuvanter Radiochemotherapie sind sehr selten. Die Möglichkeit kurativer Salvagetherapie bei Rückfällen ist aber aufgrund der Dominanz distanter Metastasierung sehr begrenzt. Die Prognose nach Rezidivdiagnose ist trotz Anwendung unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle mit einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten schlecht.

4.2 Verträglichkeit der Behandlung

4.2.1 Akute Nebenwirkungen und Compliance

Die adjuvante Therapie wurde trotz einer erhöhten Rate an hämatologischer und gastrointestinaler Grad III-Toxizität insgesamt gut toleriert. Bei der Mehrheit der Patientinnen traten nur leichtgradige gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen auf. Die akuten Nebenwirkungen sind insbesondere durch die Anwendung der Chemotherapie bedingt. Im Vergleich zu Patientinnen, die im Rahmen der Peters- [84] bzw. Sedlis-Studie [45] eine alleinige Radiotherapie erhielten lag die Akuttoxizität Grad 3/ 4 in unserem Kollektiv deutlich höher. Im Vergleich zu Patientinnen der Peters-Studie, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten, wurden hingegen dritt- und viertgradige Akuttoxizitäten (Leukopenie/ Übelkeit/ Erbrechen) deutlich seltener beobachtet. Die im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Radiotherapie deutlich erhöhte Rate an akuten Grad 3 und 4 Nebenwirkungen unterstreicht, dass die Indikation zur

Anwendung einer adjuvanten Radiochemotherapie nur bei Patientinnen mit klar identifizierten Risikofaktoren (N+, R1, T2b) gestellt werden sollte.

Die Compliance für die Gesamtbehandlung war zufriedenstellend. Alle Patientinnen beendeten die Radiotherapie regelrecht. Immerhin 72 % der Patientinnen erhielten die geplante Chemotherapie.

Die hämatologische und gastrointestinale Akuttoxizität der kombinierten Radiochemotherapie könnte durch die Anwendung moderner Bestrahlungstechniken wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) reduziert werden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass die Verminderung des bestrahlten Knochenmarkvolumens im Beckenbereich und des bestrahlten Darmvolumens durch IMRT hämatologische oder gastrointestinale Nebenwirkungen reduzieren könnte [93–95]. Portelance et al. berechneten, dass bei gleicher Bestrahlungsdosis die Anwendung der IMRT zu einer deutlichen Schonung von Rektum, Blase und Dünndarm führt [96].

4.2.2 Chronische Nebenwirkungen

Die Spättoxizität der multimodalen Therapie war insgesamt moderat. Schwere langfristige Nebenwirkungen (\geq Grad 4) traten nicht auf. Häufigste Spätkomplikation in unserer Studie waren Lymphödeme der Beine, die 1/3 der Patientinnen entwickelten. Hänsgen et al. berichteten in einer vergleichbaren Studie mit Hysterektomie und adjuvanter Radiochemotherapie eine Inzidenz von 20 % [82]. In der Studie von Füller et al. entwickelten 23 % der Patientinnen ein Lymphödem, wobei sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Entstehen eines Lymphödems zeigte [97].

Bei 24 % der Patientinnen wurde eine erst – bzw. zweitgradige Dyspareunie, bei 21 % eine vaginale Trockenheit und bei 10 % vaginale Blutungen beobachtet. Ähnliche Resultate ermittelte eine schwedische Studie mit leichter vaginaler Trockenheit von 28 %, Dyspareunie von 16 % und vaginaler Blutung während des Geschlechtsverkehrs von 8 % [98].

In unserer Patientenkohorte entwickelten nur 12 Patientinnen (16 %) eine niedriggradige chronische Blasenfunktionsstörung Grad 1/ 2, bei nur einer Patientin wurde eine Grad 3 Toxizität ermittelt.

Eine chronische Diarrhoe 3. Grades entwickelten 4 Patientinnen (6 %). Interessant ist die Tatsache, dass alle 4 Patientinnen, die im Verlauf einen Dünndarmileus entwickelten, durch laparotomische Hysterektomie operiert worden waren. Laparoskopische OP-Verfahren sollten daher zur Vermeidung chronischer Spätfolgen favorisiert werden. Diese Beobachtung wird durch die Studie von Gruen et al. bestätigt. Auch in dieser Arbeit waren bei laparoskopisch operierten Patientinnen keine chronischen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu beobachten [99].

Eine weitere Reduktion gastrointestinaler und urogenitaler Spätfolgen könnte durch Anwendung der IMRT erreicht werden.

