

---

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Sankt Gertrauden Krankenhaus in  
Berlin- Wilmersdorf Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin  
Berlin

# **D I S S E R T A T I O N**

## **Zervixkarzinom**

Prospektive, randomisierte, kontrollierte und offene Multicenter Phase  
III- Studie:

Therapieoptimierung der postoperativen Behandlung des  
Zervixkarzinoms im Stadium I b bis II b mit hohem Rezidivrisiko

Optimierung des multimodalen Ansatzes durch Erythropoetin- alfa

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

von  
Sakine Özer

aus Cayirli/ Türkei

Datum der Promotion: 14.02.2014

---

1 Abstract .....	3
2 Einführung.....	5
2.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms.....	5
2.2 Ätiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms .....	6
2.3 Morphologie des Zervixkarzinoms .....	7
2.4 Tumorbiologie des Zervixkarzinoms .....	9
2.4.1 Oxygenierung .....	9
2.4.2 Hämoglobinwert.....	10
2.5 Radiotherapie .....	11
2.6 Adjuvante Chemotherapie.....	11
2.6.1 Platinderivate.....	11
2.7 Erythropoetin- alfa .....	12
2.8 Radio- Chemotherapie.....	13
3 Zielsetzung .....	15
3.1 Hauptziel .....	15
3.2 Nebenziele .....	15
4 Patientinnen und Methoden.....	16
4.1 Patientenkollektiv .....	16
4.2 Stratifizierung.....	19
4.3 Diagnostik .....	28
4.4 Pilotprojekt .....	30
4.5 Fragestellung dieser Studie .....	30
4.6 Studiendesign .....	30
4.7 Chemotherapie .....	33
4.7.1 Dosierung von Carboplatin .....	33
4.7.2 Dosierung von Ifosfamid.....	33
4.7.3 Dosierung von Epoetin –alfa (Erypo®) .....	33
4.7.4 Komedikation/ Supportive Therapie .....	34
4.7.5 Dosisanpassung/ Dosisreduktion der Chemotherapie .....	34
4.8 Radiotherapie .....	34
5 Ergebnisse .....	35
5.1 Rezidiv- freies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS).....	45
5.2 Allgemeinzustand, Lebensqualität und Fatigue .....	50
5.3 Hämoglobinwerte .....	54
5.4 Toxizität .....	55
5.4.1 Hämatologische Toxizität .....	55
5.4.2 Nicht- hämatologische Toxizität .....	62
6 Diskussion .....	67
6.1 Toxizitäten.....	67
6.2 Hämoglobinwerte .....	68
6.3 Bluttransfusion, Erythropoese und Erythropoetin- alfa .....	69
7 Zusammenfassung .....	72
8 Literaturverzeichnis.....	73
9 Eidesstattliche Versicherung .....	81
10 Lebenslauf .....	82
11 Danksagung .....	86

---

## 1 Abstract

**Einleitung:** Primärziel dieser randomisierten, kontrollierten offenen Phase III- Studie ist zu untersuchen, ob sich die Effektivität krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease- free survival) und Gesamtüberleben (OS, Overall survival) der Operation bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d` Obstétrique) I b bis II b mit hohem Rezidivrisiko mit nachfolgender sequentieller Chemotherapie und Strahlentherapie des Beckens durch Erythropoetin- alfa (ERYPO®, EPO) verbessert.

**Methodik:** Insgesamt wurden 264 Patientinnen randomisiert. 257 Patientinnen wurden zur Basisdiagnostik herangezogen, davon 122 im Therapiearm (Radiochemotherapie mit 4 Zyklen Carboplatin/ Ifosfamid und Einsatz von Erythropoetin) und 125 im Kontrollarm (Radiochemotherapie des Beckens). Im Verlauf wurde aufgrund aktueller Daten der Arm A geschlossen. Es erfolgte der Vergleich des Therapiearms B1 (mit Erythropoetin) mit dem Kontrollarm B2 (ohne Erythropoetin).

Das primäre Studienziel war das Rezidiv- freie Überleben (DFS). Sekundäre Studienziele waren unter anderem das Gesamtüberleben (OS), die Lebensqualität, Veränderung der Hämoglobinwerte und Sicherheit der Patientinnen, einschließlich thromboembolischer Ereignisse.

**Ergebnisse:** Das 5- Jahres Rezidiv- freie Überleben (DFS) beträgt in der Therapiegruppe 78% in der Kontrollgruppe 70%. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der DFS, obwohl sich ein positiver Trend zugunsten der Patientinnen, die mit Erythropoetin behandelt wurden, zeigte (hazard ratio [HR], 0.66; 95% CI, 0.39 bis 1.12; log- rank P = 0.06). Die vorliegenden Analysen belegen einen Nutzen von Erythropoetin in der adjuvanten Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium I b oder II a (HR, 0.39; 95% CI, 0.18 bis 0.85; log- rank P = 0.014) und bei Patientinnen nach kompletter Resektion (HR, 0.55; 95% CI, 0.31 bis 0.98; log- rank P = 0.039). Die Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Sicherheit und Verträglichkeit in beiden Therapiearmen.

Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (HR, 0.88; 95% CI, 0.51 bis 1.50; log- rank P = 0.63). Die Inzidenz der thromboembolischen Ereignisse war mit 2% gering und in den beiden Gruppen vergleichbar.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie bestätigt den positiven Effekt des Einsatzes des Erythropoetins bei der adjuvanten Therapie des Zervixkarzinoms, zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich DFS oder OS.

**Purpose:** This open- label, randomized phase III- study was planned and designed to investigate the effects of erythropoietin- alfa (ERYPO®, EPO) in addition to adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy (CRT) in patients with stage FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d` Obstétrique) I b to II b cervical cancer who had undergone radical hysterectomy.

**Methods:** 257 patients were randomly assigned to four cycles of carboplatin/ ifosfamide chemotherapy followed by external- beam pelvic radiotherapy (CRT group, Arm B1) or four cycles of carboplatin/

---

ifosfamide chemotherapy and EPO followed by pelvic radiotherapy and EPO (CRT + EPO group), Arm B2. The primary end point was disease-free survival (DFS). Secondary end points included overall survival (OS), change in hemoglobin levels, quality of life, safety, including thromboembolic events.

**Results:** The estimated 5-year disease-free survival (DFS) rates were 78% for patients receiving CRT + Erythropoietin and 70% for patients receiving CRT. There was no statistically significant difference in DFS, although a trend favoring patients treated with CRT + Erythropoietin was observed (hazard ratio [HR], 0.66; 95% CI, 0.39 to 1.12; log-rank P = 0.06). Exploratory analyses suggest a benefit with CRT + Erythropoietin for patients with stage FIGO I b to II a disease (HR, 0.39; 95% CI, 0.18 to 0.85; log-rank P = 0.014) or patients with complete resection (HR, 0.55; 95% CI, 0.31 to 0.98; log-rank P = 0.039).

Overall survival was similar in both groups (HR, 0.88; 95% CI, 0.51 to 1.50; log-rank P = 0.63).

Patients treated with Erythropoietin maintained higher hemoglobin levels throughout CRT. There were no significant differences in safety profiles observed between the two groups. Incidence of thrombovascular events was low (2%) and comparable between both groups.

**Conclusion:** This study confirms that erythropoietin can be added safely to adjuvant CRT in patients with high risk cervical cancer, but it failed to demonstrate a significant benefit in DFS and OS.

---

## 2 Einführung

### 2.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist die zweithäufigste Tumorerkrankung weltweit, d. h. 500.000 Neuerkrankungen und 270.000 Todesfälle pro Jahr [1, Ferlay J et al.; 2004]. In Deutschland erkranken jährlich 6500 Frauen an Zervixkarzinom, welches einem Anteil von 3% an allen Krebserkrankungen entspricht. Pro Jahr versterben 1700 Frauen an einem Zervixkarzinom [102, Beckmann MW et al.; 2004] [66, DGGG; 2006]. Beim Zervixkarzinom unterteilt man die Erkrankungshäufigkeit in zwei verschiedene Altersgipfel auf. In der Altersgruppe zwischen 35 und 54 Jahren tritt der erste Erkrankungsgipfel auf, ein erneuter Anstieg ist bei 65 Jahren zu beobachten [66, DGGG; 2006]. 20% der an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen sind jünger als 40 Jahre [100, Herzog TJ et al.; 2007].

In den Entwicklungsländern findet sich ein Mortalitätsrisiko von etwa 80%. Vergleicht man die Entwicklungsländer, schwankt das Risiko um den Faktor 20. In den Industrieländern dagegen konnte das Risiko an einem Zervixkarzinom zu sterben, durch die Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms im Jahre 1971 und die dadurch möglich gewordene frühzeitige Diagnosestellung, erheblich reduziert werden, ohne die stadienbezogene Prognose zu verbessern. Die Mortalität des Zervixkarzinoms betrug im Jahre 2002 30% [66, DGGG; 2006].

Trotz Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms und damit der Möglichkeit der frühen Diagnosestellung sowie trotz verbesserter Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom bleibt die Erkrankung eine der Haupttodesursachen der Frauen.

Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom können zu einem Großteil durch eine stadiengerechte Operation gefolgt von einer adjuvanten Therapie geheilt werden. Die Kombination einer Operation und einer Radiochemotherapie bedingt eine hohe therapiebedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Das Gesamt- oder krankheitsfreie Überleben wird durch diese Therapieoption allerdings verbessert [55, Peters WA et al.; 2000].

Ein erhebliches Kollektiv an einem Zervixkarzinom erkrankter Frauen in den frühen Stadien erleiden trotz stadiengerechter Operation und adjuvanter Therapie Rezidive. In 40 % der Fälle wird das Zervixkarzinom im makroskopischen Frühstadium FIGO I b bis II a diagnostiziert und kann kurativ behandelt werden [88, Quinn, MA et al.; 2006]. Aufgrund effektiver adjuvanter Therapien ist nach den FIGO- Annual Reports seit 1993 ein Anstieg der Überlebensraten zu beobachten [20, Fischer U et al.; 2001].

Das Konzept der radikalen operativen Therapie wurde 1898 von dem österreichischen Gynäkologen Ernst Wertheim entwickelt [101, Wertheim E; 1912]. Es ist ein umfangreicher gynäkologischer Eingriff mit Entfernung der Gebärmutter mit den Parametrien. Später kam die Entfernung der pelvinen Lymphknoten hinzu. Es existieren mittlerweile zahlreiche modifizierte operative Therapieoptionen in den frühen Stadien FIGO I b und II a, wie der vaginale operative Zugang nach Friedrich Schauta, die systematische

---

pelvine und paraaortale Lymphonodektomie nach Joe Vincent Meigs, die Resektion des vesikouterinen Ligaments nach Okayabashi, die tumoradaptierte Radikalität der Parametrektomie nach M. Steven Piver, der Erhalt der autonomen Beckennerven nach Daniel Dargent sowie minimal invasive Techniken [93, Schneider A et al.;1996] [ 94, Schneider A, Köhler C et al.; 2001].

In den frühen Stadien (FIGO I b bis II a) sind die Therapieergebnisse (Überleben) der primären Radiotherapie oder eine operative Therapie, d. h. radikalen Hysterektomie und der bilateralen pelvinen Lymphonodektomie gleich. Das 5- Jahresüberleben in beiden Modalitäten beträgt 80- 90% [13, Delgado G; 1998]. Die Morbidität in den frühen Stadien beträgt 30% [103, Waggoner SE; 2003].

Die Vorteile der operativen Therapie gegenüber der Radiatio sind die Vermeidung von Langzeitkomplikationen wie Radiomenolyse und Bestrahlungsfolgen im kleinen Becken (Kolpitis, Proktitis, Zystitis, Ureterstenosen) und die Möglichkeit des genauen operativen Stagings.

Bis vor ca. 10 Jahren waren die Behandlungsergebnisse der FIGO- Stadien III a bis IV schlecht. Die 5- Jahrens-Überlebensraten betragen maximal 30% [20, Fischer U et al.; 2001].

Eine wesentliche Verbesserung wurde im Jahre 1999 erst durch die konsequente simultane Radiochemotherapie (40 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin intravenös für sechs Wochen) bei fortgeschrittenen Stadien des Zervixkarzinoms als Standardtherapie erreicht [77, Monk BJ et al.; 2007].

Nach Untersuchungen von Delgado ist Lymphknotenbefall besonders kritisch für die Überlebensprognose: die 5- Jahres- Überlebensrate war in diesen Ergebnissen um 30% reduziert [13, Delgado G; 1998].

## ***2.2 Äthiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms***

Die Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) bestimmter Subtypen (besonders HPV 16, 18, 31, 33) gilt als wesentlicher Faktor für die Ausbildung zervikaler Neoplasien [14, De Villiers EM; 1987].

Claudius Galenus, ein bedeutender griechischer Arzt und Naturforscher, beschrieb bereits warzenförmige Veränderungen der Haut im Genitalbereich als sogenannte Condyloma.

Im Jahre 1842 vermutete Rigoni- Stern beim Gebärmutterhalskrebs eine durch Geschlechtsverkehr übertragbare Komponente. Der italienische Arzt zeigte durch Prüfung des Stadt- Registers Verona im Jahre 1760 bis 1839, dass „Krebs der Gebärmutter“ häufiger bei verheirateten Frauen, Witwen oder Mehrgebärenden im Vergleich zu Ledigen und Nonnen auftrat [90, Rigoni- Stern DA; 1987].

Im Jahre 1968 gelang der elektronenmikroskopische Nachweis von Viruspartikeln in Genitalwarzen. Harald zur Hausen vermutete in den 70er-Jahren erstmalig eine Verbindung zwischen einer Infektion mit humanen Papillomviren und der Entstehung eines Zervixkarzinoms [79, Zur Hausen H; 1977].

Die Papillomviren sind nicht behüllte Viren mit einer zirkulären, doppelstrangigen DNA aus ungefähr 8000 Basenpaaren und bestehen aus einem ikosaederischen Proteinkapsid. Sie sind weltweit verbreitet und treten sowohl bei den Menschen als auch bei den Tieren auf. Eine Gruppe von mindestens 30 Typen von Papillomviren führt bevorzugt zur Infektion der Haut und Schleimhäute im Bereich des Anogenitaltraktes und oder Vaginaltraktes. Unterschieden werden Hochrisikogruppen, vor allem HPV-

---

Typ 16 (50% der Fälle) und HPV- Typ 18 (14% der Fälle) aber auch HPV- Typ 31, 33, 45, 56 und andere, die in Zervixkarzinomen nachgewiesen wurden.

Aufgrund der permanenten Regenerationsvorgänge bei der Epidermisierung der Ektopie der Cervix uteri liegt in der Transformationszone mit ihrem metaplastischen Epithel ein großes Potential für eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV).

Die durch HPV induzierten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) sind Präkanzerosen für die Entstehung des invasiven Zervixkarzinoms und werden in drei Schweregrade unterteilt (CIN I bis CIN III). CIN I und II- Läsionen werden im Verlauf beobachtet und bilden sich oft ohne Behandlung zurück. Die Diagnose einer CIN III- Läsion ist bezüglich des weiteren Vorgehens von Bedeutung. Bei CIN III- Läsionen existieren fast nur noch atypische mitotische Zellen. Kommt die epitheliale Ausreifung vollständig zum Erliegen, so liegt ein Carcinoma in situ (CIS) vor, das der Gruppe CIN III zugeordnet wird [58, Richart R; 1966]. Aus dem Carcinoma in situ kann sich mit einer Inzidenz von 5- 10% ein invasives Zervixkarzinom entwickeln.

In ca. 90% der Zervixkarzinome lassen sich humane Papillomaviren nachweisen, ca. 2% der HPV- infizierten Frauen entwickeln jedoch ein HPV- assoziiertes Karzinom [105, Kiechle, M; 2000].

### ***2.3 Morphologie des Zervixkarzinoms***

Etwa 80% der invasiven Zervixkarzinome zeigen sich histologisch als Plattenepithelkarzinome, gefolgt von Adenokarzinomen mit 5- 15%. Die neuroendokrinen, klarzelligeren bzw. seröspapillären Karzinome sind seltene histologische Typen und sind prognostisch ungünstig.

Die wesentlichen für die Therapie entscheidenden Prognosefaktoren für das Zervixkarzinom sind [91, Beckmann MW; 2008]:

- Tumorstadium (Tumorgröße z. B. pT1b1 vs. pT1b2, parametranne Tumordinfiltration)
- pelvine Lymphknotenmetastasen
- histologischer Typ (Adeno-/ Plattenepithelkarzinom oder andere Tumorentitäten)
- Invasionstiefe
- Gefäßinvasion
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Grading

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) [83, Shepherd JH; 1996] [69, Lehmann KJ; 2009]:

- Stadium 0: Carcinoma in situ
- Stadium I: Karzinom streng auf die Zervix begrenzt
  - Ia: mikroskopisch invasives Karzinom
  - Ia1: Infiltrationstiefe < 3 mm, Oberflächenausdehnung < 7 mm
  - Ia2: Infiltrationstiefe < 5 mm, Oberflächenausdehnung < 7 mm

- 
- Ib: Klinisch sichtbare Läsion/ mikroskopisch diagnostiziert/ größer als Stadium Ia2
  - Ib1: Klinisch sichtbare Läsion < 4 cm
  - Ib2: Klinisch sichtbare Läsion > 4 cm
  - Stadium II: Ausdehnung jenseits des Uterus, Übergreif auf die oberen zwei Drittel der Vagina, nicht zur Beckenwand nicht auf das untere Vaginaldrittel
    - IIa Parametrium frei
    - IIb Infiltration des Anfangsteils des Parametriums
  - Stadium III: Befall des unteren Drittels der Vagina und/ oder der Beckenwand und/ oder Nierenstauung und/ oder Nierenversagen
    - IIIa Ausdehnung auf das untere Vaginaldrittel, Beckenwand nicht befallen
    - IIIb Infiltration der Parametrien bis zur Beckenwand und/ oder Hydronephrose oder Nierenversagen
  - Stadium IV Infiltration von Blase/ Rektum/ Fernmetastasierung
    - IVa Schleimhautbefall von Harnblase/ Rektum/ jenseits des kleinen Beckens
    - IVb Fernmetastasen

Mit zunehmendem Alter der Frauen werden beim Zervixkarzinom häufig fortgeschrittene Stadien diagnostiziert. Die 5- Jahresüberlebensrate bei dem Zervixkarzinom ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und ist im Tumorregister München 2007 wie folgt angegeben [92, Tumorzentrum München. Überleben C 53: Zervixkarzinom (online); 2011]:

- Stadium FIGO I a: 93%
- Stadium FIGO I b: 92%
- Stadium FIGO II a: 63%
- Stadium FIGO II b: 50%
- Stadium FIGO III: 40%
- Stadium FIGO IV: 10%

Für die Stadien FIGO I a bis I b1 steht die operative Behandlung an erster Stelle der Therapie. Bedingt gilt das auch für das Stadium FIGO II a. Alternativ kann auch eine Bestrahlung erfolgen, z. B. aus internistisch und oder anästhesiologischen Gründen. Bei ungünstigen prognostischen Faktoren wie Lymphknotenbefall (pN1) erfolgt eine zusätzliche adjuvante Radiochemotherapie. Wenn möglich, sollte auf die Kombination der Operation mit der nachfolgenden Radiochemotherapie aufgrund der hohen Toxizität verzichtet werden. Als alleinige Therapie wird in allen anderen Stadien (FIGO I b2 bis III b) mit Ausnahme des Stadiums FIGO IV b (hier alleinige Chemotherapie) primär die Radiochemotherapie eingesetzt [68, Thomas GM; 1999]. Im Stadium FIGO I a1 und bei dringendem Kinderwunsch kann eine Konisation der Zervix empfohlen werden, bei einem abgeschlossenen Kinderwunsch eine Hysterektomie. Liegt eine Lymphangiosis carcinomatosa vor lautet die Empfehlung Hysterektomie mit pelviner

---

Lymphonodektomie. Bei bestehendem Kinderwunsch im Stadium FIGO I a2 wird die Konisation bzw. Trachelektomie in Kombination einer pelvinen Lymphonodektomie empfohlen. Bei fehlendem Kinderwunsch erfolgt eine radikale Hysterektomie PIVER I mit pelviner Lymphonodektomie. Die pelvine Lymphonodektomie beginnt am Anulus femoralis und reicht bis zur Arteria und Vena iliaca communis. Wichtig ist die retro- und intervasale Lymphonodektomie und die Ausräumung der Fossa obturatoria mit Entfernung des Fett- Lymphknotengewebes kaudal des Nervus obturatorius. Wenn pelvine Lymphknoten befallen sind, erfolgt die paraaortale Lymphonodektomie und radikale Hysterektomie (klassischer Weg) oder die radikale Hysterektomie entfällt und es wird stattdessen die Radiochemotherapie durchgeführt. Die paraaortale Lymphonodektomie sollte inframesenterial begonnen werden. Bei einem Befall der unteren paraaortalen Lymphknoten sollten die oberen paraaortalen Lymphknoten entfernt werden.

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [66, DGGG; 2008] wird die Entfernung von mindestens 20 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten empfohlen. Die Prävalenz pelviner Lymphknoten liegt im Stadium FIGO I b bei 9,2 bis 30,7%, im Stadium FIGO II a bei 6,7 bis 50% und im Stadium FIGO II b bei 17,6 bis 57% [8, Burghardt E et al.; 1993].

In 35% der Fälle kommt es zu Rezidiven des Zervixkarzinoms, die häufig mit Fernmetastasen, insbesondere Lymphknotenmetastasen einhergehen und eine schlechte Überlebensprognose bedeuten.

Der Wert einer alleinigen adjuvanten Radiatio wird kritisch bewertet [80, Kinney WK et al.; 1988] und nur in bestimmten Fällen wie bei einer unvollständigen Lymphonodektomie befürwortet oder bei Lymphknotenbefall (pN1) und Lymphgefäßinvasion (pL1) [81, Schmidt- Matthiesen H et al.; 1994].

## ***2.4 Tumorbiologie des Zervixkarzinoms***

### ***2.4.1 Oxygenierung***

Die Wirkung einer adjuvanten Therapie ist unmittelbar korreliert mit der Tumorproliferation der Tumorumgebung. Eine Mangelversorgung mit Sauerstoff, (Tumor- Hypoxie) ist assoziiert mit einer aggressiven Tumorbiologie [31, Höckel M et al.: 1998] [32, Höckel M et al.; 2001].

Grundlegende Faktoren für die Tumor- Oxygenierung sind [73, Vaupel P et al.; 2001]:

- Tumordurchblutung
- Sauerstoffangebot
- Sauerstoff- Partialdruck im Tumorgewebe
- Diffusionsparameter
- Sauerstoff- Verbrauch intrazellulär

Höckel et al. fanden bei Untersuchungen an 103 Patientinnen mit Zervixkarzinom einen signifikanten Abfall des 5- Jahres- Überlebens bei einem  $pO_2 < 10$  mmHg. Ferner war der Durchschnitts- Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) der Rezidive deutlich niedriger als der der primären Tumoren [32, Höckel M et al.; 2001].

---

Beim Ablauf der Hypoxie entsteht eine folgende Kausalkette: Die Entstehung freier Sauerstoffradikale und die Sauerstoff- Unterversorgung begünstigen die Bildung des Wachstumsfaktors Vascular endothelial growth factor (VEGF) im Tumor- und umgebenden Gewebe. Es kommt zur überschießenden und fehlerhaften Angiogenese, Gefäßeinsprossung, Gefäßverengungen und Thrombosen. Diese morphologischen Faktoren sowie ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoff- Verbrauch des Tumors und Sauerstoff- Angebot resultieren in einer chronischen Tumor- Hypoxie [18, Feldmann HJ; 1999]. Insbesondere die Gefäßeinsprossungen begünstigen das Tumorwachstum, führen aber auch zu Störungen der Mikrozirkulation infolge Vergrößerung der Sauerstoff- Diffusionsstrecken [71, Vaupel P et al.; 1997]. Möglicherweise ist auch mutiertes p53 in die Kausalkette eingebunden, welches zum Verlust des apoptotischen Potentials der Zellen führt und nach neueren Untersuchungen mit verstärktem Tumorwachstum assoziiert ist [25, Graeber TG et al.; 1996] [47, Makino M et al.; 2000]. Bisher wurde keine generelle Korrelation zwischen dem Stadium der Tumoren und dem Auftreten von p53- Mutation gefunden. Eine Reihe von Studien hat den Zusammenhang von Oxygenierungsstatus von Karzinomen und Metastasenbildung [5, Becker A et al.; 1998] sowie Überlebensprognose geprüft [27, Grogan M et al.; 1999] [31, Höckel M et al.; 1998] [32, Höckel M et al.; 2001] [39, Knocke TH et al.; 1999]. Brizel stellte 1995 [6, Brizel et al.; 1995] die Hypothese auf, dass Tumor- Hypoxie direkt einhergeht mit der Förderung von Mutationen chemo- und radioresistenter Zellformen. Sauerstoffunterversorgte Zellen proliferieren langsamer und sprechen damit weniger auf einwirkende Zytostatika an.

#### **2.4.2 Hämoglobinwert**

Der Hämoglobinwert (Hb- Wert) stellt einen Parameter für den Oxygenierungsstatus im (Tumor-) Gewebe dar [49, Molls M et al.; 1998]. Die Bindungskapazität des Hämoglobins für Sauerstoff ist abhängig vom Sauerstoff- Partialdruck (pO<sub>2</sub>), pH- Wert, 2,3- Bisphosphoglycerat, Adenosintriphosphat (ATP), Eisen und der Umgebungstemperatur [45, Ludwig H et al.; 2001].

Tumorpatienten mit einer Anämie haben eine schlechtere Prognose. Die Ursache ist eine verminderte Eisenbindungskapazität und eine Verhinderung der Erythropoetin- Synthese durch Überproduktion von Zytokinen [48, Manegold C; 1998].

In einer großen Zahl von Studien zum Zervixkarzinom sowie Kopf- und Halstumoren konnte die Korrelation zwischen Hämoglobin- Wert, Oxygenierungsstatus sowie Langzeitüberleben gezeigt werden. Ein Hämoglobinwert- Wert < 11 g/dl geht mit einem signifikant niedrigeren Sauerstoffpartialdruck einher [17, Dunst et al.; 1999] sowie einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [28, Haensgen G et al.; 2001]. Die schlechteste Prognose haben Patientinnen, deren Hämoglobinwert- Wert im Verlauf der Therapie unter 10 g/dl fällt.

Van Acht et al. [3, Van Acht MJJ et al.; 1992] veröffentlichten Hinweise zu einer Korrelation zwischen Abnahme des Hämoglobin- Wertes im Verlauf der Radiotherapie und einer steigenden Radioresistenz. Fietkau et al. [19, Fietkau R et al.; 2003] fanden bei 30% bis 60% der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom einen zu niedrigen praetherapeutischen Hb- Wert, d. h. durch Stabilisierung des

---

Oxygenierungsstatus ist eine Effektivitätsverbesserung der Therapie zu erzielen. Neben Blut-Transfusionen mit einer Anhebung des Hämoglobin- Wertes auf 12,5 g/dl [9, Bush RS; 1986], Einsatz von Radiosensibilatoren [26, Molls M et al.; 1998] oder Einsatz von Vasodilatoren [71, Vaupel P et al.; 1997] besteht eine Möglichkeit für die Verbesserung der Tumoroxygenierung in der Gabe des Wachstumsfaktors Erythropoetin [36, Kelleher DK et al.; 1998].

Den Beleg für einen Erfolg dieser Art der Anämiekorrektur lieferten Studien zur Anämie bei Chemotherapie und Strahlentherapie [2, Abels R; 1993] [73, Vaupel P et al.; 2001]. Thews et al. [67, Thews O et al.; 1998] konnten tierexperimentell an Ratten nachweisen, dass das Tumorwachstum unter Erythropoetin- Gabe deutlich geringer war als in der Kontrollgruppe ohne Erythropoetin. Die Arbeit von Littlewood im Jahre 2001 [44, Littlewood TJ et al.; 2001] zeigte schließlich den Zusammenhang zwischen Behandlung mit Erythropoetin- alfa, einen signifikantem Anstieg des Hämoglobinwertes sowie einem Anstieg der Überlebenszeit.

## ***2.5 Radiotherapie***

Die alleinige postoperative Strahlentherapie wird kontrovers diskutiert. Vereinzelt berichten Studien von einem positiven Effekt für das Gesamtüberleben. Kinney et al. fanden eine Verlängerung des Rezidiv- freien Überlebens von 1,5 Jahren auf 3 Jahre durch pelvine adjuvante Bestrahlung von 277 Patienten mit Zervixkarzinom [38, Kinney WK et al.; 1989]. Die Untersuchungen von Sedlis et al. zeigten nach postoperativer Bestrahlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom des FIGO- Stadiums I b (p N0, p L1) einen Rückgang der Rezidiv- Rate um 44% und einen Anstieg des 2- Jahres- Überlebens von 79% auf 88% [61, Sedlis A et al.; 1999]. Während die postoperative Radiotherapie zwar eindeutig die Rezidivrate senkt, ist der Effekt für das Gesamtüberleben allerdings nicht gesichert [28, Haensgen G et al. 2001].

Ein Problem stellen sowohl Langzeitkomplikationen wie Radiomenolyse und Bestrahlungsfolgen im kleinen Becken als auch die Toxizitäten dar. Die Arbeit von Harrison [29, Harrison L et al.; 2001] zeigte, dass die Anämie- Raten während einer Radiotherapie deutlich ansteigen, mit einer besonderen Häufung bei Lungen- und Zervixkarzinom, da hier blutbildende Strukturen wie das Sternum und das Becken im Strahlenfeld liegen. Der Gesamtnutzen der alleinigen Bestrahlung ist daher nicht eindeutig, und beschränkt sich nach diesen Ergebnissen eher auf die lokale Kontrolle.

## ***2.6 Adjuvante Chemotherapie***

### ***2.6.1 Platinderivate***

Die wirksamste Einzelsubstanz der Chemotherapie des Zervixkarzinoms ist Cisplatin. Auch Carboplatin ist beim Zervixkarzinom wirksam, insbesondere in der Kombination mit anderen Chemotherapeutika, wie z. B. Ifosfamid oder Paclitaxel. [40, Kühnle et al.; 1990] [56, Pras et al.; 1996] [87, Lichtenegger et al.; 1995]. In 19 Studien mit verschiedenen Platinderivaten an über 1300 nicht vorbehandelten Patientinnen wurden Remissionsraten von 18- 47% beschrieben. Muderspach et al. [51, Muderspach LI et al.; 1997]

---

weisen auf die Wirkung des Carboplatin als „Radiosensitizer“ hin. Während die Platinderivate (Cisplatin und Carboplatin) ähnliche Ergebnisse bezüglich Ansprechrate und Überleben liefern, ist das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen unterschiedlich, z. B. zeigt Carboplatin eine höhere Hämatotoxizität (Anämie, Neutropenie) jedoch eine geringere Nephrotoxizität gegenüber Cisplatin.

Die Wirksamkeit von Cisplatin belegt die Phase III- Studie von Keys et al. an 369 Patienten mit einer über 4 cm großem Zervixkarzinom im FIGO- Stadium I b. In dieser Studie wurde die alleinige Strahlentherapie (186 Patientinnen im Kontrollarm) mit einer kombinierten Radio- Chemotherapie Therapie mit Cisplatin (183 Patientinnen im Therapiearm) verglichen: das 3- Jahresüberleben im Therapiearm betrug 83% gegenüber 74% im Kontrollarm [37, Keys HM et al.; 1999].

Eine Kurzzeit- Neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, Bleomycin 25 mg/m<sup>2</sup> und Vincristin 1 mg/ m<sup>2</sup>, bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen im FIGO- Stadium II b bis IV gefolgt von einer Radiotherapie brachte keinen signifikanten Überlebensvorteil. [62, Seoud M et al.; 2003].

## ***2.7 Erythropoetin- alfa***

Erythropoetin ist ein Glykoproteinormon und ist die Immunantwort der Nieren auf eine Sauerstoff-Unterversorgung der Zellen. Zum Ausgleich von sowohl physiologischen Vorgängen (Embryonalentwicklung, Aufenthalt in der Höhe) als auch von pathologischen Prozessen (Anämie durch hohen Blutverlust, Ischämien, Tumorwachstum, Stress) wird die Ausschüttung von Erythropoetin in der Niere induziert. Das Glykoproteinormon wird in den kortikalen Zellen der Niere und auch der Leber produziert. Es aktiviert die Proliferation der Erythrozyten über Bindung an einen Erythropoetin- Rezeptor (EPO- R) an der Oberfläche von reifen Colony- forming- unit- Erythrozyten (CFU- E) und Aktivierung der JAK2- Kinase (Gen der Janus- Kinase 2, eine Signal übermittelnde, zytoplasmatische Tyrosinkinase). Dieses Enzym aktiviert wiederum die STAT5- Transkriptase (Transkriptionsfaktor) zur Bildung stabiler STAT- Dimere, welche im Zellkern über spezifische Regulatoren die Erythrozyten- Differenzierung steuern [52, Mulcahy L; 2001]. Erythropoetin (Epoetin) ist damit der Regulator der Erythropoese mit bis zu 10<sup>11</sup> Erythrozyten pro Tag.

Im gesunden Organismus wird ein linearer Abfall des Hämoglobin- Werts durch einen exponentiellen Anstieg von Erythropoetin kompensiert [7, Bron D et al.; 2001]. Ob diese Eigenschaft auch postoperativ zur Prävention und Behandlung der Anämie genutzt werden könnte, war Gegenstand diverser Studien.

Die Ergebnisse von Duesenberg belegen die Fähigkeit von Erythropoetin, den Hämoglobin- Wert sowohl bei der postoperativen Radiotherapie als auch der Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom zu erhöhen [15, Duesenberg KE et al.; 1994]. Die Ergebnisse von Glaser et al. von 1999 zur Wirksamkeit von Erythropoetin in einer simultanen praeoperativen Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Kopf- und Hals- Tumoren mit 5- Fluoruracil/ Mitomycin C ergaben eine Steigerung des Hämoglobin- Wertes unter der Therapie und des 2- Jahres- Überlebens auf 93% gegenüber 62% in der Kontrollgruppe [23, Glaser CM et al.; 2001].

---

Die Studie von Littlewood et al. 2001 an 375 Patientinnen mit verschiedenen malignen Erkrankungen, die mit einer Nicht-Platin-Chemotherapie behandelt wurden mit einem Ausgangs-Hämoglobin-Wert unter 10,5 g/dl ergab eine Steigerung des mittleren Überlebens durch die Gabe von Erythropoetin auf 17 Monate gegenüber 11 Monaten in der Kontrollgruppe, die einherging mit einem signifikanten Hämoglobin-Anstieg und Steigerung der Lebensqualität [44, Littlewood TJ et al.; 2001].

Die tierexperimentelle Studie von Kelleher et al. 1998 mit der Zugabe von rekombinantem humanen Erythropoetin (r-hu EPO), als therapeutische Form, bei normochromer normocytärer Anämie zeigte eine signifikante Steigerung der Radiosensibilität und eine Reduzierung der Anämie [36, Kelleher DK et al.; 1998]. Cerami stellte die These auf, Erythropoetin könne die Blut-Hirn-Schranke des Gehirns überwinden und Rezeptoren auf der Oberfläche des Endothels exprimieren. Untersuchungen an Maus und Ratte ergaben eine Schutzfunktion vor Infektionen des Gehirns sowie vor einem ischämischen Zusammenbruch durch Erythropoetin [10, Cerami A et al.; 2001]. Die Studien von Prass [95, Prass K et al.; 2003] und Malhotra [96, Malhotra S et al.; 2006] konnten diese These bestätigen. Die Arbeiten von Juul et al. 1998 konnten an embryonalen und fetalen humanen Zellen zeigen, dass sowohl Erythropoetin als auch Erythropoetin-Rezeptoren im Zentralnervensystem exprimiert werden [97, Juul SE et al.; 1998]. Die wurde durch die Arbeiten von Genc bestätigt, außerdem konnte gezeigt werden, dass Erythropoetin bei der Entwicklung des Zentralnervensystems eine besondere Rolle spielt [98, Genc S et al.; 2004] [99, Genc S et al.; 2004].

Die später publizierten Daten zum negativen Einfluss einer prophylaktischen Erythropoetin-Gabe auf Patientinnen mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Karzinom werden im Abschnitt Diskussion dieser Promotionsschrift diskutiert.

## ***2.8 Radio- Chemotherapie***

Die Daten von der SWOG- Studie 2000 an 268 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom nach radikaler Hysterektomie und pelviner Lymphonodektomie in den FIGO- Stadien I a2, I b und II a mit hohem Rezidivrisiko belegen eine Erhöhung des 5- Jahres- Überleben auf 81% durch die Radiochemotherapie gegenüber 71% in der Kontrollgruppe (alleinige Radiotherapie) [55, Peters WA et al.; 2000].

Bei dieser Studie wurde eine Radiotherapie von 1,7 Gy (Gray) pro Tag (29 Fraktionen) allein mit einer Kombinationstherapie aus insgesamt 49,3 Gy- Bestrahlung und Behandlung von 4 Zyklen mit Cisplatin und 5- FU verglichen. Die Chemotherapie begann am ersten Tag der Radiotherapie und wurde im Abstand von 3 Wochen wiederholt. Damit war dies eine kombinierte simultane (während der ersten 6 Wochen kombinierte Radio- und Chemotherapie) und danach sequentielle (in den zweiten 6 Wochen wurde nur die Chemotherapie ohne begleitende Radiotherapie gegeben). Das 4- Jahres- Progressionsfreie-Überleben lag bei 80% in der Gruppe von Chemotherapie/ Radiotherapie gegenüber 63% in der alleinigen Radiotherapie- Gruppe. In der Radiotherapie- Gruppe sank die Überlebensrate kontinuierlich ab und lag nach 6 Jahren bei 50%, während sie sich in der Gruppe der kombinierten Therapien bei 80% stabilisierte.

---

Ferner stellte sich heraus, dass 4 Zyklen Chemotherapie offensichtlich optimal waren, obwohl nur ca. 60% der Patientinnen die geplante Chemotherapie aufgrund der hohen Toxizität erhielten.

Nach den Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten wie dem Mammakarzinom zur adjuvanten Therapie scheinen lokal wirksame Methoden nur in Grenzfällen zur Kuration auszureichen, eine zusätzliche systemische Begleittherapie sollte demnach effektiver sein. Beim Mammakarzinom hat sich gezeigt, dass die sequentielle Chemotherapie gefolgt von der Strahlentherapie sehr gute Ergebnisse erzielt, auch weil kaum Kompromisse hinsichtlich der Dosis und Dauer der Chemo- und Strahlentherapie gemacht werden müssen im Gegensatz zur simultanen Therapie. Beim Zervixkarzinom z. B. erhöht die gleichzeitige Beckenbestrahlung die Myelotoxizität der meisten Chemotherapien.

Die Erfolge mit Erythropoetin und die oben gemachten Überlegungen legten nahe, eine umfassende adjuvante Studie mit einer sequenziellen Radio- Chemotherapie unter Zusatz von Erythropoetin durchzuführen.

---

## **3 Zielsetzung**

### ***3.1 Hauptziel***

Primärziel dieser Studie ist zu untersuchen, ob sich die Effektivität der Operation mit nachfolgender sequentieller Chemotherapie und Strahlentherapie durch Einsatz von Erythropoetin - alfa (ERYPO®, EPO), hinsichtlich des Rezidiv- freien Überlebens (DFS) bis zu 5 Jahren nach Operation, verbessern lässt. Geplant ist der Vergleich der alleinigen adjuvanten Strahlentherapie (Therapiearm A als Standardarm) mit der sequentiellen Radiochemotherapie (Arm B). Im Verlauf wurde aufgrund aktueller Daten der Arm A geschlossen [37, Keys HM et al.; 1999].

Durch den Vergleich des Therapiearms B1 (Radiochemotherapie mit Erythropoetin) mit dem Kontrollarm B2 (Radiochemotherapie ohne Erythropoetin) soll eine Therapieoptimierung durch die Stabilisierung des Hämoglobin- Wertes auf etwa 13 g/dl (Hämoglobin- Wert zwischen 12,5 g/dl bis 13,5 g/dl) nachgewiesen werden.

### ***3.2 Nebenziele***

Folgende Nebenziele dieser Studie wurden weiterhin definiert und erfasst:

- das Gesamtüberleben (OS)
- mediane behandlungsfreie Zeit
- die Zeit bis zum Therapieversagen
- Lokalisation der Rezidive
- Gründe für Therapieabbruch
- Erfassung der Lebensqualität unter der Therapie
- Häufigkeit und Grad der unerwünschten Wirkungen
- Blut- Transfusionsrate
- Veränderung immunologischer Parameter
- Bestimmung des Hämoglobinwertverlaufs

Diese Studie soll einen Standard für die postoperative systemische Radio- Chemotherapie des high- risk- Zervix- Karzinoms erarbeiten. Die Folgestudie vergleicht die simultane mit der sequentiellen Chemoradiotherapie in der adjuvanten Behandlung des Zervixkarzinoms [99, Sehouli J et al.; 2012].

---

## 4 Patientinnen und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Zwischen dem Zeitraum Januar 1999 und März 2001 wurden insgesamt 264 Patientinnen von insgesamt 63 Zentren in Deutschland im Rahmen dieser Multicenter Phase III Studie randomisiert.

10 Patientinnen zogen ihre Zustimmung zur Studienteilnahme zurück, 6 Patientinnen aus Therapiearm (B1) und 4 Patientinnen aus dem Kontrollarm (B2).

Die folgende Tabelle 1 zeigt 10 von 63 randomisierten Zentren in Deutschland. Die restlichen Zentren randomisierten im Durchschnitt 2 Patientinnen in die Studie.

Patienten	Zentren	Stadt
36	Universitätsklinikum Charité- Mitte	Berlin
14	Klinikum rechts der Isar	München
14	Universitätsklinikum Charité- Virchow	Berlin
13	Medizinische Hochschule Hannover	Hannover
13	Otto von Guericke- Universität	Magdeburg
11	Klinikum Großhadern	München
10	Klinikum Emil von Behring	Potsdam
8	DRK Kliniken Westend	Berlin
8	Evangelisches Krankenhaus Ludwigsfelde	Ludwigsfelde
7	Klinikum Gera	Gera

Tabelle 1: Randomisierte Zentren

257 Patientinnen wurden zur Basisdiagnostik herangezogen, davon 122 im Therapiearm (Radiochemotherapie und Einsatz von Erythropoetin) und 125 im Kontrollarm (Radiochemotherapie ohne Erythropoetin). Die Compliance war in beiden Armen hoch. Die Studie wurde ursprünglich in drei Behandlungsgruppen unterteilt. Im dritten Arm sollte die adjuvante Radiotherapie mit der adjuvanten Chemotherapie verglichen werden.

Im September 1999 nach Beginn der Studie wurde der dritte Arm (alleinige Strahlentherapie) aus ethischen Gründen eingestellt, da die 1999 im New England Journal of Medicine publizierten neuen Daten bessere Ergebnisse der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigten [37, Keys HM et al.; 1999].

---

Diese Patientinnen (n=7) aus dem dritten Behandlungsarm wurden aus der Studie bei der endgültigen Auswertung der Daten ausgeschlossen.

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Patientinnenrekrutierung im Zeitraum von Januar 1999 und März 2001. Es wurden insgesamt 264 Patientinnen in Deutschland im Rahmen dieser Studie randomisiert.

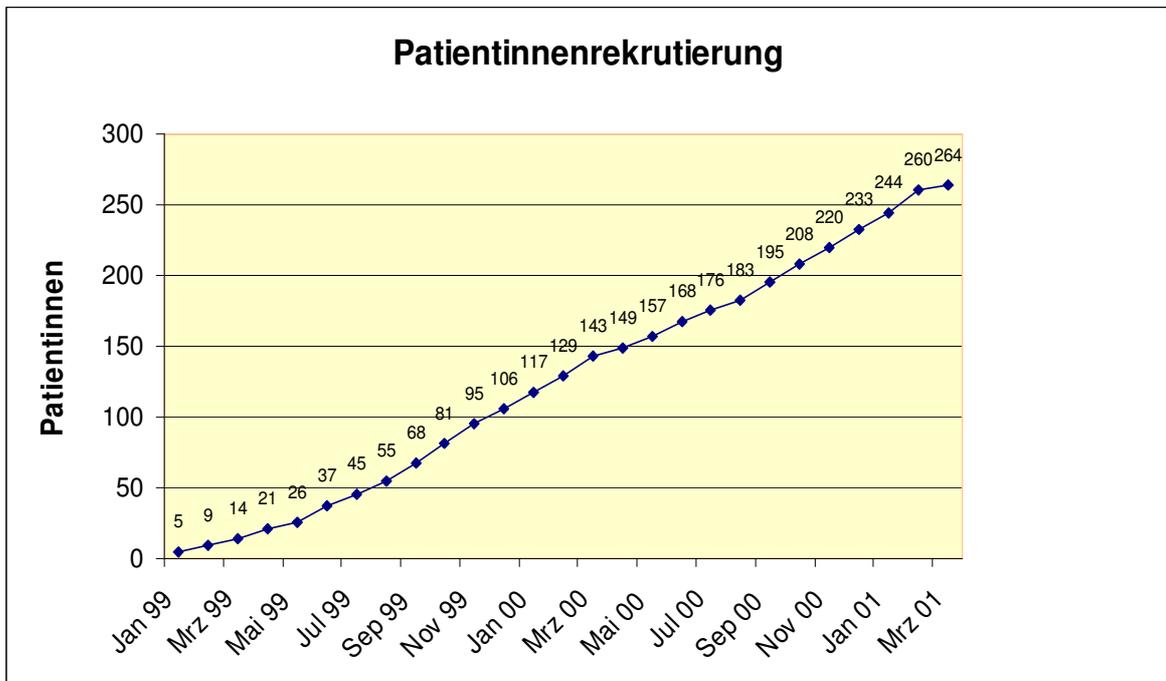


Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf von Patientinnen

Die folgende Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung des Therapiearms mit dem Kontrollarm.