Chen et al. ermittelten nach adjuvanter IMRT eine geringere Rate urogenitaler Spätfolgen und konnten lediglich erstgradige chronische gastrointestinale Nebenwirkungen bei 2 Patientinnen (6 %) nachweisen. Hingegen ergaben sich in der Patientengruppe die mit einer Vier-Felder-Box-Technik bestrahlt worden waren bei 11 %/ 17 %/ 6 % der Patientinnen Nebenwirkungen 1./ 2./ 3. Grades [95]. Ein ähnlicher Vorteil könnte durch die Anwendung der helikalen Tomotherapie erzielt werden [100].

Zusammenfassend könnte die Kombination aus einer laparoskopisch durchgeführten Operation und einer adjuvanten Radiochemotherapie mit optimierter Bestrahlungstechnik (IMRT oder HT) zu einer Verminderung der Rate chronischer Nebenwirkungen führen.

4.3 Prognosefaktoren

Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, welche Risikofaktoren den Einsatz einer adjuvanten Radiochemotherapie mit gleichzeitig erhöhtem Nebenwirkungsprofil gegenüber alleiniger Radiotherapie rechtfertigen [101]. Die hierzu vorliegenden Veröffentlichungen weisen keine identischen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien auf.

In unserem Kollektiv und in vergleichbaren Studien ist nicht das Lokalrezidiv, sondern die Fernmetastasierung der limitierende Faktor. Entscheidend ist daher die Identifikation von Risikopatienten, die für die Entstehung distanter Rückfälle prädestiniert sind.

Die weitere Verbesserung der Therapieergebnisse durch intensivierte Systemtherapie hängt entscheidend von einer adäquaten Patientenselektion ab.

Dabei stellt sich die Frage welche klinischen Parameter eine Subgruppe von Patientinnen definieren, die von einer intensivierten Systemtherapie profitieren könnte.

In Übereinstimmung mit anderen Publikationen, konnte in unserer Studie der Lymphknotenbefall als wichtiger prognostischer Faktor für das krankheitsfreie Überleben ermittelt werden [40, 46, 65]. Weiterhin konnte in anderen Studien zusätzlich ein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden [26, 40, 41, 46, 52, 65]. Ein gleichzeitiger Parametrienbefall wirkte sich sowohl im krankheitsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben ungünstig aus [26, 38, 66, 102].

Eine interessante Beobachtung in unserer Studie ist, dass vor allem Patientinnen mit kleinen Tumoren und gleichzeitigem Vorliegen eines ausgedehnten pelvinen Lymphknotenbefalls besonders zur Entwicklung von Fernmetastasen neigen und eine überdurchschnittlich schlechte Prognose haben. Möglicherweise handelt es sich hier um einen besonders aggressiven Subtyp, der mit einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung assoziiert ist. Es gilt in weiteren Studien zu untersuchen, ob diese Patientinnen zu einer Hochrisikogruppe gehören, bei der es einer weiteren Intensivierung der adjuvanten Therapie bedarf. Das wirft außerdem die Frage auf, ob sich dieses Subkollektiv auch durch ein gemeinsames molekulargenetisches Muster auszeichnet, das solche Patientinnen als eigene biologische Entität auf molekularem Niveau abgrenzen könnte.

Rotman et al. ermittelten bei Anwendung einer adjuvanten Radiotherapie gegenüber einer watch and wait Strategie bei Patientinnen mit einer Tumorgröße > 4 cm, einer Stromainvasion und Vorliegen eines histologischen

Subtyps vom Adeno- /Adenosquamösen Karzinom einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben [64], während Sedlis et al. einen Vorteil der Radiotherapie bei Patientinnen mit einer Tumorgroße > 4 cm, einer Stromainvasion und Lymphangiosis carcinomatosa nachweisen konnten [45]. Hervorzuheben ist, dass in den beiden Studien nur Patientinnen ohne Lymphknotenbefall eingeschlossen wurden.

In unserer Studie hatten diese Parameter vermutlich aufgrund der begrenzten Patientenzahl keinen relevanten Einfluss.

Monk et al. ermittelten retrospektiv für hysterektomierte Patientinnen mit Tumoren > 2 cm, R1-Resektion oder mehr als zwei befallenen Lymphknoten einen Vorteil, für die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Eine weitere Beobachtung war, dass die prognostische Bedeutung des histologischen Subtyps, der Tumorgroße, der Anzahl befallener Lymphknoten und des Parametrienbefalls durch die zusätzliche Anwendung der Chemotherapie abgeschwächt wurde, so dass das Vorliegen dieser Risikofaktoren als Indikation für die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie angesehen werden könnte [83].