Die Altersverteilung der rekrutierten Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im Stadium FIGO I b bis II b, mit einem medianen Alter von 41,5 Jahren und einer Häufung in der Altersgruppe 30 bis 49 Jahre. 6 % der Patientinnen waren zur Zeit der Rekrutierung  $\geq 60$  Jahre.

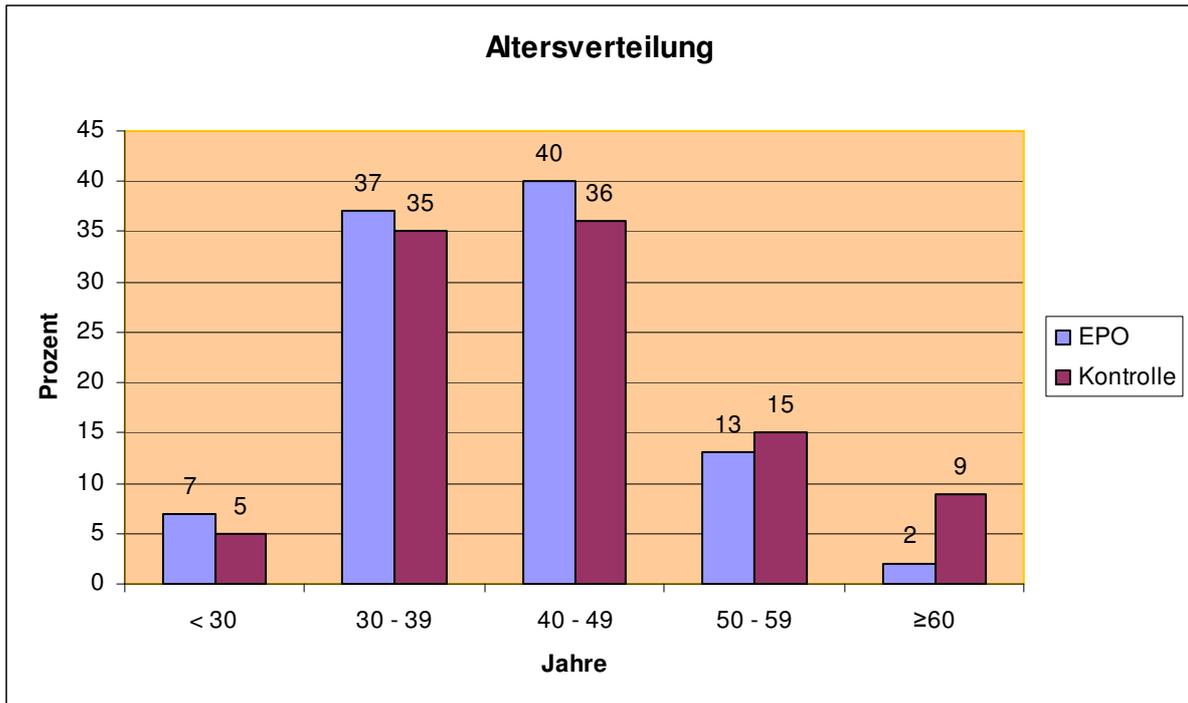


Abbildung 2: Altersverteilung

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	125	252
<b>Mittelwert ± SD</b>	45,4 ± 6,7	41,3 ± 9	43,4 ± 9,7	42,4 ± 9,4
<b>Median</b>	45	41	42	41,5
<b>Quartilen</b>	42 – 46	35 - 46,8	36 – 49	35,8 - 48
<b>Bereich</b>	38 – 56	24 - 73	25 – 66	24 - 73
<b>&lt;30 Jahre</b>	-	9 (7%)	6 (5%)	15 (6%)
<b>30-39 Jahre</b>	1 (20%)	45 (37%)	44 (35%)	90 (36%)
<b>40-49 Jahre</b>	3 (60%)	49 (40%)	45 (36%)	97 (38%)
<b>50-59 Jahre</b>	1 (20%)	16 (13%)	19 (15%)	36 (14%)
<b>≥60 Jahre</b>	-	3 (2%)	11 (9%)	14 (6%)

Tabelle 2: Altersverteilung

Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus dem Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom (R1- Resektion oder R0- Resektion) im Stadium FIGO I b bis FIGO II a oder FIGO II b mit mindestens einem der folgenden Einschlusskriterien:

- Lymph- oder Blutgefäßinvasion (pL1/ pV1)
- gering differenziertes Karzinom (G3)
- Adenokarzinom

- 
- Tumorgröße > 4 cm im größten Durchmesser (pT1b2)
  - Tumorstadium pT2b
  - Alter der Patientinnen unter 35 Lebensjahren
  - Lymphknotenbefall (pN1)

Weitere Einschlusskriterien waren:

- World Health Organization (WHO)- Performance Status 0, 1 oder 2
- Keine systemische atineoplastische Vorbehandlung
- Adäquate Knochenmarks- und Leber sowie Nierenfunktion (Bilirubin und Transaminasen <1,5 Fach des Normbereichs, Kreatinin < 1,25 µmol, Leukozyten  $\geq 4000/\mu\text{l}$ , Thrombozyten >100/nl)
- Überlebensprognose von mindestens über 12 Wochen

Als Ausschlusskriterien galten:

- Verletzungen der Einschlusskriterien
- Nachweis von Fernmetastasen (M1)
- Systemische Vortherapie in der Anamnese (Strahlen-, Hormon-, Chemotherapie, Therapie mit Zytokinen in der Eigenanamnese) gleich welcher Neoplasie
- Linksherzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA- Klassifikation)  $\geq$  Grad 2 oder nicht kontrollierte Hypertonie
- Bestehende periphere Neutropenie oder motorisch/ sensorische Neurotoxizität > WHO Grad 2
- Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min
- Maligne Begleiterkrankung außer Hautkrebs (nicht malignes Melanom) oder vorherig behandelte andere Neoplasien, deren Operation mindestens 5 Jahre zurückliegt
- Aktive Infektion
- Gleichzeitige Gabe anderer Chemotherapeutika während der Studiendauer
- Bekannte Krampfleiden
- Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Arztes die Behandlung als nicht durchführbar erscheinen lassen

Ein individueller Behandlungsabbruch der Patientinnen erfolgte bei:

- Rückzug der Einverständniserklärung zur Therapieoptimierung durch die Patientin
- Auftreten von unerwünschten Wirkungen unter der Therapie, die nicht behebbar waren
- Auftreten von Komplikationen unter der Therapie, die nicht behandelt werden konnten
- Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen oder Komplikation, dadurch erhöhtes nicht tolerierbares Risiko für die Patientin bei der Weiterbehandlung

#### ***4.2 Stratifizierung***

Die Stratifizierung erfolgte postoperativ nach folgenden Prognosefaktoren:

- Lymphknotenbefall (pN0/ pN1)
- FIGO- Klassifizierung (Stadium I b bis II a oder II b)

- Operative Tumorresektion (histologisch R0/ R1- Resektion)
- Klinik der Patientinnen

Abbildung 3 zeigt die Stratifizierung der Patientinnen

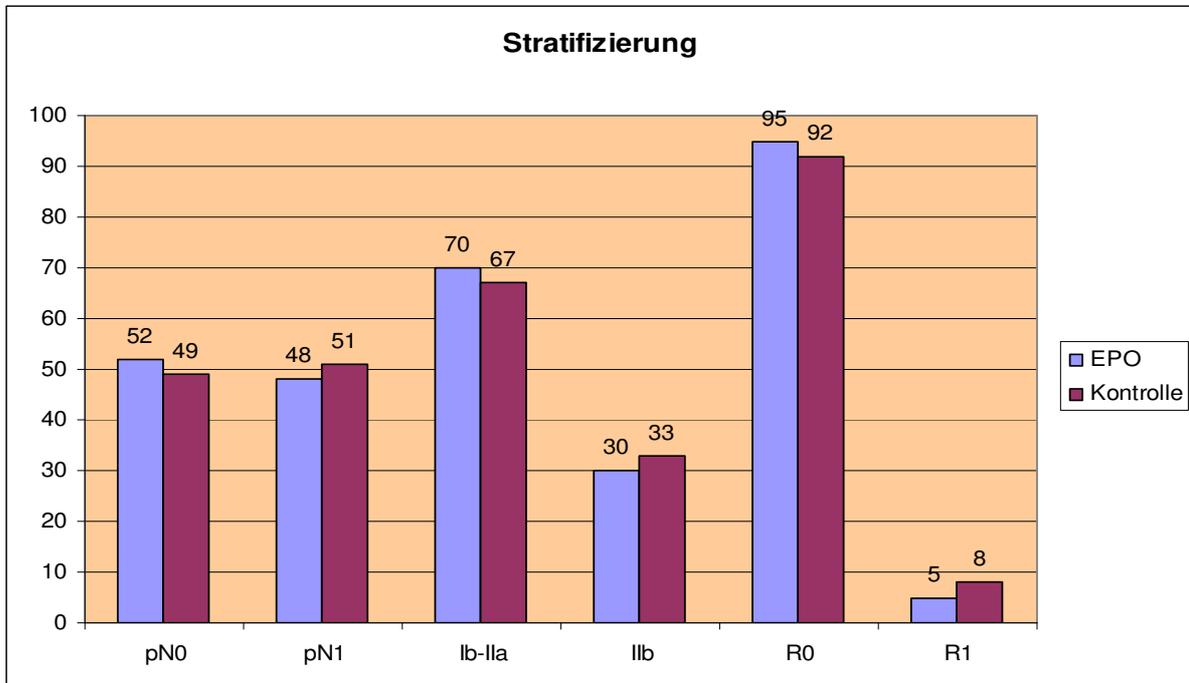


Abbildung 3: Stratifizierung

Jeweils die Hälfte der Patientinnen hatte einen positiven oder negativen Lymphknotenbefall. 50% pN0 und 50% pN1.

68% der Patientinnen befanden sich im FIGO Stadium I b bis II a, 32 % FIGO II b. Fast alle Patientinnen waren histologisch in sano operiert mit 94%, dagegen erfolgte eine R1- Resektion bei 6%.

	RT	Seq. CRT+ EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	125	252
<b>p N0</b>	1 (20%)	63 (52%)	61 (49%)	125 (50%)
<b>p N1</b>	4 (80%)	59 (48%)	64 (51%)	127 (50%)
<b>FIGO- Stadium</b>				
<b>I b – II a</b>	3 (60%)	85 (70 %)	84 (67%)	172 (68%)
<b>II b</b>	2 (40%)	37 (30 %)	41 (33%)	80 (32%)
<b>Resektion</b>				
<b>R0</b>	5 (100%)	116 (95%)	115 (92%)	236 (94%)
<b>R1</b>	-	6 (5 %)	10 (8%)	16 (6%)

Tabelle 3: Stratifizierung

Die folgende Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung der Patientinnen im FIGO- Stadium I b bis III b.

Der Hauptteil der Patientinnen hatten mit 61% ein Stadium FIGO I b, 8% ein FIGO II a und ein Drittel der Patientinnen (31%) ein Stadium FIGO II b.

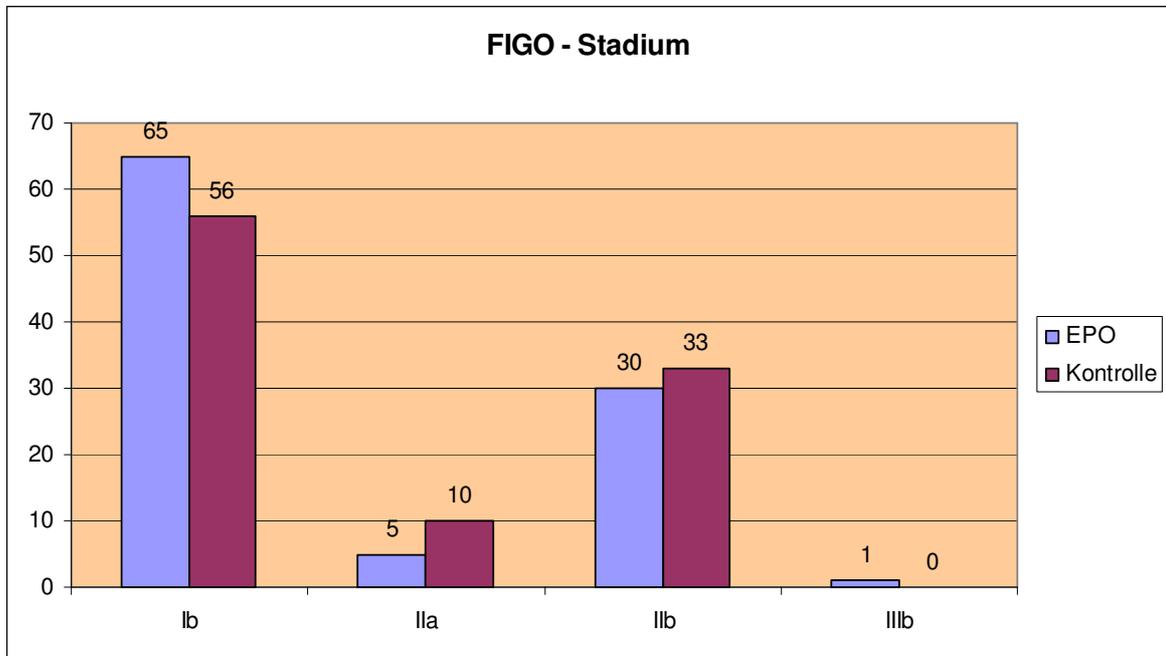


Abbildung 4: Aufteilung nach FIGO- Stadien

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	124	251
<b>Ib</b>	3 (60%)	79 (65%)	70 (56%)	152 (61%)
<b>IIa</b>	-	6 (5%)	13 (10%)	19 (8%)
<b>IIb</b>	2 (40%)	36 (30%)	41 (33%)	79 (31%)
<b>IIIb</b>	.	1 (1%)	-	1 (<1%)

Tabelle 4: Aufteilung nach FIGO- Stadien

Eine Patientin (M1) wurde zu Beginn der Studie entgegen der Einschlusskriterien randomisiert.

Den Vergleich zwischen den Gruppen zeigt die folgende Abbildung und Tabelle mit der prozentualen Verteilung nach der TNM- Klassifikation.

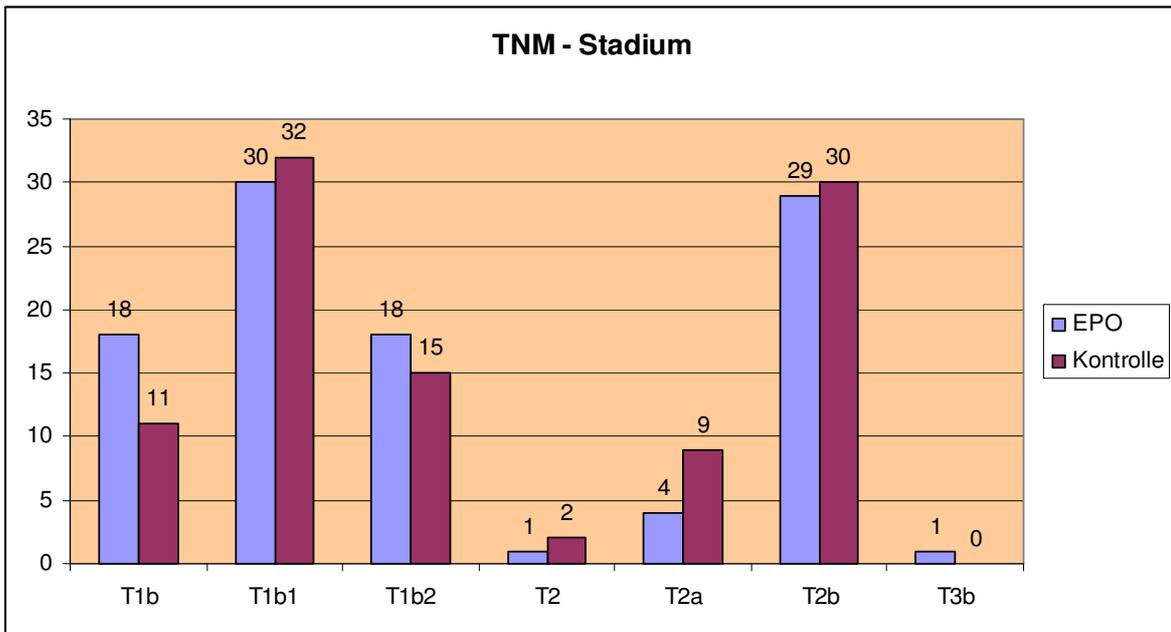


Abbildung 4.1: Aufteilung nach TNM- Stadium

Es zeigt sich eine annähernd gleiche prozentuale Verteilung 30% in den Stadien pT1b1 und pT2b in beiden Therapie- Armen und in den Stadien pT1b und pT1b2 (15% versus 17%).

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	123	250
<b>T1b</b>	1 (20%)	22 (18%)	14 (11%)	37 (15%)
<b>T1b1</b>	1 (20%)	36 (30%)	39 (32%)	76 (30%)
<b>T1b2</b>	1 (20%)	22 (18%)	19 (15%)	42 (17%)
<b>T2</b>	.	1 (1%)	2 (2%)	3 (1%)
<b>T2a</b>	.	5 (4%)	12 (10%)	17 (7%)
<b>T2b</b>	2 (40%)	35 (29%)	37 (30%)	74 (30%)
<b>T3b</b>	-	1 (1%)	-	1 (0%)

Tabelle 4.1: Aufteilung nach TNM- Stadium

Die Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren beim Zervixkarzinom zwischen beiden Gruppen.

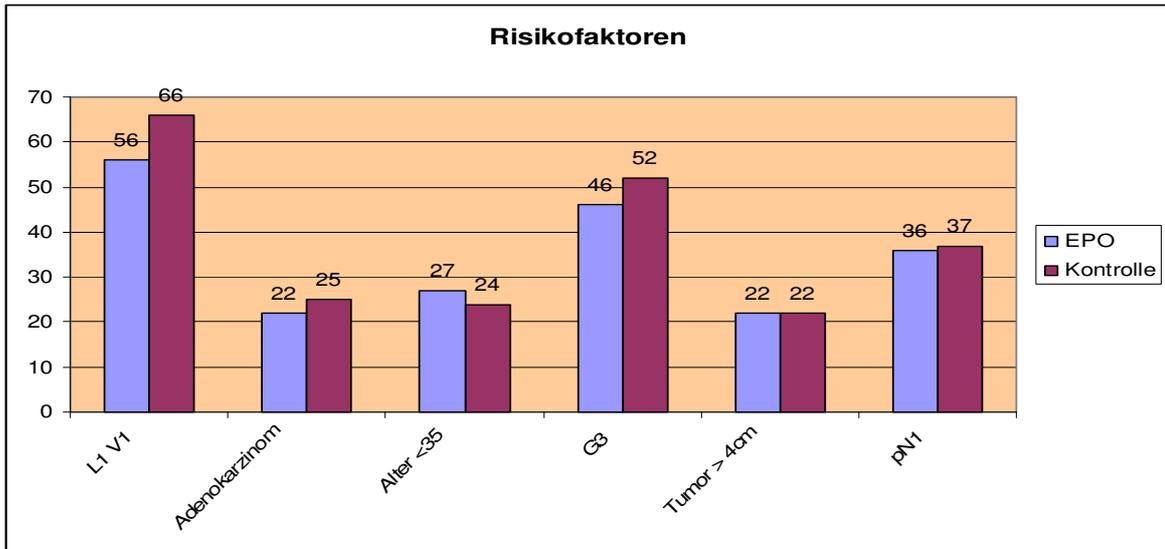


Abbildung 5: Verteilung der Risikofaktoren bei FIGO I b bis II a

Die häufigsten Risikofaktoren in den Stadien FIGO I b und II a waren die Lymph- und Gefäßinvasion (Durchschnitt 61%), gefolgt vom Grading G3 mit 49% sowie Lymphknotenbefall mit 37%. Die Gesamtsumme überschreitet 100%, da hier Mehrfachnennungen möglich waren.

	RT	Seq. CTR + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	3	85	83	171
<b>L1/ V1</b>	1 (33%)	48 (56%)	55 (66%)	104 (61%)
<b>Adenokarzinom</b>	-	19 (22%)	21 (25%)	40 (23%)
<b>&gt; 35 Jahren</b>	-	23 (27%)	20 (24%)	43 (25%)
<b>Grading G3</b>	2 (67%)	39 (46%)	43 (52%)	84 (49%)
<b>Tumor &gt; 4 cm</b>	1 (33%)	19 (22%)	18 (22%)	38 (22%)
<b>pN1</b>	2 (67%)	31 (36%)	31 (37%)	64 (37%)

Tabelle 5: Verteilung der Risikofaktoren bei FIGO I b bis II a

Wegen fehlender Daten kann die maximale Tumorgöße nicht für alle Patientinnen angegeben werden. Aus den vorliegenden Daten lag die Tumorgöße im Mittel bei 35,9 mm.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	113	118	236
<b>Mittelwert ± SD</b>	41 ± 11,7	35,6 ± 17,1	36 ± 16,4	35,9 ± 16,6
<b>Median</b>	39	35	35	35
<b>Quartilen</b>	38- 40	22 - 45	25- 45	25 - 45
<b>Bereich</b>	28 - 60	6- 80	7 - 80	6- 80

Tabelle 6: Maximale Tumorgöße in mm

Im Gegensatz können hier alle erhobenen Daten bezüglich der untersuchten Lymphknoten während der Operation ausgewertet werden. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten ergab demnach einen Mittelwert von 34,2.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	124	251
<b>Mittelwert ± SD</b>	43,8 ± 12,6	33,4 ± 15,2	34,6 ± 16,6	34,2 ± 15,9
<b>Median</b>	41	33	31,5	32
<b>Quartilen</b>	32 - 56	22,2 - 40	24,8 - 41, 2	23 - 41
<b>Bereich</b>	32 - 58	4 - 111	12 - 113	4 - 113

Tabelle 7: Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Die Zahl der positiven Lymphknoten lag im Mittel bei 4,6.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	59	63	126
<b>Mittelwert ± SD</b>	3,8 ± 2,2	4,7 ± 7,9	4,6 ± 6,7	4,6 ± 7,2
<b>Median</b>	4	2	3	2
<b>Quartilen</b>	2,5 - 5,2	1,5 - 3,5	1 - 4	1 - 4
<b>Bereich</b>	1 - 6	1 - 43	1 - 42	1 - 43

Tabelle 8: Anzahl der positiven Lymphknoten (pN1- Subgruppe)

Die folgende Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der paraaortalen Lymphonodektomie (LNE) bei 248 Patientinnen mit insgesamt 31%, in beiden Armen zeigt sich ein minimaler Unterschied in der Verteilung, 27% im Therapiearm sowie 33% im Kontrollarm.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	120	123	248
<b>Paraaortale LNE</b>	3 (60%)	32 (27%)	41 (33%)	76 (31%)

Tabelle 9: Paraaortale LNE

Bei einem Vergleich der Lymph- und Blutgefäßinvasion des Tumors überwiegt sowohl die Lymphgefäßinvasion mit 65% als auch die Blutgefäßinvasion mit 27% im Kontrollarm gegenüber 54% und 17% im Therapiearm.