Insbesondere Patientinnen mit histologischem Subtyp Adeno-Ca scheinen von der kombinierten adjuvanten Behandlung im Vergleich zur alleinigen Radiatio zu profitieren [84].

Die der adjuvanten Radiochemotherapie nachgeschaltete Chemotherapie mit Cisplatin/ 5-FU verhindert vorrangig Fernmetastasen [71, 82]. Ein randomisierter Vergleich zwischen adjuvanter Radiochemotherapie mit bzw. ohne nachgeschalteter Chemotherapie liegt jedoch nicht vor, so dass der Stellenwert, der beiden Chemotherapie-Zyklen nach abgeschlossener adjuvanter Radiochemotherapie nicht gesichert ist.

Snijders-Keilholz et al. ermittelten retrospektiv bei Frauen nach Hysterektomie und adjuvanter Radiotherapie positive und knappe (< 5 mm) Resektionsränder als negativen prognostischen Faktor [67], wohingegen McCann et al. in ihrer retrospektiven Studie feststellten, dass das Vorliegen knapper Resektionsränder zwar mit anderen Risikofaktoren assoziiert war, aber nicht als unabhängiger Faktor nachgewiesen werden konnte [103]. In unserer

retrospektiven Analyse wurde der Resektionsstatus nicht als prognostischer Faktor ermittelt. Dies ist möglicherweise auf die geringe Fallzahl (n = 11) zurückzuführen. Möglicherweise wurde durch zusätzliche Anwendung einer Brachytherapie (n = 3) bzw. eines perkutanen Boosts (n = 3) der potentielle Nachteil eines positiven Resektionsrandes kompensiert.

Beim Vergleich der histologischen Subtypen konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen, vermutlich aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen mit PLECA (78 %). Im Gegensatz dazu ermittelten Zreik et al. und Eifel et al. für Patientinnen mit Adeno-Ca ein schlechteres krankheitsfreies Überleben. Bei zwei weiteren Arbeiten wurde darüber hinaus ein schlechteres Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Adenokarzinom festgestellt [40, 61, 66, 104].

In der Studie von Fuller et al. wurde weiterhin ein signifikanter Einfluss des Gratings auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben festgestellt: Niedriger Differenzierungsgrad war mit deutlich schlechterem Überleben und gleichzeitig mit einer höheren Inzidenz von Lymphknotenmetastasen assoziiert [40].

Den Ergebnissen vorliegender Studien entsprechend konnten wir einen tendenziell negativen Einfluss von therapiebedingter Anämie auf das krankheitsfreie Überleben nachweisen [87, 88]. Derzeit ist allerdings unklar, ob die therapieassoziierte Anämie ein prädiktiver Faktor ist. Strategien zur Korrektur der Anämie durch Anwendung von Erythropoetin oder Transfusionen führten zu keiner Verbesserung des krankheitsfreien- und Gesamtüberleben [88, 89, 105, 106].

Sevin et al. und Lin et al. ermittelten einen Einfluss der Tumorgroße auf das krankheitsfreie Überleben [68, 69]. Andere Autoren konnten bei größeren Tumoren zusätzlich eine Verschlechterung im Gesamtüberleben nachweisen [40, 41, 61, 65, 107]. In weiteren Studien konnte eine Korrelation zwischen Tumorgroße und Lymphknotenbefall gezeigt werden [37, 40, 46, 107]. In unserer Studie konnten wir hingegen keinen direkten Einfluss der Tumorgroße auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben zeigen. Dieser Sachverhalt kann durch einen hohen Anteil von Patientinnen mit Tumorbulk (67 %) erklärt werden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die adjuvante Radiochemotherapie spielt bei Patientinnen mit Risikofaktoren bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom eine bedeutende Rolle in der Verhinderung von Lokalrezidiven. Die Behandlung wird gut toleriert. Eine weitere Verbesserung der Verträglichkeit kann in Zukunft durch die vermehrte Anwendung laparoskopischer Operationsverfahren und der Anwendung der IMRT erreicht werden. Das Verhindern von Fernmetastasen stellt die größte Herausforderung der Therapie dar. Zukünftig müssen Patientinnen mit hohem Risiko für eine Fernmetastasierung identifiziert werden, um weitere Therapiestratifizierungen vornehmen zu können. Insbesondere Patientinnen mit kleinem Tumorbefund und ausgedehntem Lymphknotenbefall stellen ein Risikokollektiv dar, das von einer intensivierten systemischen Therapie profitieren könnte. Derzeit sind allerdings die Möglichkeiten einer effektiveren systemischen Komponente auf der Basis konventioneller Chemotherapie begrenzt. Eine bessere molekulare Charakterisierung dieser Subgruppe könnte die Basis der Entwicklungen gezielter adjuvanter, systemischer Therapiekomponenten sein.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Arbeit sollte die Effektivität der adjuvanten Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom analysieren und Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven (lokal und distant) aufzeigen. Weiter sollten die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Therapie erfasst werden.