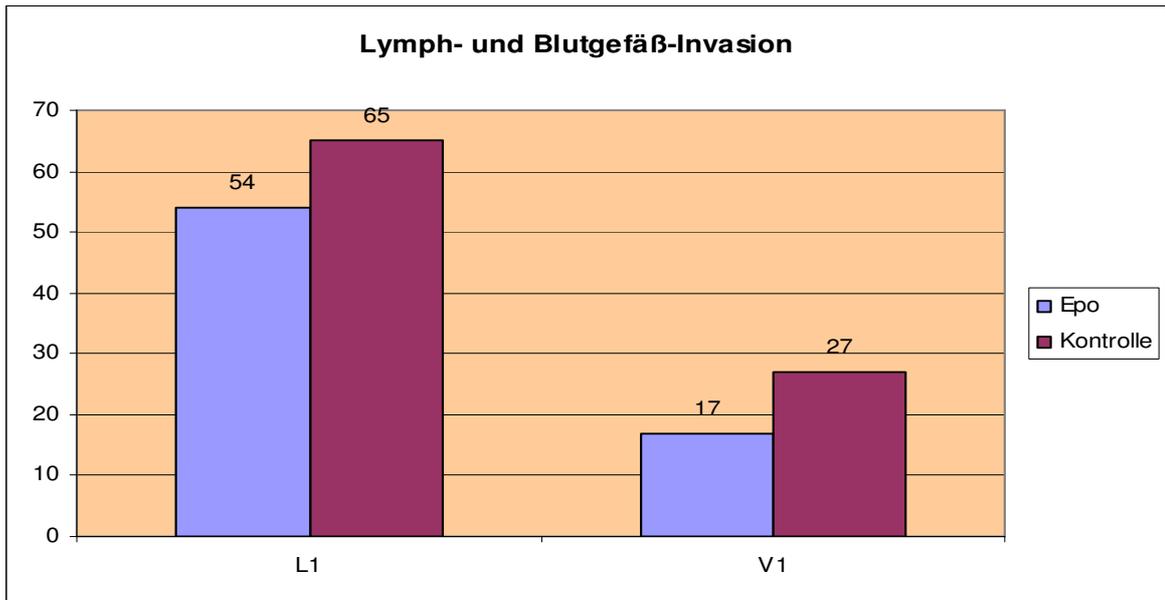


Abbildung 6: Verteilung von Lymph- und Blutgefäßinvasion

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	121	123	249
<b>Lymphatisches System</b>	3 (60%)	65 (54%)	80 (65%)	148 (59%)
<b>Blutgefäßsystem</b>	2 (40%)	20 (17%)	33 (27%)	55 (22%)

Tabelle 10: Lymph- und Blutgefäßinvasion

Bei dem histologischen Tumortyp überwiegt das Plattenepithelkarzinom bei 78% aller Patientinnen, gefolgt vom Adenokarzinom mit 17% und 1% Mischtyp.

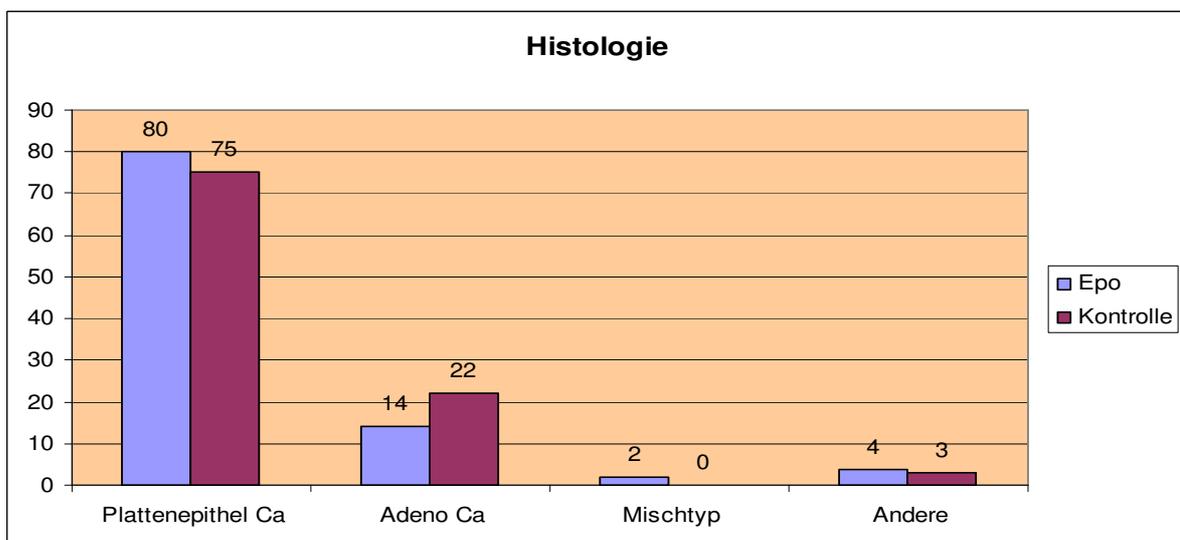


Abbildung 7: Histologie

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	125	252
<b>Plattenepithel Ca</b>	5 (100%)	98 (80%)	94 (75%)	197 (78%)
<b>Adenokarzinom</b>	-	17 (14%)	27 (22%)	44 (17%)
<b>Mischttyp</b>	-	2 (2%)	-	2 (1%)
<b>Andere</b>	-	5 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

Tabelle 11: Histologie

Die Verteilung zwischen G2 (46%) und G3 (50%) ist mit ca. 50% in beiden Armen nahezu gleichwertig hoch.

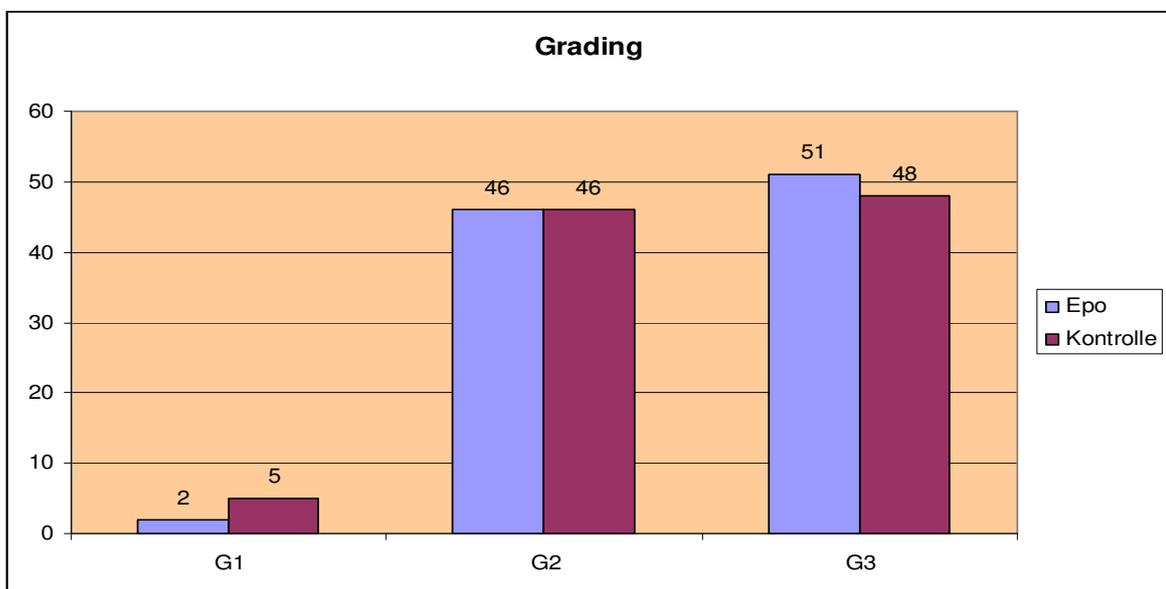


Abbildung 8: Grading (G1/ G2/ G3)

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	122	125	252
G1	-	3 (2%)	6 (5%)	9 (4%)
G2	2 (40%)	56 (46%)	57 (46%)	115 (46%)
G3	3 (60%)	62 (51%)	60 (48%)	125 (50%)
G4	-	-	1 (1%)	1 (<1%)
Gx	-	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)

Tabelle 12: Grading (G1/ G2/ G3)

Bei zwei Patientinnen konnte das Grading nicht ermittelt werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Zeit zwischen Erst- Diagnose der Erkrankung und Therapiebeginn. Im Mittel lag sie bei 13 Tagen. Es zeigt sich keine Differenz zwischen beiden Armen.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	120	123	248
<b>Mittelwert ± SD</b>	11,6 ± 5,4	13,7 ± 15,6	12,4 ± 11,6	13 ± 13,6
<b>Median</b>	12	8	9	8,5
<b>Quartilen</b>	8 - 14	6 - 15	6 - 15	6 - 15
<b>Bereich</b>	5 - 19	0 - 126	0 - 84	0 - 126

Tabelle 13: Zeit zwischen Erst- Diagnose und Therapiebeginn in Tagen

Die folgende Tabelle zeigt den Blutverlust in Therapiearm (CRT plus EPO) und Kontrollarm (CRT minus EPO). Der Blutverlust durch die Operation lag im Mittel bei 875 ml, im Therapiearm im Mittel 1000 ml sowie 800 ml im Kontrollarm.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	79	85	168
<b>Mittelwert ± SD</b>	1250 ± 500	1134,8 ± 807,9	1082,8 ± 791,2	1111,2 ± 790,8
<b>Median</b>	1000	1000	800	875
<b>Quartilen</b>	1000 - 1250	600 - 1500	600 - 1400	600 - 1500
<b>Bereich</b>	1000 - 2000	50 - 4000	100 - 5000	50 - 5000

Tabelle 14: Blutverlust in ml

Die Hämoglobinwerte vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie lagen zwischen Hb < 9 und > 14 g/dl mit einer Häufung um Hb 11- 13 g/dl, im Mittel bei Hb 11,9 g/dl.

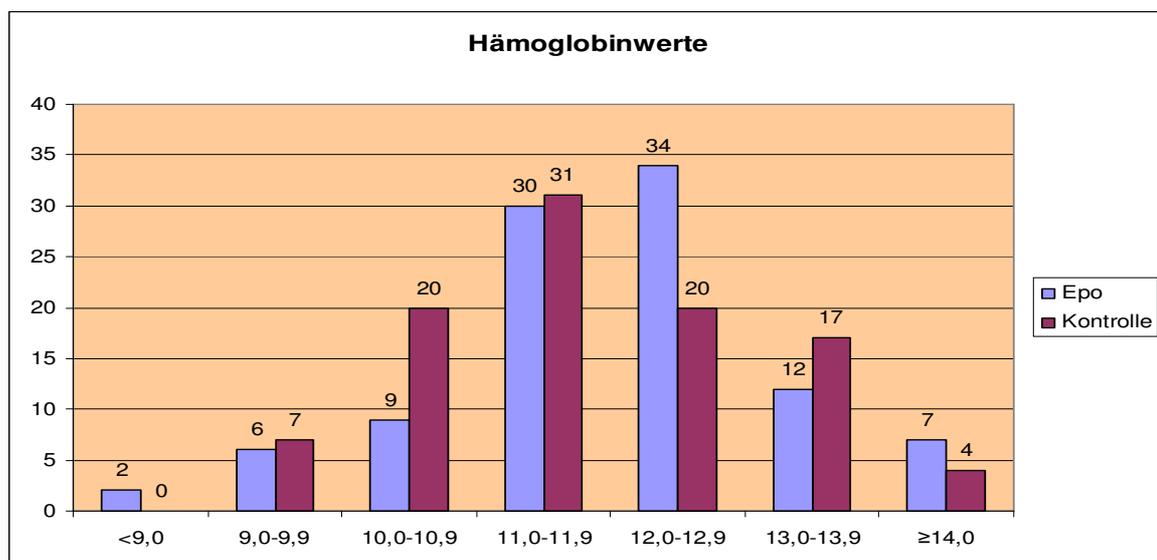


Abbildung 9: Hämoglobinwerte vor Therapiebeginn

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	119	122	245
<b>Mittelwert ± SD</b>	12,1 ± 1	12 ± 1,3	11,8 ± 1,2	11,9 ± 1,3
<b>Median</b>	11,8	12	11,7	11,9
<b>Quartilen</b>	11,4 – 12,5	11,4 – 12,7	10,9 – 12,6	11, 1 – 12,7
<b>Bereich</b>	11,4 – 13,5	8,4 – 16,9	9 . 15,9	8,4 – 16,7
<b>&lt;9,0</b>	-	2 (2%)	-	2 (1%)
<b>9,0 – 9,9</b>	-	7 (6%)	8 (7%)	15 (6%)
<b>10,0 – 10,9</b>	-	11 (9%)	25 (20%)	36 (15%)
<b>11,0 – 11,9</b>	2 (50%)	36 (30%)	38 (31%)	76 (31%)
<b>12,0 – 12,9</b>	1 (25%)	41 (34%)	25 (20%)	67 (27%)
<b>13,0 – 13,9</b>	1 (25%)	14 (12%)	21 (17%)	36 (15%)
<b>≥ 14,0</b>	-	8 (7%)	5 (4%)	13 (5%)

*Tabelle 15: Hämoglobinwerte in g/dl vor Therapiebeginn*

Die Höhe des Tumormarkers SCC im Serum (wurde nicht bei allen Patientinnen bestimmt) unterscheidet sich in beiden Therapiearmen: 1,5±3,1 µg/l im Therapiearm gegenüber 2±5,3 µg/l im Kontrollarm.

	RT	Seq. CRT +EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	3	87	71	161
<b>Mittelwert ± SD</b>	1,5 ± 1	1,5 ± 3,1	2 ± 5,3	1,7 ± 4,2
<b>Median</b>	1,5	0,7	0,6	0,6
<b>Quartilen</b>	1 - 2	0,4 – 1,1	0,4 – 1,2	0,4 – 1,1
<b>Bereich</b>	0,6 – 2,5	0 - 21	0,1 - 37	0 - 37

*Tabelle 16: SCC- Werte in µg/l*

### 4.3 Diagnostik

Vor Eintritt in die Studie wurde bei allen Patientinnen eine ausführliche vollständige Krankheitsanamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Die weiterführende Diagnostik umfasste ferner folgende Parameter:

- wöchentliches Blutbild
- zur gezielten Untersuchung der Anämiesymptomatik FACT- An Fragebogen
- vor jeder Therapie: Bestimmung von Kreatinin, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Transaminasen wie AST und ALT, Tumormarker SCC, Elektrolyte
- vor Beginn jeder Therapie die Untersuchung des Urinsediments
- Ermittlung der Nierenfunktion durch Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR in ml/min) am Tag 1 jedes beginnenden Zyklus

- 
- Durchführung eines vaginalen Ultraschalls nach der Chemotherapie und nach der Strahlentherapie
  - Spiral- CT bei Verdacht auf Lungenembolie
  - Fakultativ: Immunstatus
  - Leistungsstatus nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Scala 0 bis 4)
    - 0 Aktivität, Leben möglich
    - 1 Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
    - 2 Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
    - 3 Selbstversorgung sehr eingeschränkt; mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/ Sessel)
    - 4 bettlägerig und völlig pflegebedürftig

Fatigue wird nach dem National Cancer Institute Common Toxicity Criteria NCI- CTC 2006 in vier Schweregrade eingeteilt.

- Grad I: Erhöhte Ermüdbarkeit ohne Einfluss auf das tägliche Leben
  - Grad II: Moderate Fatigue: Schwierigkeiten, einzelne Aktivitäten durchzuführen
  - Grad III: Schwere Fatigue: Unmöglichkeit, einzelne Aktivitäten durchzuführen
  - Grad IV: Bettlägerigkeit
- Ermittlung des Transfusionsbedarfs
  - Erhebung der Lebensqualität vor jedem der 4 Chemotherapiezyklen, vor der Strahlentherapie, am Therapie-Ende sowie bei jeder follow- up- Untersuchung mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Quality of Life Questionnaire (QLQ C 30)

Die Lebensqualität ist sehr komplex und ist nicht einheitlich zu definieren. Nach Herschbach gibt es verschiedene Ansätze die Lebensqualität zu beschreiben [115, Herschbach P; 2004]. Nach seinen Ausführungen ist es eine subjektive Größe, wichtig ist sowohl das somatische als auch psychisch/ soziale Befinden des Patienten bei der Selbsteinschätzung. Die Lebensqualität ist nicht statisch, sondern kann sich mit der jeweiligen Lebenssituation des Patienten stetig verändern.

Erfasst wurde daher die Lebensqualität der Patientinnen mit Hilfe von standardisierten Fragebögen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ- C30 Scoring Manuell) [116, Aaronson NK et al.; 1993] bei Aufnahme in die Studie und zu jedem Therapiezyklus, sowie nach der Radiotherapie und in der Nachbeobachtungszeit. Aus den Angaben der Patientinnen ergab sich ein sogenannter „Raw- Score“, der auf eine prozentuale Skala umgerechnet wurde.

Dieser standardisierte Fragebogen besteht aus 30 Einzel- Items, wurde von den Patientinnen gut akzeptiert. Ermittelt werden sollten Aussagen zu funktionalem Status der Patientinnen, Arbeitsfähigkeit, allgemeine Symptome wie Fatigue, Nausea, Schmerzen, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Symptome, körperlicher Zustand, Behandlungsbelastung, kognitive/ emotionale/ soziale und finanzielle

---

Belastung. Ein Global Health Status/ QoL von 100 bedeutet maximaler Gesundheitszustand oder Lebensqualität.

#### ***4.4 Pilotprojekt***

Zwischen März 1995 und Februar 1998 [104, Blohmer et al.; 2001] wurde im Rahmen einer Phase I/II Protokolls 21 Patientinnen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, der kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie unterzogen, ähnlich wie sie in beiden Armen des Protokolls geführt werden soll. Über verschiedene Dosis –und Intervallstufen wurde die für dieses Protokoll festgesetzte Chemotherapie mit Carboplatin AUC 4 intravenös und 1,6 g/m<sup>2</sup> Ifosfamid (Haloxan ®) Tag 1-3 intravenös im 21- Tagen Intervall ermittelt. Zusätzlich erhielten die Patientinnen parallel zum Ifosfamid Uromitexan (Mesna®) 1,6 g/m<sup>2</sup> über Tag 1-3 und als Sekundärprophylaxe G- CSF (Filgrastim®). Es trat kein therapiebedingter Todesfall auf, die Therapie konnte mit vertretbaren Nebenwirkungen durchgeführt werden.

An WHO- Grad 3 und 4 Nebenwirkungen imponierte vorwiegend Hämatotoxizität mit Leukozytopenie (14,3%) und Anämie (14,3%). G- CSF (Filgrastim®, bei Abfall unter 1000 Leukozyten/ $\mu$ l) und Epoetin- alfa (bei Abfall unter 10,5 g/dl) wurde in der Pilotphase nur sekundär bei Neutropenie und Anämie eingesetzt. Hervorzuheben ist die geringere Strahlentoxizität nach Chemotherapie (keine WHO Grad 2 bis 4 Toxizität mit Ausnahme der Alopezie). Im Beobachtungszeitraum (mittlerer Nachbeobachtungszeit 18,5 Monate, Range 6 bis 37 Monate) traten bislang 4 lokale Rezidive auf. Zwei der Patientinnen lehnten die Bestrahlung nach erhaltener Chemotherapie ab. Die mittlere Dauer des krankheitsfreien Überlebens betrug 17 Monate (Range 8 bis 36 Monate). 81% der Patientinnen waren während des Beobachtungszeitraums rezidivfrei.

Mit dieser Studie sollte für die klinische Praxis ein Standard für die adjuvante Therapie des bisher high-risk Zervixkarzinoms definiert werden.

#### ***4.5 Fragestellung dieser Studie***

Untersucht wird, ob der Einsatz von Erythropoetin- alfa zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium FIGO I b bis FIGO II b mit hohem Rezidivrisiko nach operativer stadiengerechter Therapie (radikaler Hysterektomie nach Wertheim- Meigs und einer pelvinen Lymphonodektomie) das krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease- free survival) und das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) verbessert. Weiterhin wird durch diese Studie untersucht, ob eine systematische Anhebung des Hämoglobinwerts auf einen Zielwert um 13 g/dl (zwischen Hb- Wert von 12,5 – 13,5 g/dl) durch den Einsatz des rekombinaten Erythropoetins (Epoetin- alfa) die Effektivität der sequentiellen Radiochemotherapie weiter verbessert.

#### ***4.6 Studiendesign***

Die folgende Abbildung (CONSORT- Diagramm) zeigt das ursprüngliche Studiendesign:

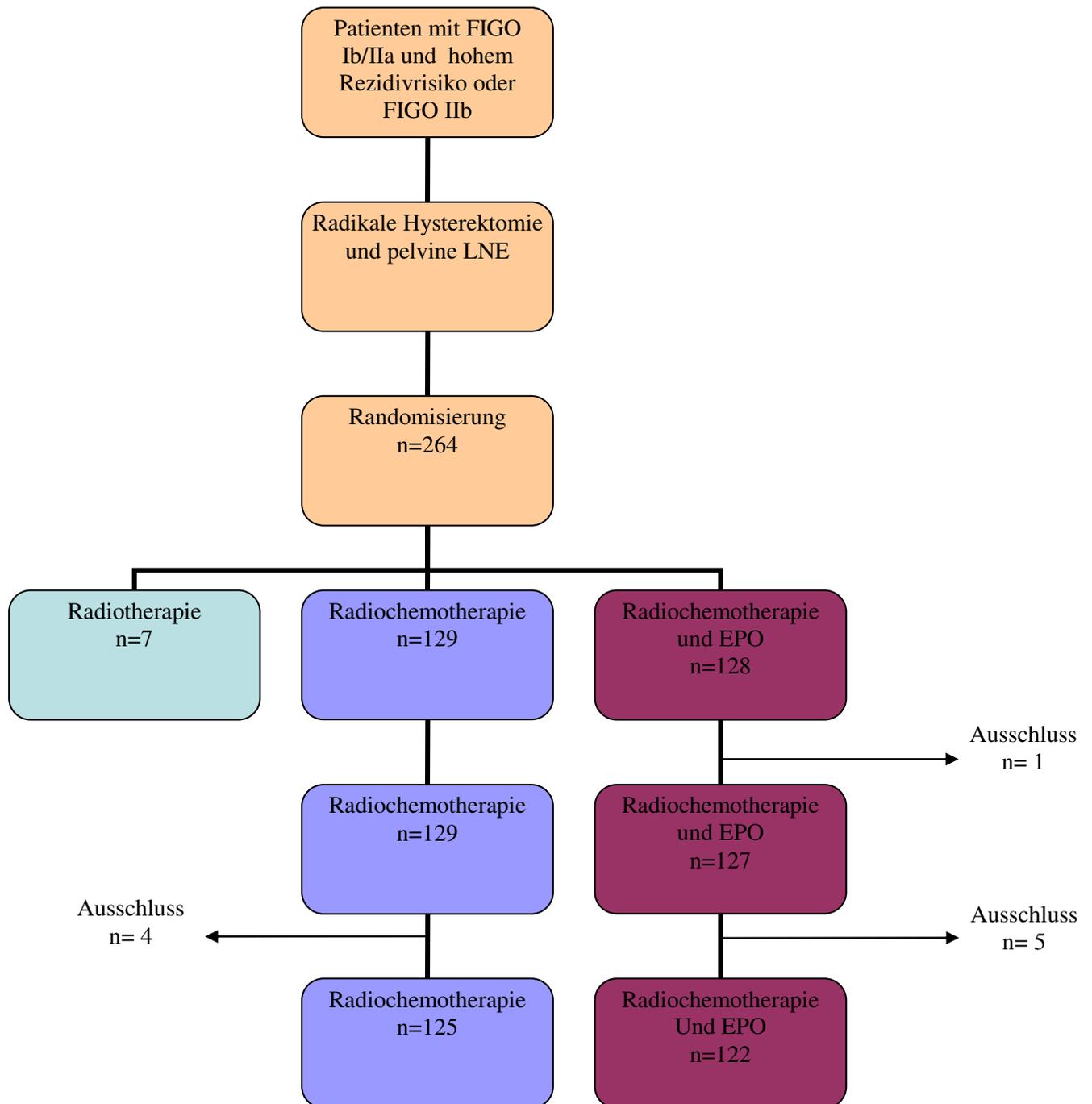


Abbildung 10: CONSORT- Diagramm

Das Studienprotokoll sah eine randomisierte, prospektiv kontrollierte und offene Studie zur Optimierung der adjuvanten, postoperativen Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium FIGO I b bis II b mit hohem Rezidivrisiko vor. Hauptzielkriterium war das Rezidiv- freie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) bis zu 5 Jahren nach der Operation.

DFS (Disease free survival) wird als Intervall ab dem Zeitpunkt der Randomisierung der Patientinnen in die Studie bis zum Auftreten einer lokalen Metastase oder Fernmetastasen definiert. OS (Overall survival)

---

wird als Intervall ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Eintritts des Todes der Patientin definiert.

Nebenzielkriterien in dieser Studie waren wie folgt:

- Mediane behandlungsfreie Zeit/ Zeit bis zum Therapieversagen
- Lokalisation der Rezidive (lokal/ systemisch)
- Therapieabbruchgründe
- Bestimmung des Verlaufs des Hämoglobinwerts unter der Therapie
- Veränderung immunologischer Parameter nach Transfusion (Natürliche Killerzellen- Aktivität, T4T8- Verhältnis) – hier erfolgten nur bei sehr wenigen Patientinnen Bestimmungen dieser Parameter deshalb wurde diese Analyse unterlassen
- Art, Häufigkeit der Grad von unerwünschten Wirkungen nach National Cancer Institute (NCI) – Communities That Care (CTC) - Fragebogen
- Erfassung der Lebensqualität unter der Therapie (Funktional Assessment of Cancer Therapy - FACT Anemia- Fragebogen und EORTC QLQ C 30)

Folgendes endgültiges Studiendesign wurde zugrunde gelegt:

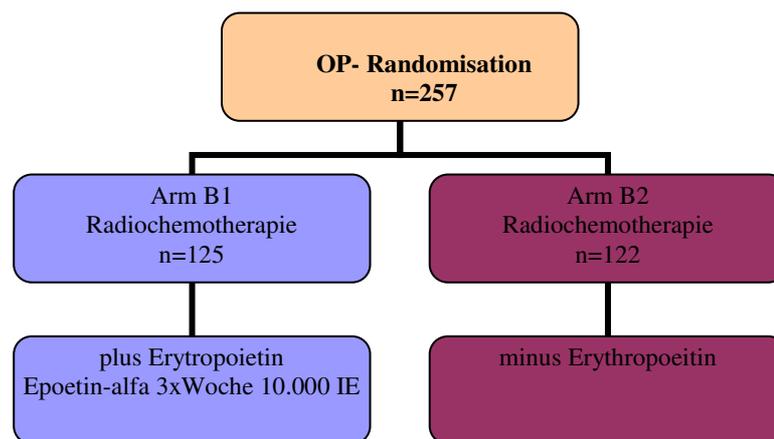


Abbildung 11: CONSORT- Diagramm

Nach der Operation nach Wertheim- Meigs wurden 257 Patientinnen stratifiziert und mit Hilfe der Fragebögen in Therapiearm B1 (Radiochemo - Therapie plus Einsatz von Erythropoetin- alfa) und Kontrollarm B2 (Radiochemo- Therapie ohne Erythropoetin- alfa) randomisiert. Die Chemotherapie wurde mit jeweils 4 Zyklen Carboplatin (AUC 4) und Ifosfamid (3x 1,6 g/m<sup>2</sup>, Bereich 0,5-1,7 g/m<sup>2</sup>) im Intervall von 21 Tagen durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Radiotherapie mit 50,3 ±4,9 Gy (Bereich 18- 74 Gy), bei R1- Resektion erfolgte eine Boost- Bestrahlung.

Im Therapiearm erfolgte die Gabe von Erythropoetin- alfa an 3 aufeinanderfolgenden Wochentagen mit je 10.000 IE subcutan. Die Patientinnen in beiden Armen erhielten eine orale Eisensubstitution. Bei einem Hämoglobinwert von kleiner 9 g/dl sollte in beiden Armen Erythrozyten transfundiert werden.

---

## **4.7 Chemotherapie**

Die Patientinnen der Kontrollgruppe (B2) erhielten ebenfalls 4 Zyklen Carboplatin AUC4/ Ifosfamid (3x 1,6 g/ m<sup>2</sup>) im Intervall von 21 Tagen. Prophylaktisch erfolgte die Gabe von Eisen (Fe<sup>2+</sup>) oral in 200 mg/d. Bluttransfusionen wurden bei einem Hämoglobinwert (Hb- Wert) unter 9 g/dl gegeben. Im Therapiearm (B1) wurde ebenfalls bei einem Hb- Abfall unter 9 g/dl Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. Mittlerer Zeitabstand zwischen Erythropoetin- Gabe (Epoetin- alfa) und Therapiebeginn war 0,7+/- 8 Tage. Die Epoetin- alfa- Gabe sollte auch bis zum Ende der Radiotherapie (RT) fortgesetzt werden. Es wurde angestrebt, 4 Therapiekurse bei jeder Patientin durchzuführen.

### **4.7.1 Dosierung von Carboplatin**

Die Standarddosierung von Carboplatin wird nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{Dosis (Gesamt)} = \text{AUC } 4,0 \times (\text{GFR} + 25)$$

Zu beachten ist, dass hier die Gesamtdosis, nicht die pro m<sup>2</sup> gemeint ist. Dazu wurde am Tag 1 eines jeden Zyklus die Nierenfunktion als Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aus dem Serumkreatinin wie folgt ermittelt:

$$\text{GFR (ml/min)} = (140 - \text{Alter}) \cdot 1,04 / \text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol})$$

Die notwendige Menge Carboplatin wurde als verdünnte Lösung (0,5 mg/ml) in 5% Glukose als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten appliziert.

### **4.7.2 Dosierung von Ifosfamid**

Ifosfamid wurde zu Beginn eines jeden Zyklus über die ersten 3 Tage als Infusion von 1,6 g/m<sup>2</sup> über 6 Stunden unter Beilauf von Natriumbicarbonat in gleicher Dosis dosiert.

### **4.7.3 Dosierung von Epoetin –alfa (Erypo®)**

Epoetin- alfa hat die internationale Zulassung zur Behandlung der Anämie und Reduktion der Bluttransfusion bei Erwachsenen mit soliden Malignomen, die eine Radio- oder Chemotherapie erhalten. Die Standarddosierung von Erythropoetin- alfa (ERYPO®) in dieser Studie lag bei 3x 10 000 IE pro Woche. Ziel der Erythropoetin- Gabe war die Erhöhung des Hämoglobinwertes. Lag dieser zu Beginn der Chemotherapie unter 10,5 g/dl, so wurde die Häufigkeit der Injektion pro Woche von 3 Tagen auf 6 Tage erhöht. Im Falle eines Anstiegs des Hämoglobin- Wertes auf 13 g/dl sollte die Therapie auf zwei Gaben von Erythropoetin- alfa pro Woche reduziert werden. Stieg der Hämoglobinwert- Wert auf über 14 g/dl, so wurde die Epoetin- Therapie unterbrochen, bis sich der Hämoglobinwert wieder normalisiert hatte. Bei Patientinnen mit guter Knochenmarksreserve kann mit einem Ansprechen der Therapie etwa 3 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn gerechnet werden. Um den Eisenspiegel auszugleichen, wurden zusätzlich zur Epoetin- Gabe täglich 200 mg Eisen (Fe<sup>2+</sup>) oral verabreicht.

---

#### ***4.7.4 Komedikation/ Supportive Therapie***

Der Wachstumsfaktor Cell- Growth- Stimulations Factor (C- GSF, Filgastim®) verbessert die Funktionalität (Chemotaxis, Phagozytose) der Leukozyten. C- GSF wurde in einer Dosierung von 5 µg/kg/d, also in Abhängigkeit vom Körpergewicht, subkutan sekundär- prophylaktisch verabreicht.

Indikationen zur supportiven Therapie mit C- GSF (Filgastim®) waren:

- Auftreten von Fieber > 38,5°C
- eine Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Neutropenie < 500 /µl für länger als 2 Tage andauernd
- das Auftreten von Infektionen

Supportive Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten waren notwendig, wenn der Hämoglobin- Wert unter 9 g/dl gefallen war. Thrombozytengaben wurden bei einer Plättchenzahl < 10 000 /µl oder thrombozytopener Blutung verabreicht.

#### ***4.7.5 Dosisanpassung/ Dosisreduktion der Chemotherapie***

Die Chemotherapie unter voller Dosierung setzte voraus, dass an Tag 21 die Thrombozytenzahl über 100 000 /µl und Granulozyten über 2000 µl zeigte. Bei Werten unter diesen Grenzen wurde 3 bis 7 Tage gewartet. Bei Symptomen einschließlich Fieber und Diarrhoe vom WHO Grad III wurde die Carboplatin und Ifosfamid- Dosierung auf 80% reduziert. WHO Grad IV war die Indikation für eine Unterbrechung der Therapie. Die Hochdosis- Therapie wurde nur in den Fällen fortgeführt, in denen die Thrombozytenzahl > 100 000 /µl lag.

#### ***4.8 Radiotherapie***

Die adjuvante Strahlentherapie wurde als perkutane homogene 4- Felder- Box- Technik mit 50,4 Gy aufgeteilt auf 5 Tage (5x 1,8 Gy/d) durchgeführt, gemäß den Dosisrichtlinien des ICRU- Reports Nr. 50. Bei R1- Resektion erfolgte eine Afterloading Boostbestrahlung mit 10 Gy oder low- dose Brachytherapie mit 2x5 Gy.

## 5 Ergebnisse

Die Patientinnen wurden für einen Zeitraum von 5 Jahren nach Beendigung der Studie beobachtet und untersucht, dreimonatlich in den ersten zwei Jahren, dann alle 6 Monate in den folgenden drei Jahren. Einige der Ergebnisse dieser Studie wurden 2011 im Journal of Clinical of Oncology publiziert [116, Blohmer JU et al.; 2011].

Die Tabelle 17 zeigt die mediane Nachüberwachungszeit (Follow- up Zeit) nach Abschluss der Studie.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
n	5	113	117	235
Mittelwert ± SD	65 ± 44,7	57,5 ± 37,8	57,4 ± 39,1	57,6 ± 38,4
Median	37,4	56,4	50,3	50,3
Quartilen	30,9 – 107,7	22,5 - 94	19,5 – 97,8	22,1 – 96,8
Bereich	29,6 – 119,6	0,1 - 121	3 – 121,2	0,1 – 121,2

Tabelle 17: Follow- up Zeit in Monaten

Die mediane Nachüberwachungszeit ist 50,3 Monate (56,4 Monate im Therapiearm und 50,3 Monate im Kontrollarm). Aufgrund frühzeitiger Abbrüche infolge von Toxizitäten wurde das Ziel, 4 Therapiekurse durchzuführen, nicht bei allen, aber bei über 90% (94% im Therapiearm sowie 91% im Kontrollarm) der Patientinnen erreicht.

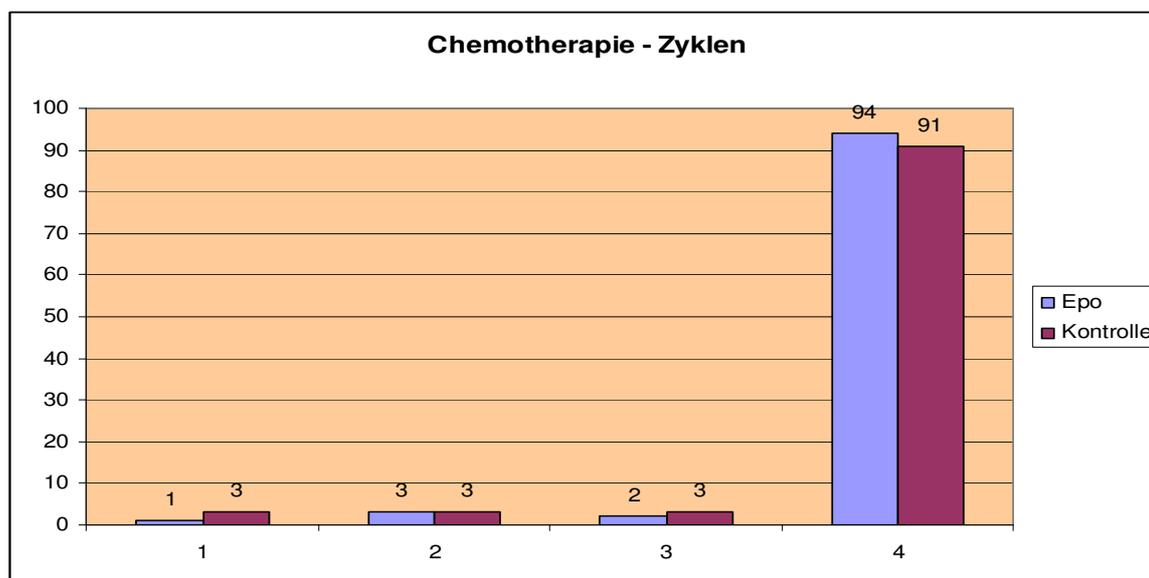


Abbildung 12: Verteilung der Anzahl der durchgeführten Zyklen

Die adjuvante Chemotherapie begann im Mittel 26 Tagen nach der Operation. Sie umfasste 4 Zyklen Carboplatin (AUC 4) Tag 1 und Ifosfamid 1,6 g/ m<sup>2</sup> Tag 1-3, die nach jeweils einem Intervall von 21

Tagen durchgeführt wurden. Die Patientinnen im Arm B1 erhielten 3x pro Woche zusätzlich zur Chemotherapie 10.000 IE Erythropoetin- alfa mit dem Ziel, den Hämoglobinwert auf 13 g/dl zu erhöhen.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der durchgeführten Chemotherapie- Zyklen. Insgesamt haben 236 Patientinnen 4 Zyklen der Chemotherapie (CT) abgeschlossen, d. h. 94% im Therapiearm Radiochemo- Therapie (CRT plus Epoetin- alfa) sowie 91% im Kontrollarm Radiochemo- Therapie (CRT minus Epoetin- alfa).

	<b>Seq. CRT + EPO</b>	<b>Seq. CRT</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	117	119	236
<b>1. Zyklus</b>	1 (1%)	3 (3%)	4 (2%)
<b>2. Zyklus</b>	4 (3%)	4 (3%)	8 (3%)
<b>3. Zyklus</b>	2 (2%)	4 (3%)	6 (3%)
<b>4. Zyklus</b>	110 (94%)	108 (91%)	218 (92%)

*Tabelle 18: Verteilung der Anzahl der durchgeführten Zyklen*

Die Tabelle 19 zeigt die Dauer der Chemotherapie bei Durchführung aller vier Zyklen in Tagen. Die Zeitspanne demnach betrug im Therapiearm (CRT plus Epoetin- alfa) 79-118 Tage und im Kontrollarm (CRT minus Epoetin- alfa) 80 bis 127 Tage. Wurden alle 4 Zyklen durchgeführt, so betrug die Therapiesamtzeit im Mittel 86,8 Tage.

	<b>Seq. CRT + EPO</b>	<b>Seq. CRT</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	109	108	217
<b>Mittelwert± SD</b>	87,5 ± 7,7	86,1 ± 5,8	86,8 ± 6,9
<b>Median</b>	83	84	83
<b>Quartilen</b>	83 - 90	83 - 90	83 - 90
<b>Bereich</b>	79 - 118	80 - 127	79 - 127

*Tabelle 19: Dauer der Chemotherapie bei Durchführung aller 4 Zyklen in Tagen*

Die folgende Tabelle 20 zeigt die Zeit zwischen erfolgter Operation und Beginn der Chemotherapie, die im Mittel 29 Tage beträgt.

	<b>Seq. CRT + EPO</b>	<b>Seq. CRT</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	117	119	236
<b>Mittelwert± SD</b>	28,9 ± 14,5	28,3 ± 15,9	28,6 ± 15,2
<b>Median</b>	26	26	26
<b>Quartilen</b>	19 - 35	20,5 - 32	20 - 33,2
<b>Bereich</b>	13- 110	12 - 161	12 - 161

*Tabelle 20: Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie (Tagen)*

Abbildung 13 zeigt die möglichen Ursachen des Therapieabbruchs. Ein Therapieabbruch aufgrund von hämatologischer Toxizität war im Therapiearm mit 60% bedeutend häufiger als im Kontrollarm mit 22%. Fälle nicht- hämatologischer Toxizität traten im Kontrollarm in 22%, jedoch im Vergleich im Behandlungsarm gar nicht auf.

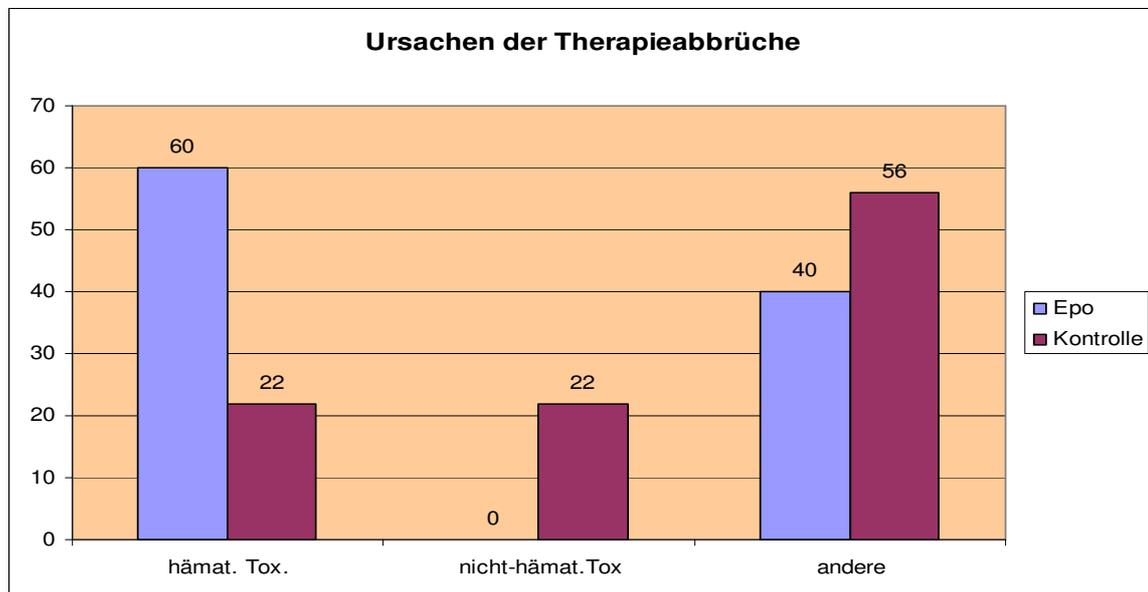


Abbildung 13: Verteilung der Ursachen der Therapieabbrüche

Bei 14 Patientinnen musste die Therapie wegen der Toxizität vorzeitig abgebrochen werden. 5 Patientinnen zeigten hämatologische Toxizität, 2 nicht- hämatologische Toxizität. 7 Patientinnen zeigten andere Ursachen für den Therapieabbruch: Drei Patientinnen wünschten einen Therapieabbruch, bei einer Patientin wurde eine zerebrale Metastasierung diagnostiziert, eine Patientin hatte eine febrile Neutropenie, eine Patientin erlitt eine ausgeprägte Depression, bei einer Patientin konnte die Ursache nicht ermittelt werden.