Insgesamt wurden die Daten von 72 Patientinnen im FIGO-Stadium I – III erfasst, die sich einer radikalen Hysterektomie und adjuvanten Radiochemotherapie unterzogen hatten. Einschlusskriterien waren Lymphknotenbefall, Tumorbulk, R1-Resektion und Parametrienbefall.

Die Bestrahlung erfolgte in Drei-Felder- bzw. Vier-Felder-Technik bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Die Mehrzahl der Patientinnen erhielt eine platinbasierte Chemotherapie.

Die Patientinnen wurden im Median 37 Monate nachbeobachtet. Das Gesamtüberleben betrug nach 1, 2 und 4 Jahren 95 %, 88 % und 76 % und das krankheitsfreie Überleben 89 %, 80 %, 68 %. Die Mehrzahl der Rezidive trat in den ersten 3 Jahren nach adjuvanter Therapie auf. Es kam zu 24 Rezidiven, davon traten 9 im Beckenbereich und 23 als Fernmetastasen auf. Der Nodalstatus war der wichtigste Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben. Patientinnen mit kleinem Tumor und ≥ 1 positivem Lymphknoten hatten ein signifikant schlechteres Überleben.

Es kam vor allem zu akuten gastrointestinalen und hämatologischen Nebenwirkungen (ca. 30 % Grad 3). Häufigste chronische Nebenwirkungen waren Lymphödeme (ca. 30 % Grad 3) und urogenitale Toxizität. Bei 6 % der Patientinnen war eine chirurgische Intervention aufgrund eines Dünndarmileus indiziert.

Die adjuvante Radiochemotherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Hochrisikopatientinnen beugt insbesondere der Entstehung von Lokalrezidiven vor. In Bezug auf eine Verbesserung der Raten im krankheitsfreien Überleben ist eine intensiviertere systemische Therapie bei Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasierung anzustreben. Die Behandlung wird gut toleriert, bei

mäßigen akuten und chronischen Nebenwirkungen. Eine Verminderung der Toxizität kann in Zukunft durch minimal-invasive operative Verfahren und hochpräzise Bestrahlungsmethoden erreicht werden.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Staging nach TNM und FIGO [1, 33–35]	- 6 -
Tabelle 2: Erhebungsbogen	- 15 -
Tabelle 3: Hämatologische Nebenwirkungen	- 16 -
Tabelle 4: Gastrointestinale Nebenwirkungen	- 17 -
Tabelle 5: Urologische Nebenwirkungen	- 18 -
Tabelle 6: Renale Nebenwirkungen	- 19 -
Tabelle 7: Genitale Nebenwirkungen	- 19 -
Tabelle 8: Dermatologische Nebenwirkungen	- 20 -
Tabelle 9: Lymphatische und otologische Nebenwirkungen.....	- 20 -
Tabelle 10: Patientenkollektiv.....	- 22 -
Tabelle 11: FIGO Stadium und Grading	- 23 -
Tabelle 12: Histologie	- 24 -
Tabelle 13: Therapie	- 27 -
Tabelle 14: Gesamtüberleben	- 28 -
Tabelle 15: Krankheitsfreies Überleben	- 29 -
Tabelle 16: Coxregressionsanalyse	- 31 -
Tabelle 17: Rezidivrate.....	- 33 -
Tabelle 18: Lokalisation regionaler Rezidive	- 34 -
Tabelle 19: Erstmanifestation Rezidiv	- 35 -
Tabelle 20: Lokalisation von Fernmetastasen	- 35 -
Tabelle 21: Akuttoxizität	- 37 -
Tabelle 22: Gastrointestinale Akuttoxizität	- 38 -
Tabelle 23: Hämatologische Akuttoxizität.....	- 38 -
Tabelle 24: Akuttoxizität bei Z. n. Laparotomie.....	- 39 -
Tabelle 25: Akuttoxizität bei Z. n. Laparoskopie	- 39 -
Tabelle 26: Spättoxizität	- 40 -
Tabelle 27: Spättoxizität bei Z. n. Laparotomie	- 41 -
Tabelle 28: Spättoxizität bei Z. n. Laparoskopie.....	- 42 -