	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	9	14
<b>Hämatologische Toxizität</b>	3 (60%)	2 (22%)	5 (36%)
<b>Nicht- hämatologische Toxizität</b>	-	2 (22%)	2 (14%)
<b>Andere</b>	2 (40%)	5 (56%)	7 (50%)

Tabelle 21: Verteilung der Ursachen des Therapieabbruchs

Die Konzentration für Carboplatin lag im Mittel bei AUC 4. Es finden sich geringfügige Abweichungen von der Standarddosierung im Zyklusverlauf.

EPO- Gruppe						Kontroll- Gruppe				
Zyklen	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
<b>n</b>	117	114	111	109	451	120	116	111	108	455
<b>Mittelwert ± SD</b>	4 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0	4 ± 0,1	4 ± 0,2	4 ± 0,1	4 ± 0,2	4 ± 0,1	4 ± 0,1
<b>Median</b>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Quartilen</b>	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4
<b>Bereich</b>	4 - 5	4 - 5	4 - 4	3 - 5	4 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5

Tabelle 22: Dosierung von Carboplatin in AUC

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Total
<b>n</b>	117	114	111	110	452
<b>Mittelwert ± SD</b>	4 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0,1	4 ± 0,1
<b>Median</b>	4	4	4	4	4
<b>Quartilen</b>	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4
<b>Bereich</b>	4 - 5	4 - 5	3 - 4	4 - 4	3 - 5

Tabelle 23: Abweichung von Standard Carboplatin Dosis [AUC] - Therapiearm

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Total
<b>n</b>	119	116	111	108	454
<b>Mittelwert ± SD</b>	4 ± 0,2	4 ± 0,1	4 ± 0,2	4 ± 0,1	4 ± 0,1
<b>Median</b>	4	4	4	4	4
<b>Quartilen</b>	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4	4 - 4
<b>Bereich</b>	4 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5	3,2 - 5

Tabelle 24: Abweichung von Standard Carboplatin Dosis [AUC] - Kontrollarm

Die Dosierung von Ifosfamid lag bei 1,6 g/m<sup>2</sup>.

EPO- Gruppe						Kontroll- Gruppe				
Zyklus	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
<b>n</b>	117	114	111	109	451	120	116	111	108	455
<b>Mittelwert ± SD</b>	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1					
<b>Median</b>	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
<b>Quartilen</b>	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6					
<b>Bereich</b>	1,1 – 1,7	0,5 – 1,6	1,1 – 1,6	1,3 – 1,6	0,5 – 1,7	1,1 – 1,6	1,3 – 1,6	1,1 – 1,6	0,5 – 1,6	0,5 – 1,6

Tabelle 25: Dosierung von Ifosfamid in g/m<sup>2</sup>

Die Abweichungen von Ifosfamid von der Standarddosierung sind vernachlässigbar.

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Total
<b>n</b>	117	114	111	110	452
<b>Mittelwert ± SD</b>	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
<b>Median</b>	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
<b>Quartilen</b>	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6
<b>Bereich</b>	1,1 – 1,7	0,5 – 1,6	1,1 – 1,6	1,3 – 1,6	0,5 – 1,7

Tabelle 26: Abweichung von Standard Ifosfamid- Dosis in g/m<sup>2</sup>- Therapiearm

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Total
<b>n</b>	119	116	111	108	454
<b>Mittelwert ± SD</b>	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
<b>Median</b>	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
<b>Quartilen</b>	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6	1,6 – 1,6
<b>Bereich</b>	1,1 – 1,6	1,3 – 1,6	1,1 – 1,6	0,5 – 1,6	0,5 – 1,6

Tabelle 27: Abweichung von Standard Ifosfamid- Dosis in g/m<sup>2</sup>- Kontrollarm

Erythropoetin- alfa wurde mit Beginn der Chemotherapie verabreicht.

	Seq. CRT + EPO
<b>n</b>	98
<b>Mittelwert ± SD</b>	0,7 ± 7,9
<b>Median</b>	0
<b>Quartilen</b>	( -1 ) - 1
<b>Bereich</b>	( -35 ) - 24

Tabelle 28: Zeit zwischen Beginn der EPO- Gabe in Tagen und Beginn der Chemotherapie

Dosis- Anpassungen von Erythropoetin- alfa waren in 108 Fällen notwendig.

	Seq. CRT + EPO
<b>n</b>	108
<b>3 x 10 000 IU wöchentlich</b>	45 (42%)
<b>Dosis- Veränderungen</b>	63 (58%)

Tabelle 29: Dosierung von Epoetin- alfa in IU

42% der Patientinnen erhielten ERYPO® 3x 10000 IU wöchentlich ohne Veränderungen der Dosierung. Bei 58% der Patientinnen wurde die Standarddosierung während des gesamten Behandlungszeitraums verändert verabreicht.

Gründe für Dosisanpassung	Seq. CRT + EPO
<b>n</b>	63
<b>Keine Daten</b>	2 (3%)
<b>Erhöhung ( unzureichender Hb- Wert)</b>	3 (5%)
<b>Erniedrigung ( Hb- Wert &gt; 13 g/dl )</b>	9 (15%)
<b>Beendigung ( Hb – Wert &gt; 14 g/ dl )</b>	35 (57%)
<b>Erhöhung / Erniedrigung</b>	1 (2%)
<b>Keine EPO- Applikation oder Dosisreduzierung</b>	13
<b>durch Protokoll- Verletzung</b>	4 (6%)
<b>Patient nicht konform</b>	3 (5%)
<b>Ausreichender Hb- Wert</b>	4 (6%)
<b>Andere Komplikationen (Thrombose)</b>	1 (2%)
<b>Unbekannt</b>	1 (2%)

*Tabelle 30: Gründe für Dosisanpassung von Epoetin- alfa*

Die Epoetin- alfa- Dosis wurde bei 9 Patientinnen (15%) bei einem ermittelten Hämoglobin- Wert  $\geq 13$  g/dl und bei 35 Patientinnen (57%) bei einem Hämoglobin- Wert  $\geq 14$  g/dl reduziert. Eine Unterbrechung der Epoetin- Gabe aufgrund eines zu hohen Hämoglobin- Wertes größer 14 g/dl war mit 57% der häufigste Grund. Ein zu niedriger Hämoglobin- Wert war mit 5% der seltenste Grund.

Die folgende Tabelle zeigt die Komedikation/ Supportive Therapie von Cell- Growth- Stimulations Factor (C- GSF, Filgastim®) und von Antibiotika. Insgesamt war in 32 % der Patientinnen eine C- GSF - Applikation indiziert, im Erythropoetin- Arm war eine Komedikation in 34%, im Kontroll- Arm dagegen zu 30% indiziert.

Intravenöse (i. v.) Antibiotika- Gaben waren sowohl im Erythropoetin- Arm als auch im Kontroll- Arm zu je 12% indiziert.

	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	117	119	236
<b>C- GSF Applikation</b>	40 (34%)	36 (30%)	76 (32%)
<b>Antibiotika-Applikation ( i. v.)</b>	14 (12%)	14 (12%)	28 (12%)

*Tabelle 31: Komedikation/ Supportive Therapie von C- GSF und Antibiotika*

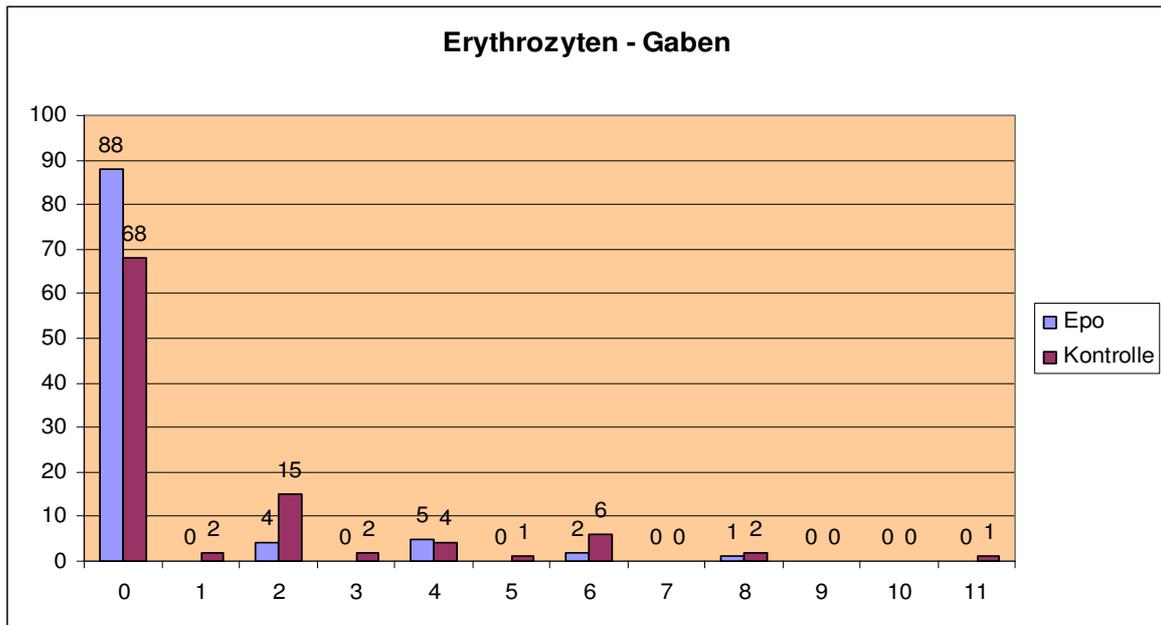


Abbildung 14: Häufigkeit/ Zyklen der notwendigen Transfusionszyklen

183 Patientinnen (79%) wurden im Rahmen der Therapie keine Erythrozyten transfundiert, 88% im Therapiearm sowie 68% im Kontrollarm. 21 Patientinnen (9%) erhielten zwei Erythrozyten- Konzentrate, 4% im Therapiearm, 15% im Kontrollarm. 11 (5%) Patientinnen erhielten vier Erythrozyten- Konzentrate, 5% im Therapiearm, 4% im Kontrollarm.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	112	117	233
<b>0</b>	4 (100%)	99 (88%)	80 (68%)	183 (79%)
<b>1</b>	-	-	2 (2%)	2 (1%)
<b>2</b>	-	4 (4%)	17 (15%)	21 (9%)
<b>3</b>	-	-	2 (2%)	2 (1%)
<b>4</b>	-	6 (5%)	5 (4%)	11 (5%)
<b>5</b>	-	-	1 (1%)	1 (0%)
<b>6</b>	-	2 (2%)	7 (6%)	9 (4%)
<b>8</b>	-	1 (1%)	2 (2%)	3 (1%)
<b>11</b>	-	-	1 (1%)	1 (0%)

Tabelle 32: Erythrozyten- Transfusion

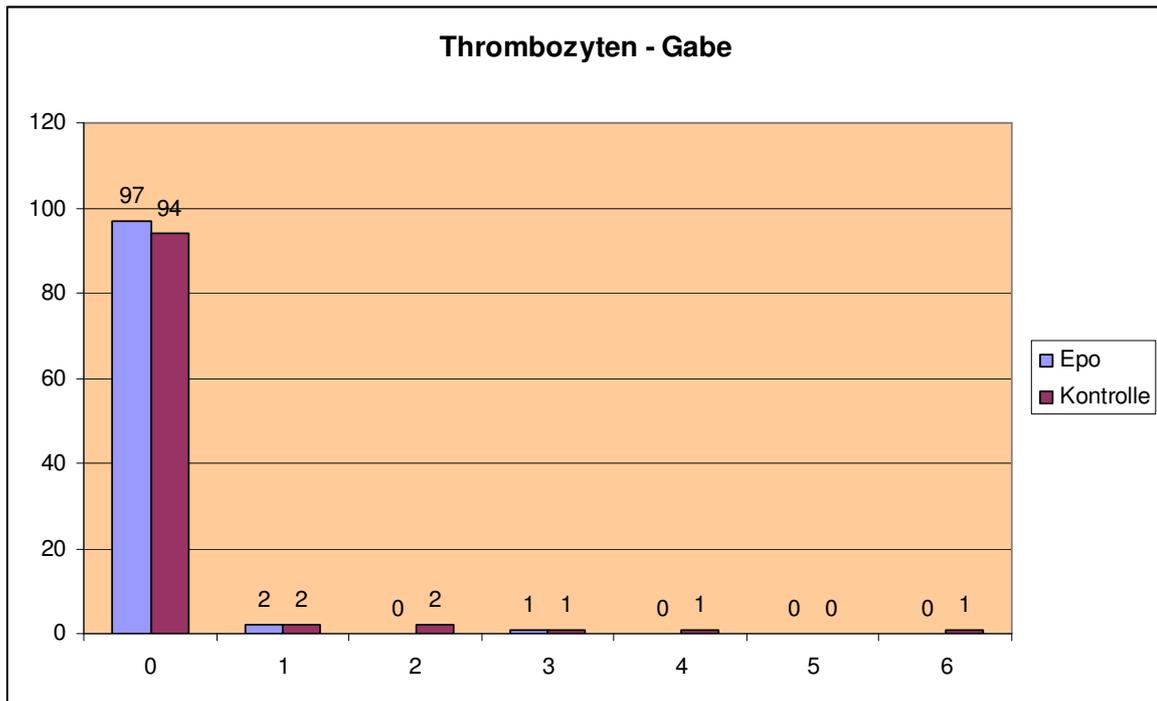


Abbildung 15: Zyklen der Thrombozyten- Gaben

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	112	117	233
<b>0</b>	4 (100%)	109 (97%)	110 (94%)	223 (96%)
<b>1</b>	-	2 (2%)	2 (2%)	4 (2%)
<b>2</b>	-	-	2 (2%)	2 (1%)
<b>3</b>	-	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
<b>4</b>	-	-	1 (1%)	1 (0%)
<b>6</b>	-	-	1 (1%)	1 (0%)

Tabelle 33: Transfusion von Thrombozyten

223 Patientinnen (96%) wurden keine Thrombozyten- Konserven transfundiert, 97% im Therapiearm sowie 94% im Kontrollarm. 4 (2%) der Patientinnen erhielten eine Thrombozytenkonserve.

Bei 18 Patientinnen musste eine Dosisreduktion infolge von Toxizitäten vorgenommen werden, bei 12 Patientinnen im Therapiearm und 6 im Kontrollarm. Die Dosisreduktion war im Kontrollarm insbesondere aufgrund von nicht- hämatologischer Toxizität deutlich erhöht (50% gegenüber 17%).

Im Therapiearm musste die Anpassung bei 8 Patientinnen aufgrund anderer, nicht weiter spezifizierter Toxizitäten erfolgen.

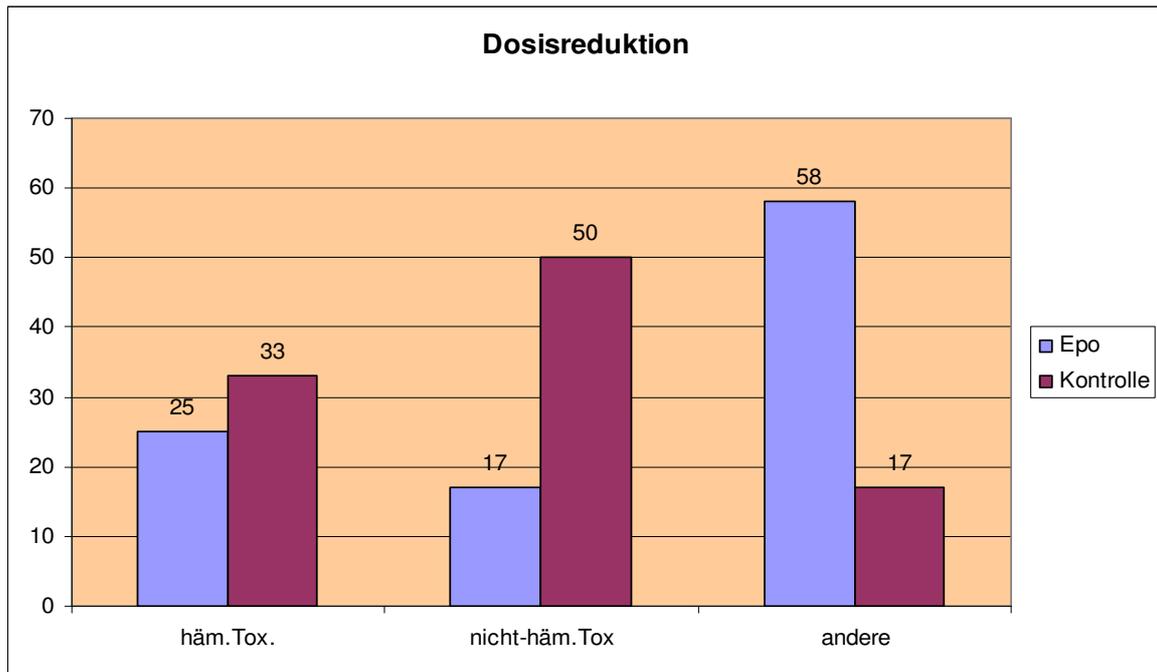


Abbildung 16: Gründe für Dosisreduktion der Chemotherapie

	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	12	6	18
<b>Hämatologische Toxizität</b>	3 (25%)	2 (33%)	5 (28%)
<b>Nichthämatologische Toxizität</b>	2 (17%)	3 (50%)	5 (28%)
<b>Andere</b>	7 (58%)	1 (17%)	8 (44%)

Tabelle 34: Gründe für Dosisreduktion der Chemotherapie

In 80 Fällen traten Verzögerungen der Therapie ein, 41 Fälle im Therapiearm versus 39 Fälle im Kontrollarm.

Folgende Gründe sind anzugeben: Im Kontrollarm war die hämatologische Toxizität der häufigste Grund mit 51% (20 Fälle) gegenüber 32% (13 Fälle) im Therapiearm. Die Verzögerungsrate lag im Therapiearm niedriger.

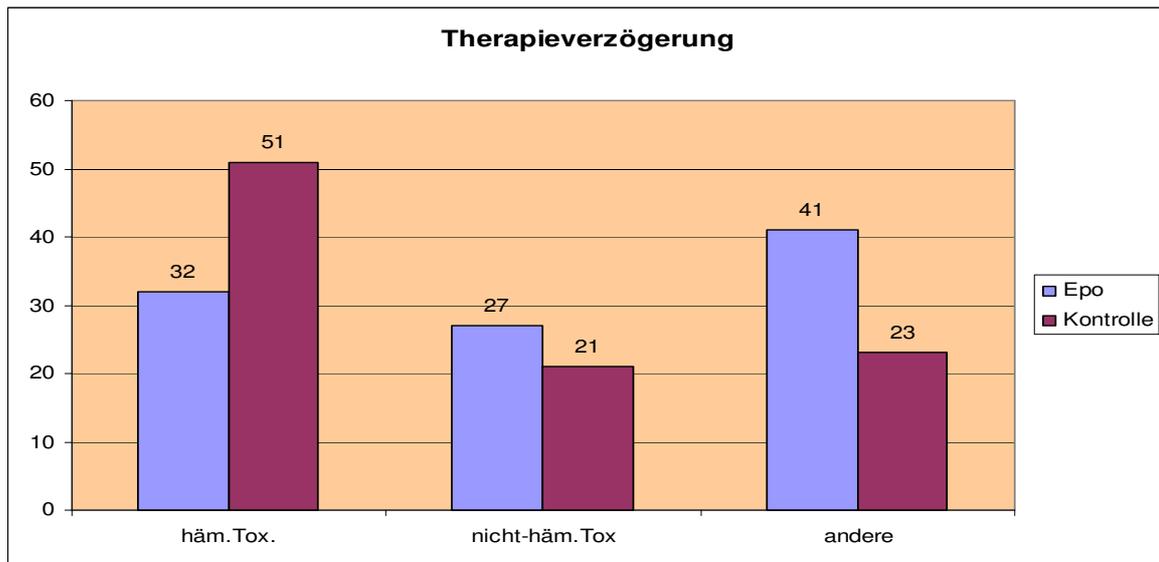


Abbildung 17: Therapieverzögerungen

	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	41	39	80
<b>Hämatologische Toxizität</b>	13 (32%)	20 (51%)	33 (41%)
<b>Nichthämatologische Toxizität</b>	11 (27%)	8 (21%)	19 (24%)
<b>Andere</b>	17 (41%)	9 (23%)	26 (24%)

Tabelle 35: Therapieverzögerungen

Die mittlere Zeit zwischen der Operation des Zervixkarzinoms und dem Beginn der Radiotherapie lag annähernd gleich bei 120 Tage im Therapiearm und 119 Tage im Kontrollarm. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 42 Tage (gerechnet vom ersten Bestrahlungstag bis zum Therapie- Ende).

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	95	102	201
<b>Mittelwert ± SD</b>	55,8 ± 13,9	123,3 ± 24,5	123,5 ± 28,6	122,1 ± 28
<b>Median</b>	55	120	119	119
<b>Quartilen</b>	46,2 -64,5	109,5 - 136	109 -132,2	109 -135
<b>Bereich</b>	41 - 72	41 - 191	57 - 294	41 - 294

Tabelle 36: Zeit zwischen der OP und Beginn der RT in Tagen

86% der Patientinnen erhielten die geplante Radiotherapie- Dosis. In der Therapiegruppe mit 85%, in der Kontrollgruppe 88%.

Die folgende Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf der Therapie in den beiden Gruppen. Der Bereich lag bei beiden Gruppen zwischen 11 und 63 bzw. 61 Tagen, mit einem Mittelwert von 41,8 Tagen.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	95	102	201
<b>Mittelwert ± SD</b>	55,2 ± 28	41,8 ± 6,6	41,8 ± 6,4	42,1 ± 7,5
<b>Median</b>	43	42	42	42
<b>Quartilen</b>	39,5 -58,8	39,5 - 44	38 -45	39 -45
<b>Bereich</b>	38 - 97	11 - 63	11 - 61	11 - 97

Tabelle 37: Dauer der Radiotherapie in Tagen

Bei R1- Resektion erfolgte zusätzlich eine Bestrahlung mit Extern- Beam mit Boost von 10 Gy als Afterloading oder low- dose- rate- Brachytherapie mit 2x5 Gy. Bei 24 Patientinnen (12%) musste eine Afterloading- Therapie durchgeführt werden, bei 15 Patientinnen (16%) im Erythropoetin- Arm und 9 Patientinnen (9%) im Kontrollarm.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>N</b>	4	95	102	201
<b>Afterloading- Therapie</b>	-	15 (16%)	9 (9%)	24 (12%)

Tabelle 38: Afterloading- Therapie

### 5.1 Rezidiv- freies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS)

In der folgenden Abbildung wird die Rezidivrate nach einer mittleren Zeit von 102,6 Wochen nach Abschluss der Therapie (Nachbeobachtungszeit) gezeigt. In der Therapiegruppe war von Beginn an ein höherer Anteil ohne Rezidive, der Unterschied steigt im Verlauf der Zeit an: gegenüber 25% in der Kontrollgruppe hatten nach 102,6 Wochen nur 17% der Patientinnen in der Therapiegruppe Rezidive, in erster Linie lokale Rezidive sowie paraaortale Lymphknotenbefall.

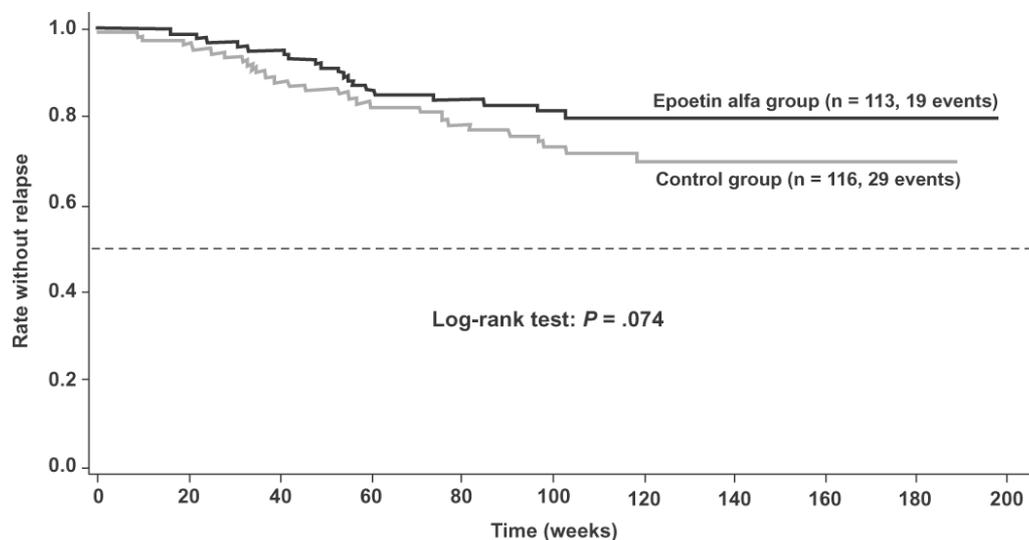


Abbildung 18: Rate der Rezidiv-Freiheit in Relation der Zeit nach Ablauf der Therapie

Das DFS war in der Therapiegruppe mit 90% nach 1 Jahr 81% nach 2 Jahren sowie 78% nach 5 Jahren dagegen in der Kontrollgruppe nach 1,2 und 5 Jahren 85%, 72% und 70%. Der Einfluss von Erythropoetin auf die Rezidivrate ist in diesen Ergebnissen knapp nicht signifikant (P=0,074).

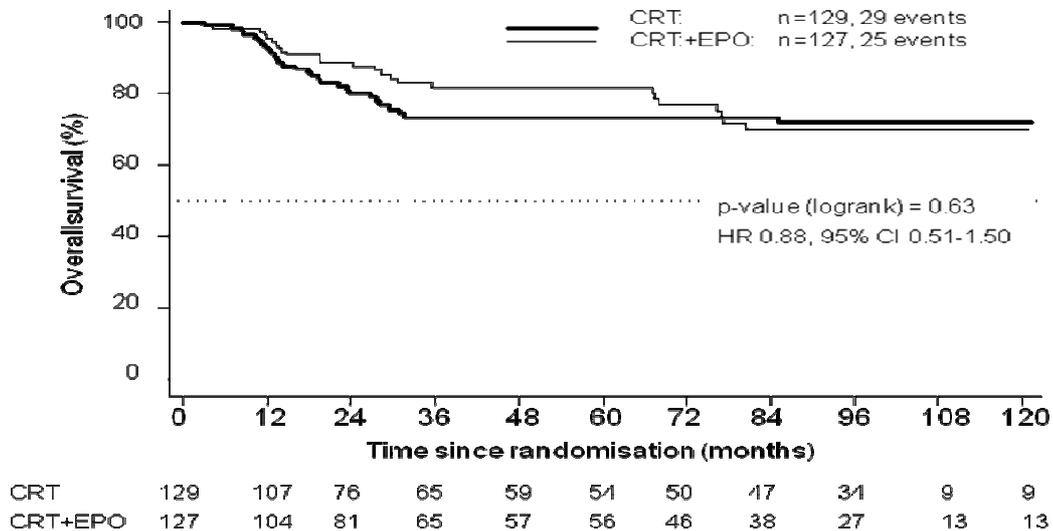


Abbildung 19: Gesamtüberleben

Die folgende Abbildung 20 und die Tabelle 39 zeigen die Rezidivraten nach Abschluss der Therapie. Die Patientinnen im Therapiearm waren zu 80% rezidivfrei im Vergleich zu 70% im Kontrollarm, nach im Mittel 102,6 Wochen. Die Rezidivrate betrug im Vergleich 20% im Therapiearm versus 30% im Kontrollarm.

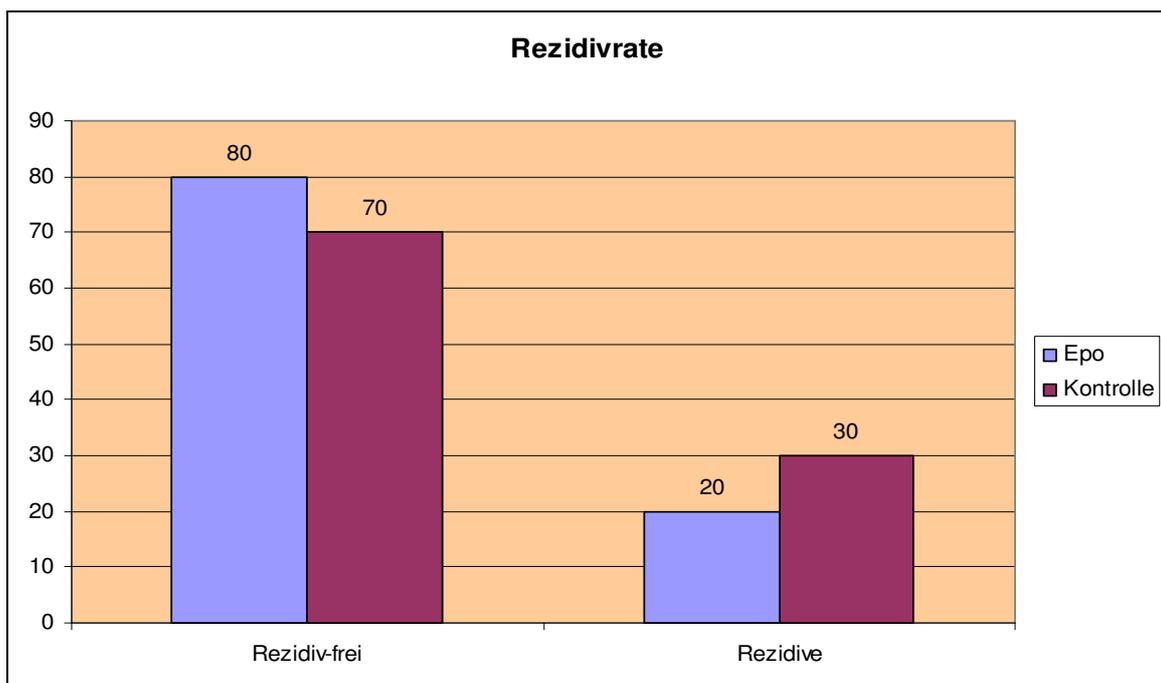


Abbildung 20: Rezidivrate nach Abschluss der Therapie

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	5	113	117	235
<b>Rezidiv frei</b>	4 (80%)	90 (80%)	82 (70%)	176 (75%)
<b>Rezidiv</b>	1 (20%)	23 (20%)	35 (30%)	59 (25%)

Tabelle 39: Rezidivrate nach Abschluss der Therapie

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Rezidiv- Orte nach Abschluss der Therapie. Insgesamt traten 59 Rezidive auf. Auffallend ist die hohe Verteilung als Lokalrezidive mit jeweils 43% in beiden Armen. Jeweils 5% traten die Rezidive in der Lunge und der Leber in beiden Armen auf. Die paraaortalen Lymphknoten sind in 8% der Fälle befallen, im Therapiearm mehr als im Kontrollarm. In 15% der Fälle können aufgrund fehlender Daten keine Angaben gemacht werden.

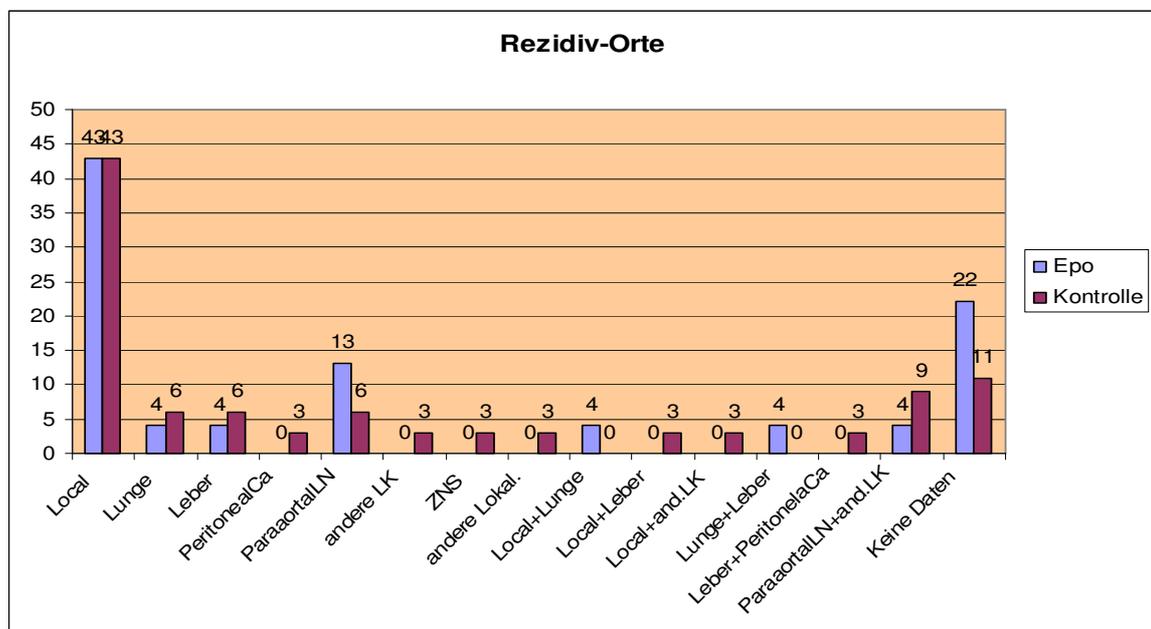


Abbildung 21: Rezidiv- Orte nach Abschluss der Therapie

Im Therapiearm traten mehr lokale Rezidive auf, während im Kontrollarm auch andere Rezidive zu finden sind.

	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	1	23	35	59
Lokal	1 (100%)	10 (43%)	15 (43%)	26 (44%)
Lunge	-	1 (4%)	2 (6%)	3 (5%)
Leber	-	1 (4%)	2 (6%)	3 (5%)
Peritonealkarzinom	-	-	1 (3%)	1 (2%)

Paraaortale LK	-	3 (13%)	2 (6%)	5 (8%)
Andere LK	-	-	1 (3%)	1 (2%)
ZNS	-	-	1 (3%)	1 (2%)
Andere Lokalisation	-	-	1 (3%)	1 (2%)
Lokal + Lunge	-	1 (4%)	-	1 (2%)
Lokal + Leber	-	-	1 (3%)	1 (2%)
Lokal + andere LK	-	-	1 (3%)	1 (2%)
Lunge + Leber	-	1 (4%)	-	1 (2%)
Leber + Peritoneal Ca	-	-	1 (3%)	1 (2%)
Paraaortal LK + andere LK	-	1 (4%)	3 (9%)	4 (7%)
Keine Daten	-	5 (22%)	4 (11%)	9 (15%)

Tabelle 40: Rezidiv- Orte nach Abschluss der Therapie

55 Todesfälle mit einer maximalen Beobachtungszeit von 10 Jahren ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen EPO versus Kontrolle (log-rank P = 0,63, Medianes Overall survival nicht erreicht).

Die folgende Tabelle zeigt die univariante Analyse der Prognosefaktoren für das Rezidiv- freie- Überleben (DFS) nach der Kaplan- Meier- Schätzung. Unter den Prognosefaktoren zeigt das FIGO- Stadium (log-rank P = 0,0026), der Nodalbefall (log-rank P = 0,00011) und die Resektion des Tumors (log-rank P = 0,0066) statistisch signifikante Veränderung bezüglich des Rezidiv- freien- Überlebens.

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>FIGO- Stadium</b>			
<b>I b /II a</b>	169	2,17	0,0026
<b>II b</b>	78	(1,29 – 3,63)	

Tabelle 41: FIGO- Stadium und das DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>TNM- Stadium</b>			
<b>pN0</b>	124	2,90	0,00011
<b>pN1</b>	123	(1,65 – 5,11)	

Tabelle 42: Lymphknotenbefall und das DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>Resektion</b>			
<b>R0</b>	231	2,71	0,0066
<b>R1</b>	16	(1,28 – 5,71)	

Tabelle 43: Resektion des Tumors und das DFS

Alle anderen Parameter haben statistisch keinen Einfluss auf die DFS.

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>Alter</b>			
< 35 Jahre	56	0,97	0,92
≥ 35 Jahre	200	(0,51 – 1,83)	

Tabelle 44: Alter der Patientinnen und das DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>L1</b>			
nein	99	1,13	0,65
ja	145	(0,66 – 1,93)	

Tabelle 45: Lymphgefäßinvasion und das DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>V1</b>			
nein	188	1,27	0,42
ja	53	(0,71 – 2,30)	

Tabelle 46: Blutgefäßinvasion und DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>Grading</b>			
G1/ G2	122	1,33	0,27
G3 / G4	123	(0,79 – 2,24)	

Tabelle 47: Grading und DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>Histologie</b>			
Adenokarzinom	44	0,85	0,63
Plattenepithel Ca/ andere	203	(0,45 – 1,61)	

Tabelle 48: Histologischer Tumortyp und DFS

Parameter	n	Hazard- ratio (95% Conf. Int.)	P
<b>Hämoglobin- Wert</b>			
≥12 g/dl	114	1,15	0,61
< 12 g/dl	127	(0,68 – 1,94)	
<b>Hämoglobin- Nadir unter Chemotherapie</b>			
≥12 g/dl	26	2,26	0,16
< 12 g/dl	203	(0,71 – 7,24)	

Tabelle 49: Hämoglobinwert und DFS

## 5.2 Allgemeinzustand, Lebensqualität und Fatigue

Die folgenden Tabellen zeigen den Allgemeinzustand (Performance status) der eingeschlossenen Patientinnen in die Studie vor dem Behandlungsbeginn und die Entwicklung während der Behandlung für beide Therapiearme. Die Daten (Tabellen 50-52) zeigen die Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Patientin- Performance Index- Scala zu Beginn der Studie und im Verlauf der Therapie.

	Baseline	Begin mit RT	Nadir	Ende der RT	2 Wo nach RT	Total
n	4	3	2	3	3	15
0	1 (25%)	1 (33%)	-	-	-	2 (13%)
1	2 (50%)	2 (67%)	2 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (80%)
2	1 (25%)	-	-	-	-	1 (7%)
3	-	-	-	-	-	-

Tabelle 50: Performance status: RT

ECOG/WHO Perf.- Index	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	115	109	110	104	90
0	57 (50%)	44 (40%)	39 (35%)	38 (37%)	32 (36%)
1	55 (48%)	60 (55%)	62 (56%)	54 (52%)	46 (51%)
2	3 (3%)	5 (5%)	8 (7%)	11 (11%)	10 (11%)
3	-	-	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)
	Begin RT	Nadir	Ende RT	2 Wo nach RT	Total
n	72	63	70	52	785
0	31 (43%)	23 (37%)	25 (36%)	25 (48%)	314 (40%)
1	35 (49%)	32 (51%)	33 (47%)	23 (44%)	400 (51%)
2	6 (8%)	6 (10%)	9 (13%)	4 (8%)	62 (8%)
3	-	2 (3%)	3 (4%)	-	9 (1%)

Tabelle 51: Performance status: Seq. CRT+EPO

ECOG / WHO Perf.- Index	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	117	109	110	107	92
0	52 (44%)	40 (37%)	42 (38%)	39 (36%)	33 (36%)
1	58 (50%)	62 (57%)	58 (53%)	58 (54%)	49 (53%)
2	7 (6%)	6 (6%)	9 (8%)	9 (8%)	10 (11%)
3	-	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	-

	Begin RT	Nadir	Ende RT	2 Wo nach RT	Total
n	60	53	58	53	759
0	19 (32%)	22 (41%)	19 (33%)	20 (38%)	285 (38%)
1	33 (55%)	25 (47%)	33 (57%)	29 (55%)	402 (53%)
2	7 (12%)	6 (11%)	6 (10%)	4 (8%)	68 (9%)
3	1 (2%)	-	-	-	4 (1%)

*Tabelle 52: Performance status: Seq. CRT*

Es zeigt sich eine Verschiebung der prozentualen Verteilung in Richtung schlechte Performance Indices während der Chemotherapie. Zu Beginn der Strahlentherapie haben die Patientinnen der Therapiegruppe (plus Erythropoetin) eine deutlich bessere Performance als in der Kontrollgruppe (minus Erythropoetin).

	Baseline	Nach RT	2 Wo nach RT	3 Monate	6 Monate
n	4	3	1	1	1
Mittelwert+SD	56,2-18,5	44,4-12,7	16,7±NaN	41,7±NaN	50,0±NaN
Median	50,0	41,7	16,7	41,7	50,0
Quartilen	47,9-58,3	37,5-50,0	16,7-16,7	41,7-41,7	50,0-50,0
Bereich	41,7-83,3	33,3-58,3	16,7-16,7	41,7-41,7	50,0-50,0

*Tabelle 53: Global Health Status/Quality of Life: RT*

	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	49	68	65	56	40
Mittelwert+SD	63,8±21,7	61,3±20,3	60,8±21	61,0±20,5	57,1±20,4
Median	58,3	66,7	66,7	58,3	62,5
Quartilen	50,0-83,3	47,9-77,1	50,0-75,0	47,9-83,3	41,7-66,7
Bereich	25-100	16,7-100	0-100	16,7-100	16,7-100
	Nach RT	2 Wo später RT	3 Monate	6 Monate	
n	26	14	22	27	
Mittelwert+SD	59,9±19,6	62,5±25,1	68,2±21	66,0±22,5	
Median	66,7	66,7	70,8	66,7	
Quartilen	50,0-72,9	50,0-83,3	66,7-83,3	54,2-83,3	
Bereich	16,7-91,7	8,3-100	16,7-100	16,7-100	

*Tabelle 54: Global Health Status/Quality of Life: seq. CRT*

	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	35	50	50	46	26
Mittelwert+SD	62,9±18,1	63,5±17,6	68,8±19,0	68,3±18,3	63,8± 23,3
Median	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7
Quartilen	50,0-70,8	50,0-72,9	60,7-83,3	52,1-83,3	50,0-83,3
Bereich	16,7-100	33,3-100	16,7-100	16,7-100	0-100
	Nach RT	2 Wo später RT	3 Monate	6 Monate	
n	23	17	19	22	
Mittelwert+SD	68,1±18,6	66,7±24,8	70,6±19,7	67,4±25,3	
Median	66,7	66,7	66,7	75	
Quartilen	58,3-83,3	58,3-83,3	66,7-83,3	50,0-83,3	
Bereich	16,7-100	16,7-100	25,0-100	16,7-100	

Tabelle 55: Global Health Status/ Quality of Life: seq. CRT+Epo

Der Vergleich der globalen Lebensqualität während der Chemotherapie zwischen den beiden Armen ergibt einen etwas günstigeren Verlauf für die Therapiegruppe mit Erythropoetin. Der Medianwert liegt bei 66,7, während der Wert in der QoL - Scala für die Kontrollgruppe während der Chemotherapie Zyklen 3 und 4 etwas abfällt. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Fatigue ist zu definieren als die Müdigkeit im Sinne einer sehr starken körperlichen und seelischen Erschöpfung, die sich trotz Ruhe und Schlaf nicht bessert. Es kommt zu keiner Erholung des subjektiven Wohlbefindens. Es existiert eine internationale Definition für das subjektive Wohlbefinden und die objektive Belastbarkeit.

Zur Erfassung der therapiebedingten Anämie- Symptomatik wurde der FACT- AN (Functional Assessment of Cancer Therapy- Anemia) Fragebogen bei Aufnahme in die Studie und zu jedem Therapiezyklus, sowie nach der Radiotherapie und in der Nachbeobachtungszeit verwendet. Der FACT- AN Fragebogen bezieht sich auf die Erfassung einer Anämie bedingte Müdigkeit (Fatigue). 7 weitere Fragen beziehen sich auf die sonstige Anämie- Symptomatik. Aus den Angaben der Patientinnen ergab sich der Gesamtscore durch Aufsummierung der Einzelscores, womit sich ein Minimalwert Null und ein Maximalwert von 52 für Fatigue ergibt.

	Baseline	Nach RT	3 Monate	6 Monate
n	2	1	1	1
Mittelwert+ SD	8,5±6,4	16±NaN	12±NaN	3±NaN
Median	8,5	16	12	3
Quartilen	6,2-10,8	16-16	12-12	3-3
Bereich	4-13	16-16	12-12	3-3

Tabelle 56: Fatigue: RT Patienten

	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	37	53	49	45	30
Mittelwert+ SD	12±10,4	14,3±9,5	12,9±10,2	12,7±9,7	15±11,8
Median	9	13	10	11	13
Quartilen	5-16	8-18	6-18	5-19	7,5-20
Bereich	0-37	0-40	0-52	0-36	0-43
	Nach RT	2 Wo später RT	3 Monate	6 Monate	
n	18	12	17	21	
Mittelwert+ SD	18,8±11	12,8±12	11,5±11,6	10,6±11	
Median	18	9	8	6	
Quartilen	10,2-28,8	4-16,5	3-14	4-11	
Bereich	4-37	2-39	0-43	0-33	

Tabelle 57: Fatigue.- Seq. CRT

	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4
n	30	44	39	40	24
Mittelwert+ SD	14,2±10,3	13,4±8,4	11,3±9,4	11,8±9,2	12,5±11,7
Median	10,5	12	9	8	8,5
Quartilen	7,2-20	8-19	3,5-16,5	5,8-15,2	4-17
Bereich	0-39	0-37	1-39	0-35	1-51
	Nach RT	2 Wo später RT	3 Monate	6 Monate	
n	19	12	18	20	
Mittelwert+ SD	12,1±9,9	15,6±12	10,9±10,7	8±6,5	
Median	8	12	9	7	
Quartilen	5,5-15,5	4-25,5	2,5-12	3-11	
Bereich	2-39	0-36	0-39	0-26	

Tabelle 58: Fatigue- CRT + EPO

Beim Verlauf der Mediane zeigt der Vergleich für die Fatigue- Symptomatik einen deutlichen Vorteil für die Patientinnen im Therapiearm (plus Erythropoetin).