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter bei Diagnose	- 22 -
Abbildung 2: Zeit zwischen Diagnose und OP.....	- 25 -
Abbildung 3: Zeit zwischen OP und Beginn der Radiochemotherapie	- 26 -
Abbildung 4: Gesamtüberleben	- 28 -
Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben	- 29 -
Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls	- 30 -
Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit kleinen Tumoren in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls.....	- 32 -
Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit großem Tumor in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls.....	- 32 -
Abbildung 9: Auftreten von Rezidiven nach Ende der Therapie	- 33 -
Abbildung 10: Kumulative Inzidenz aller Rezidive und der lokalen Rezidive	- 34 -
Abbildung 11: Überleben nach Rezidiv	- 36 -
Abbildung 12: Säulendiagramm Akuttoxizität	- 37 -
Abbildung 13: Säulendiagramm Spättoxizität.....	- 41 -

8 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	–	5-Fluorouracil
A./Aa.	–	Arteria/ Arteriae
CIN	–	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	–	Computertomogramm
d	–	Tag
dB	–	Dezibel
ED	–	Einzeldosis
FIGO	–	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Gy	–	Gray
h	–	Stunde
Hb	–	Hämoglobin
HDR	–	high dose rate
HPV	–	Humanes Papillomavirus
HR	–	hazard ratio
KI	–	Konfidenzintervall
LK	–	Lymphknoten
LWK	–	Lendenwirbelkörper
MRT	–	Magnetresonanztomogramm
MV	–	Megavolt
n	–	Anzahl
OP	–	Operation
p	–	probability = Signifikanzwert
PET	–	Positronenemissionstomogramm
SWK	–	Sakralwirbelkörper
TPN	–	totale parenterale Ernährung
vs.	–	gegenüber/ im Vergleich zu
Z.n.	-	Zustand nach

9 Literaturverzeichnis

1. Pecorelli S, Benedet J., Creasman W., Shepherd J.: **FIGO staging of gynecologic cancer**. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1999, **64**:5–10.
2. Cannistra SA, Niloff JM: **Cancer of the uterine cervix**. *N Engl J Med* 1996, **334**:1030–1038.
3. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008**. *International Journal of Cancer* 2010, **127**:2893–2917.
4. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M: **Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis**. *The Lancet* 2012, **378**:1461–1484.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: **Cancer Statistics, 2010**. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010, **60**:277–300.
6. Adami H-O, Pontén J, Sparén P, Bergström R, Gustafsson L, Friberg L-Gös: **Survival trend after invasive cervical cancer diagnosis in Sweden before and after cytologic screening. 1960–1984**. *Cancer* 1994, **73**:140–147.
7. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A: **Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union**. *European Journal of Cancer* 2009, **45**:2640–2648.
8. Chen T, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Luttmann S, Waldmann A, Brenner H, THE GEKID CANCER SURVIVAL WORKING GROUP*: **Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: A period analysis by age, histology, and stage**. *Acta Oncologica* 2012, **51**:915–921.
9. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin D.: **Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995**. *European Journal of Cancer* 2002, **38**:99–166.
10. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E: **Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008**. *European Journal of Cancer* 2010, **46**:765–781.
11. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R: **EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary**. *European Journal of Cancer* 2009, **45**:931–991.
12. Rotkin ID: **Adolescent Coitus and Cervical Cancer: Associations of Related Events with Increased Risk**. *Cancer Res* 1967, **27**:603–617.

13. Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, Kumar A, Luthra UK: **Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner.** *Cancer* 1993, **72**:1666–1669.
14. Rotkin ID: **Epidemiology of cancer of the cervix. 3. Sexual characteristics of a cervical cancer population.** *Am J Public Health Nations Health* 1967, **57**:815–829.
15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Shah KV: **The role of HPV in the etiology of cervical cancer.** *Mutat Res* 1994, **305**:293–301.
16. Chinchai T, Chansaenroj J, Swangvaree S, Junyangdikul P, Poovorawan Y: **Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Cancer.** *International Journal of Gynecological Cancer* 2012, **22**:1063–1068.
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N: **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.** *J Pathol* 1999, **189**:12–19.
18. Tabone T, Garland SM, Mola G, O'Connor M, Danielewski J, Tabrizi SN: **Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Papua New Guinea.** *Int J Gynaecol Obstet* 2012, **117**:30–32.
19. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV: **Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group.** *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**:796–802.
20. Park JM, Charmsangavej C, Yoshimitsu K, Herron DH, Robinson TJ, Wallace S: **Pathways of nodal metastasis from pelvic tumors: CT demonstration.** *Radiographics* 1994, **14**:1309–1321.
21. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S: **Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy.** *Gynecol Oncol* 1996, **62**:19–24.
22. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S: **Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy.** *Cancer* 1999, **85**:1547–1554.
23. Lee J-M, Lee K-B, Lee S-K, Park C-Y: **Pattern of lymph node metastasis and the optimal extent of pelvic lymphadenectomy in FIGO stage IB**

cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007, **33**:288–293.

24. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I: **Lymphatic Metastases from Pelvic Tumors: Anatomic Classification, Characterization, and Staging**. *Radiology* 2010, **254**:31–46.

25. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA: **Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, **24**:197–204.

26. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S: **Radical hysterectomy for FIGO stage IIB cervical cancer: Clinicopathological characteristics and prognostic evaluation.** *Gynecologic Oncology* 2009, **114**:69–74.

27. Sarkar M, Konar H, Raut D: **Symptomatology of gynecological malignancies: experiences in the gynecology out-patient clinic of a tertiary care hospital in kolkata, India.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2010, **11**:785–791.

28. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow S-N, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira J, Skinner S, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki F, Schwarz T, Poppe W, Bosch F, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G: **Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women.** *The Lancet* 25, **374**:301–314.

29. Clarke EA, Anderson TW: **Does screening by “Pap” smears help prevent cervical cancer? A case-control study.** *Lancet* 1979, **2**:1–4.

30. Day NE: **Effect of cervical cancer screening in Scandinavia.** *Obstet Gynecol* 1984, **63**:714–718.

31. Lea JS, Miller DS: **Optimum screening interventions for gynecologic malignancies.** *Tex Med* 2001, **97**:49–55.

32. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Collina G, Confortini M, Dalla Palma P, De Lillo M, Del Mistro A, Ghiringhello B, Gillio-Tos A, Maioli P, Pellegrini A, Schiboni ML, Segnan N, Zaffina LMT, Zorzi M, Ronco G: **HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening.** *Am J Clin Pathol* 2012, **138**:65–71.

33. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: **Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix.** *Int J Gynaecol Obstet* 2009, **105**:107–108.

34. Pecorelli S: **Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium.** *Int J Gynaecol Obstet* 2009, **105**:103–104.

35. Horn L-C, Beckmann MW, Beller A, Schmidt D, Ulrich U, Hantschmann P, Wittekind C: **Änderungen der TNM-Klassifikation gynäkologischer Tumoren.** *Der Pathologe* 2010, **31**:367–373.
36. Piver MS, Chung WS: **Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma.** *Obstet Gynecol* 1975, **46**:507–510.
37. Burghardt E, Pickel H: **Local spread and lymph node involvement in cervical cancer.** *Obstet Gynecol* 1978, **52**:138–145.
38. Inoue T, Okumura M: **Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma Stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation.** *Cancer* 1984, **54**:1714–1719.
39. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M: **Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer.** *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156**:988–996.
40. Fuller Jr. AF, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis Jr. JL: **Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for Stage IB and IIA carcinoma of the cervix.** *Gynecologic Oncology* 1989, **33**:34–39.
41. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Kaku T, Saito T, To N, Akazawa K, Nakano H: **Histopathologic prognostic factors in stage IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection — an analysis with mathematical statistics.** *International Journal of Gynecological Cancer* 1993, **3**:219–225.
42. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ: **The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, **29**:9–16.
43. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D: **Radical Hysterectomy for Stage IB1 vs IB2 Carcinoma of the Cervix: Does the New Staging System Predict Morbidity and Survival?** *Gynecologic Oncology* 1996, **62**:139–147.
44. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA: **Tumor Size, Irradiation Dose, and Long-Term Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix.** *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1998, **41**:307–317.
45. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: **A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical**

Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1999, **73**:177–183.

46. Hänsgen G, Richter K, Gerlach R, Kuhnt T, Dunst J: **Prognosefaktoren beim operierten und adjuvant bestrahlten Zervixkarzinom.** *Strahlentherapie und Onkologie* 2005, **181**:285–292.

47. Horn L-C, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B: **Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer.** *Gynecologic Oncology* 2007, **107**:310–315.

48. **National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996.** *Gynecol Oncol* 1997, **66**:351–361.

49. Piver MS, Rutledge F, Smith JP: **Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer.** *Obstet Gynecol* 1974, **44**:265–272.

50. Simon NL, Gore H, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW Jr, Hatch KD: **Study of superficially invasive carcinoma of the cervix.** *Obstet Gynecol* 1986, **68**:19–24.

51. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C: **Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study.** *Gynecol Oncol* 2001, **80**:3–12.

52. Morley GW, Seski JC: **Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion).** *Am J Obstet Gynecol* 1976, **126**:785–798.

53. Zheng M, Huang L, He L, Ding H, Wang H-Y, Zheng L-M: **Evaluation of the effects of type II radical hysterectomy in the treatment of 960 patients with stage IB–IIB cervical carcinoma: A retrospective study.** *Journal of Surgical Oncology* 2011, **103**:435–441.

54. Frederick PJ, Alvarez RD: **Radical Hysterectomy for Carcinoma of the Uterine Cervix.** *The Global Library of Women's Medicine* 2009.

55. Malur S, Possover M, Schneider A: **Laparoscopically assisted radical vaginal versus radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer.** *Surg Endosc* 2001, **15**:289–292.

56. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, Dell'Anna T, Vitobello D: **Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: Analysis of surgical and oncological outcome.** *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2009, **35**:98–103.

57. Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA: **Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy--a**

randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG* 2010, **117**:746–751.

58. Perez CA, Camel HM, Kuske RR, Kao MS, Galakatos A, Hederman MA, Powers WE: **Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience.** *Gynecol Oncol* 1986, **23**:127–140.

59. Pötter R, Knocke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H: **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.** *Cancer Radiother* 2000, **4**:159–172.

60. Hopkins MP, Morley GW: **Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage Ib squamous cell cancer of the cervix.** *Cancer* 1991, **68**:272–277.

61. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C: **Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer.** *The Lancet* 1997, **350**:535–540.

62. Newton M: **Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up.** *Am J Obstet Gynecol* 1975, **123**:535–542.

63. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, Podratz KC, Shingleton HM: **Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study.** *Gynecol Oncol* 1989, **34**:258–262.

64. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ: **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.** *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2006, **65**:169–176.

65. Kim SJ: **Multimodal treatment for the locally advanced stage IB, IIA, IIB patients of cervical cancer.** *Int J Gynaecol Obstet* 1995, **49 Suppl**:S49–57.

66. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK: **Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer.** *Obstet Gynecol* 1996, **87**:741–746.

67. Snijders-Keilholz A, Hellebrekers BW, Zwinderman AH, van de Vijver MJ, Trimbos JB: **Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early-stage cervical carcinoma (1984-1996).** *Radiother Oncol* 1999, **51**:161–167.

68. Sevin B-U, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE: **Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma: A multivariate survival tree analysis.** *Cancer* 1996, **78**:1438–1446.
69. Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC: **Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation.** *Obstet Gynecol* 1996, **88**:274–279.
70. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D: **Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma.** *New England Journal of Medicine* 1999, **340**:1154–1161.
71. Dunst J, Haensgen G: **Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: recommendations for chemotherapy.** *Strahlenther Onkol* 2001, **177**:635–640.
72. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S: **Carcinoma of the cervix uteri.** *Int J Gynaecol Obstet* 2003, **83 Suppl 1**:41–78.
73. Papp Z, Csapó Z, Mayer A, Hupuczi P: **[Wertheim-operation: 5-year survival of 501 consecutive patients with cervical cancer].** *Orv Hetil* 2006, **147**:537–545.
74. Yamashita H, Okuma K, Kawana K, Nakagawa S, Oda K, Yano T, Kobayashi S, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K: **Comparison Between Conventional Surgery Plus Postoperative Adjuvant Radiotherapy and Concurrent Chemoradiation for FIGO Stage IIB Cervical Carcinoma.** *American Journal of Clinical Oncology* 2010, **33**:583–586.
75. Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Matsuo K, Ohta Y, Suzuki O, Yoshioka Y, Enomoto T, Kamiura S, Kimura T: **Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus definitive radiotherapy alone for FIGO stage IIB cervical cancer.** *Gynecol Oncol* 2011, **123**:241–247.
76. Collaboration C for CCM-A: **Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials.** *JCO* 2008, **26**:5802–5812.
77. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG: **Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01.** *JCO* 2004, **22**:872–880.

78. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ: **Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet* 2001, **358**:781–786.
79. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG: **Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer.** *New England Journal of Medicine* 1999, **340**:1137–1143.
80. Rose P, Bundy B, Watkins E, Thigpen J, Deppe G, Maiman M, Clarke-Pearson D, Insalaco S: **Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer.** *Journal of Medicine April 15* 1999, **340**:1144–1153.
81. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S: **Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study.** *JCO* 2007, **25**:2804–2810.
82. Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J: **[Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study].** *Strahlenther Onkol* 2002, **178**:71–77.
83. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby PW, Gordon Jr. W, Alberts DS: **Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial.** *Gynecologic Oncology* 2005, **96**:721–728.
84. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts DS: **Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix.** *JCO* 2000, **18**:1606–1613.
85. Rose P: **Chemoradiotherapy: The New Standard Care for Invasive Cervical Cancer.** *Drugs December 2000* 2000, **60**:1239–1244.
86. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Wesley C, Fowler J, Clarke-Pearson DL, Liao S-Y: **Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative**

Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *JCO* 1999, **17**:1339–1339.

87. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, Haensgen G: **Anemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis.** *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2003, **56**:778–787.

88. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD: **The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix.** *Cancer* 1999, **86**:1528–1536.

89. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, Malaise EP, Haie C, Gerbaulet A, Chassagne D: **Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, **16**:37–42.

90. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M: **Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review.** *Gynecol Oncol* 2009, **114**:528–535.

91. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton JT: **Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis.** *Gynecol Oncol* 2000, **78**:187–193.

92. Beckmann MW, Mallmann P: **Interdisciplinary S2k guideline on the diagnosis and treatment of cervical carcinoma.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2009, **135**:1197–1206.

93. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ: **Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies.** *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2002, **54**:1388–1396.

94. Rose BS, Aydogan B, Liang Y, Yeginer M, Hasselle MD, Dandekar V, Bafana R, Yashar CM, Mundt AJ, Roeske JC, Mell LK: **Normal Tissue Complication Probability Modeling of Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Treated With Chemoradiotherapy.** *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2011, **79**:800–807.

95. Chen M-F, Tseng C-J, Tseng C-C, Kuo Y-C, Yu C-Y, Chen W-C: **Clinical Outcome in Posthysterectomy Cervical Cancer Patients Treated With Concurrent Cisplatin and Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy: Comparison With Conventional Radiotherapy.** *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2007, **67**:1438–1444.

96. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW, Bennet H, Low D: **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation.** *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2001, **51**:261–266.
97. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG: **Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer.** *Strahlenther Onkol* 2008, **184**:206–211.
98. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G: **Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer.** *N Engl J Med* 1999, **340**:1383–1389.
99. Gruen A, Musik T, Köhler C, Füller J, Wendt T, Stromberger C, Budach V, Schneider A, Marnitz S: **Adjuvant chemoradiation after laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH) in patients with cervical cancer.** *Strahlentherapie und Onkologie* 2011, **187**:344–349.
100. Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, Wlodarczyk W, Ebert A, Budach V, Schneider A, Stromberger C: **Helical Tomotherapy Versus Conventional Intensity-Modulated Radiation Therapy for Primary Chemoradiation in Cervical Cancer Patients: An Intraindividual Comparison.** *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2011, **81**:424–430.
101. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO: **Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **5**:CD007583.
102. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capelli A: **Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study.** *Cancer* 2000, **88**:2267–2274.
103. McCann GA, Taege SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, O'Malley DM, Copeland LJ, Cohn DE, Salani R: **The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer.** *Gynecol Oncol* 2012.
104. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL: **Adenocarcinoma as an Independent Risk Factor for Disease Recurrence in Patients with Stage IB Cervical Carcinoma.** *Gynecologic Oncology* 1995, **59**:38–44.
105. Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase K-D, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H: **Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *The Lancet* 2003, **362**:1255–1260.

106. Strauss H-G, Haensgen G, Dunst J, Hayward C r. w., Burger H-U, Scherhag A, Koelbl H: **Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer.** *International Journal of Gynecological Cancer* 2008, **18**:515–524.

107. Piver MS, Chung WS: **Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma.** *Obstet Gynecol* 1975, **46**:507–510.

10 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Heinzelmann F, Henke G, von Grafenstein M, Weidner N, Paulsen F, Staebler A, Brucker S, Bamberg M, Weinmann M: **Adjuvant radiochemotherapy in patients with locally advanced high-risk cervical cancer.** Strahlenther Onkol. 2012 Jul;188(7):568-75

11 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Zips und Prof. Dr. med. Bamberg für die freundliche Überlassung des Themas.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Bleif für die Beratung und Anleitung bedanken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Heinzelmann für die zuverlässige Betreuung und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.