Während der Fatigue Score für die Patientinnen im Kontrollarm (minus Erythropoetin) bis zum Ende des vierten Chemotherapiezyklus eine eher ansteigende Tendenz zeigt, steigt der Score für die Patientinnen des Therapiearms mit Erythropoetin zum Ende des ersten Therapiezyklus zwar an, fällt aber bereits nach dem zweiten Zyklus noch unter den Aufnahme- Score ab.

### 5.3 Hämoglobinwerte

Die Auswertung der Hämoglobinwerte zeigt eine deutliche Beeinflussung durch den Therapieplan: Im Behandlungsplan steigen die Werte bereits bis zum zweiten Zyklus deutlich über einen Hämoglobinwert von 12 g/dl an, während sie im Kontrollarm auf  $\leq 12$  g/dl absinken.

Im Verlauf der Therapie sinken die Hämoglobin- Werte im Kontrollarm weiter bis auf unter 11 g/dl, während sie sich in der Therapiegruppe auf einen Hämoglobin- Wert über 12 g/dl einpendeln.

Es lässt sich eine Tendenz zur Stabilisierung des Hämoglobin- Wertes unter Erythropoetin- Therapie erkennen.

Am Ende der Chemo- Therapie legen die Werte bei 12,6 g/dl für den Therapiearm (plus Erythropoetin) und bei 10,9 g/dl für den Kontrollarm (minus Erythropoetin).

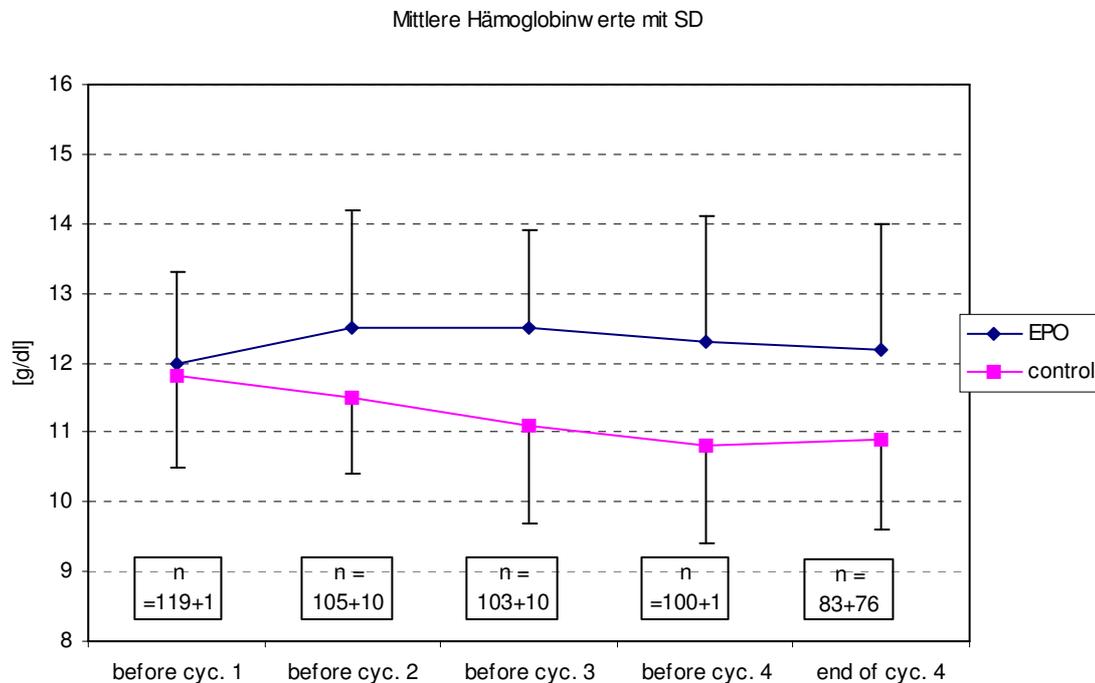


Abbildung 22: Mittlere Hämoglobinwerte in g/dl

	Vor Zyklus 1	Vor Zyklus 2	Vor Zyklus 3	Vor Zyklus 4	Ende Zyklus 4
<b>n</b>	119	105	103	100	83
<b>Mittelwert ± SD</b>	12 ± 1,3	12,5 ± 1,7	12,5 ± 1,4	12,3 ± 1,8	12,2 ± 1,8
<b>Median</b>	12	12,7	12,6	12,6	12,6
<b>Quartilen</b>	11,4 – 12,7	11,3 – 13,6	11,6 – 13,6	11,0 – 13,4	11,1 – 13,4

<b>Bereich</b>	8,4- 16,7	6,6 – 17,3	9,3 – 15,4	7,8 – 16,5	7,6 – 16,1
	<b>Vor RT</b>	<b>Nadir</b>	<b>Ende der RT</b>	<b>2 Wo nach RT</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	66	61	64	44	745
<b>Mittelwert ± SD</b>	12,5 ± 1,6	12,4 ± 1,6	12,9 ± 1,6	13,1 ± 1,5	12,4 ± 1,6
<b>Median</b>	12,4	12,3	13,2	13,3	12,6
<b>Quartilen</b>	11,4 – 13,2	11,4 – 13,2	12,4 13,9	12 - 14	11,4 – 13,5
<b>Bereich</b>	8,5 – 17,2	7,7 – 16,1	7,0 – 16,4	9,6 – 15,8	6,6 – 17,3

*Tabelle 59: Hämoglobin- Werte in g/dl: seq. CRT + EPO (Therapiearm)*

	<b>Vor Zyklus 1</b>	<b>Vor Zyklus 2</b>	<b>Vor Zyklus 3</b>	<b>Vor Zyklus 4</b>	<b>Ende Zyklus 4</b>
<b>n</b>	122	107	105	105	75
<b>Mittelwert ± SD</b>	11,8 ± 1,2	11,4 ± 1,1	11,1 ± 1,4	10,8 ± 1,4	10,9 ± 1,3
<b>Median</b>	11,7	11,4	11,2	10,8	10,9
<b>Quartilen</b>	10,9 – 12,6	10,7 – 12,2	10,1 – 11,9	10,2 – 11,8	10,2 – 11,6
<b>Bereich</b>	9- 15,9	8,9 - 14	6,9 – 16,1	5,5 – 13,8	7,6 – 13,4
	<b>Vor RT</b>	<b>Nadir</b>	<b>Ende der RT</b>	<b>2 Wo nach RT</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	59	52	56	43	724
<b>Mittelwert ± SD</b>	10,1 ± 1,3	11,0 ± 1,6	12,1 ± 1,3	12,4 ± 1,3	11,3 ± 1,4
<b>Median</b>	10,9	11	12,1	12,5	11,3
<b>Quartilen</b>	10,9 – 11,3	10,0– 12,1	11,3 – 13,0	11,8– 13,2	10,5 – 12,2
<b>Bereich</b>	7,4- 13,6	7,4- 14,3	8,3- 15,0	8,1- 14,8	5,5- 16,1

*Tabelle 60: Hämoglobin- Werte in g/dl: seq. CRT (Kontrollarm)*

## 5.4 Toxizität

### 5.4.1 Hämatologische Toxizität

Es wurden 838 Therapiezyklen dokumentiert. In der folgenden Abbildung lässt sich eine Veränderung bezüglich der Toxizitätsgrade nach NCI- CTC darstellen:

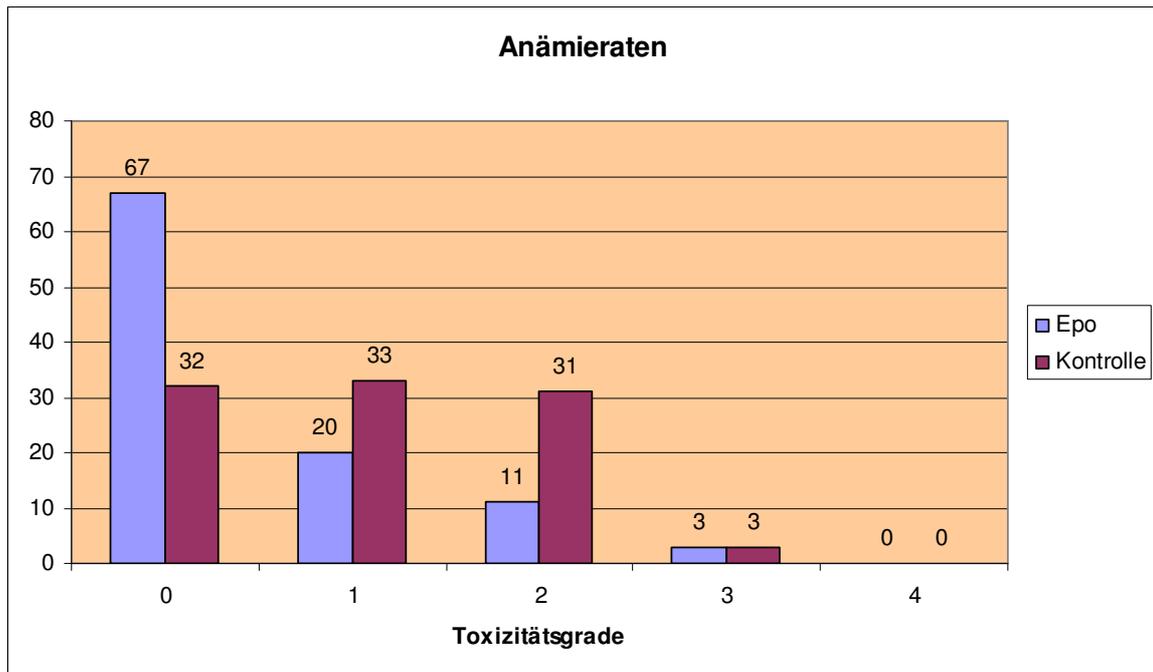


Abbildung 23: Anämieraten in % und Toxizitätsgrade

Der Hauptteil der Patientinnen beider Gruppen wies den Toxizitäts- Grad 0 in Bezug auf die Anämie auf, wobei der Toxizitätsanteil in der Therapiegruppe noch deutlich geringer war (32% gesamt). Grad 1 und 2 sind im Therapiearm deutlich geringer als in der Kontrollgruppe (20% gegenüber 33% bzw. 11% gegenüber 31%). Grad 4- Toxizität wies keine Patientin auf.

NCI – CTC- Grad	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	416	422	838
<b>0</b>	227 (67%)	137 (32%)	414 (49%)
<b>1</b>	82 (29%)	139 (33%)	221 (26%)
<b>2</b>	44 (11%)	131 (31%)	175 (21%)
<b>3</b>	11 (3%)	13 (3%)	24 (3%)
<b>4</b>	2 (0%)	2 (0%)	4 (0%)

Tabelle 61: Anämieraten und Toxizitätsgrade:

*Hb >11 g/d =Grad 0; 10-11 g/d l =Grad 1; 8,0-9,9 g/dl = Grad 2; 6,5-7,9 =Grad 3; <6,5 =Grad 4*

Die folgende Abbildung zeigt die Anämieraten und Toxizitätsgrade pro Patientin. Auffällig ist der geringere Anteil an Anämie- Grad 2 und 3 im Therapiearm. Grad 2 tritt im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger als im Therapiearm auf (46% gegenüber 21%, P = 0,0001).

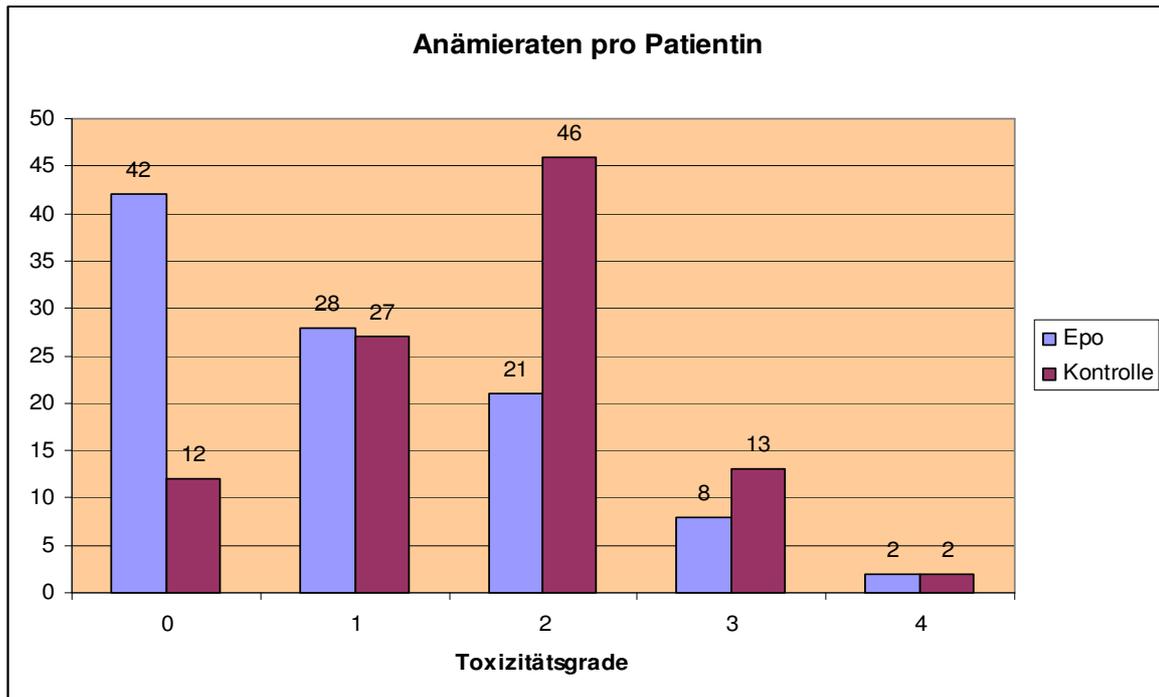


Abbildung 24: Anämieraten in % pro Patientin

Im Vergleich bezogen auf das Maximum pro Patientin betrachtet zeigt sich in der Abbildung 19 ein deutlich höherer Anteil an Gesamtoxizität im Kontrollarm.

NCI – CTC- Grad	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	112	117	233
<b>0</b>	3 (75%)	47 (42%)	14 (12%)	64 (27%)
<b>1</b>	1 (25%)	31 (28%)	32 (27%)	64 (27%)
<b>2</b>	-	23 (21%)	54 (46%)	77 (33%)
<b>3</b>	-	9 (8%)	15 (13%)	24 (10%)
<b>4</b>	-	2 (2%)	2 (2%)	4 (2%)

Tabelle 62: Anämieraten pro Patientin, Anämieraten und Toxizitätsgrade:

*Hb >11 g/d =Grad; 10-11 g/dll =Grad 1; 8,0-9,9 g/dl = Grad 2; 6,5-7,9 =Grad 3; <6,5 =Grad 4*

Die Leukopenie- Daten wurden über alle Zyklen ausgewertet. Bezogen auf die NCI- CTC- Gradeinteilung, zeigen sie keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen und liegen bis zu Grad 3 annähernd gleich bei maximal 25% für Grad 2 und maximal 25% Grad 3 im Kontrollarm, bei 25 % Grad 2 und 24 % Grad 3 im Therapiearm.

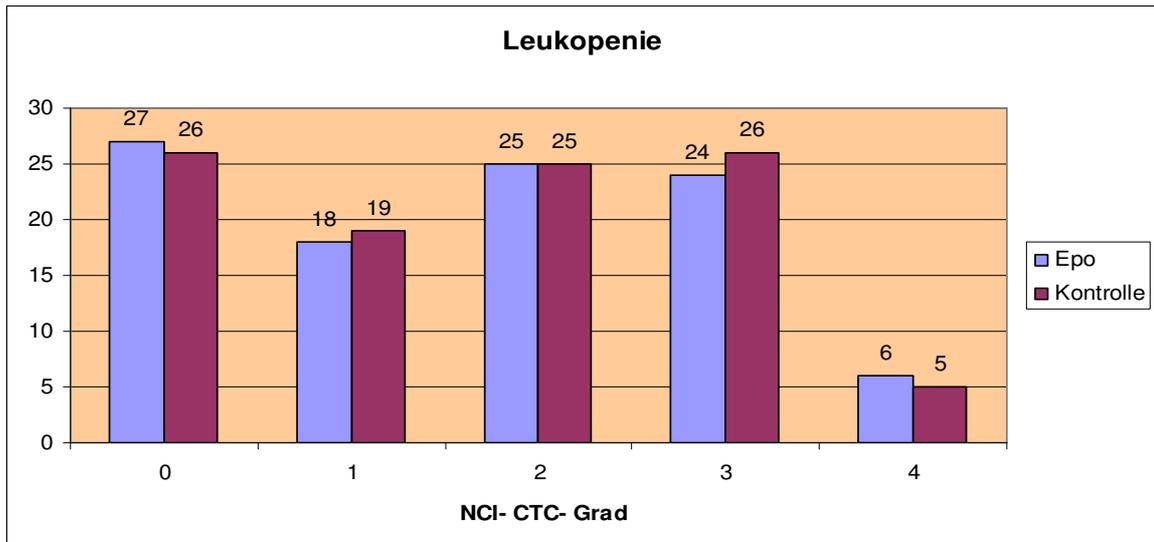


Abbildung 25: Leukopenie- Daten

NCI- CTC- Grad	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	415	422	837
<b>0</b>	112 (27%)	108 (26%)	220 (26%)
<b>1</b>	74 (18%)	80 (19%)	154 (18%)
<b>2</b>	103 (25%)	106 (25%)	209 (25%)
<b>3</b>	101 (24%)	106 (25%)	207 (25%)
<b>4</b>	25 (6%)	22 (5%)	47 (6%)

Tabelle 63: Leukopenie- Daten

NCI- CTC- Grad	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	112	117	233
<b>0</b>	2 (50%)	5 (4%)	12 (10%)	19 (8%)
<b>1</b>	1 (25%)	13 (12%)	11 (9%)	25 (11%)
<b>2</b>	-	32 (29%)	36 (31%)	68 (29%)
<b>3</b>	1 (25%)	47 (42%)	43 (37%)	91 (39%)
<b>4</b>	-	15 (13%)	15 (13%)	30 (13%)

Tabelle 64: Leukopenie- Daten pro Patientin

Bei den Neutropenie- Daten findet sich im Vergleich der Behandlungsstrategien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Werte in der Kontrollgruppe mit 15% Grad 2 und 21% Grad 3 liegen höher als in der Therapiegruppe mit 9% Grad 2 sowie 19% Grad 3, bei Grad 4 ist der Wert in der Erythropoetin- Gruppe leicht höher mit 17% gegenüber 10% in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist nicht signifikant.

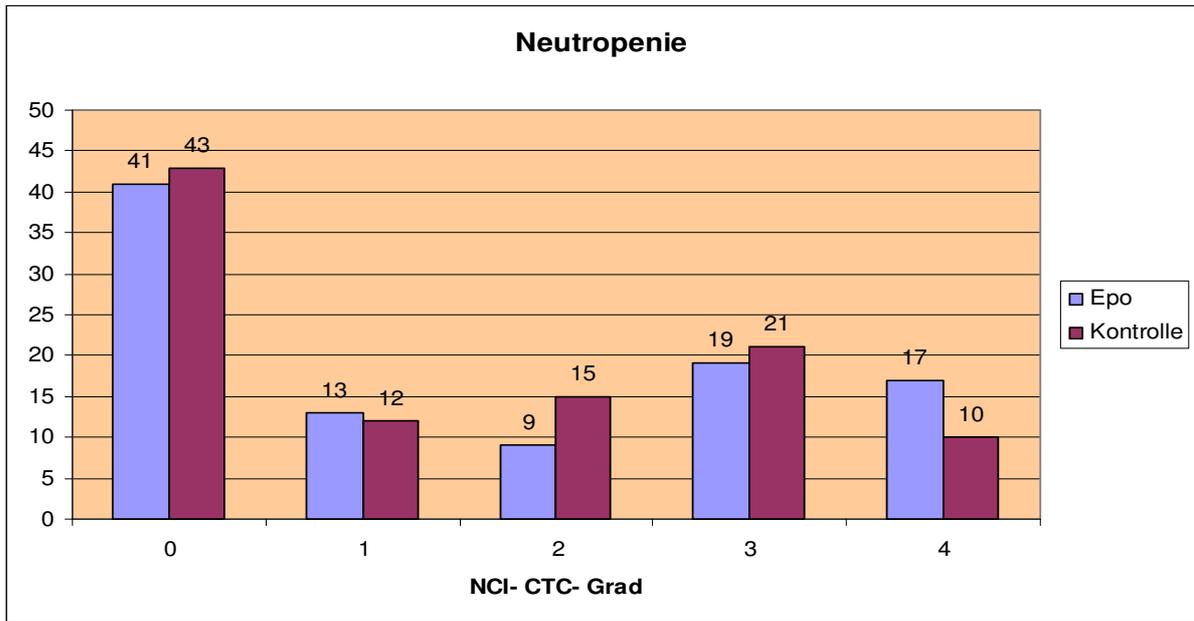


Abbildung 26: Neutropenie- Daten

NCI- CTC- Grad	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	214	237	451
<b>0</b>	88 (41%)	101 (43%)	189 (42%)
<b>1</b>	28 (13%)	28 (12%)	56 (12%)
<b>2</b>	20 (9%)	35 (15%)	55 (12%)
<b>3</b>	41 (19%)	49 (21%)	90 (20%)
<b>4</b>	37 (17%)	24 (10%)	61 (14%)

Tabelle 65: Neutropenie- Daten

NCI- CTC- Grad	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	3	73	85	161
<b>0</b>	2 (67%)	21 (29%)	20 (24%)	43 (27%)
<b>1</b>	-	10 (14%)	11 (13%)	21 (13%)
<b>2</b>	1 (33%)	6 (8%)	12 (14%)	19 (12%)
<b>3</b>	-	16 (22%)	26 (31%)	42 (26%)
<b>4</b>	-	20 (27%)	16 (19%)	36 (22%)

Tabelle 66: Neutropenie- Daten pro Patientin

Die folgende Abbildung und Tabellen zeigen die Auswertungen der Thrombopenie- Daten. Ebenso wurde hier kein Unterschied in den Behandlungsarmen gefunden. Hier war der Bedarf noch geringer (19% zu 25%).

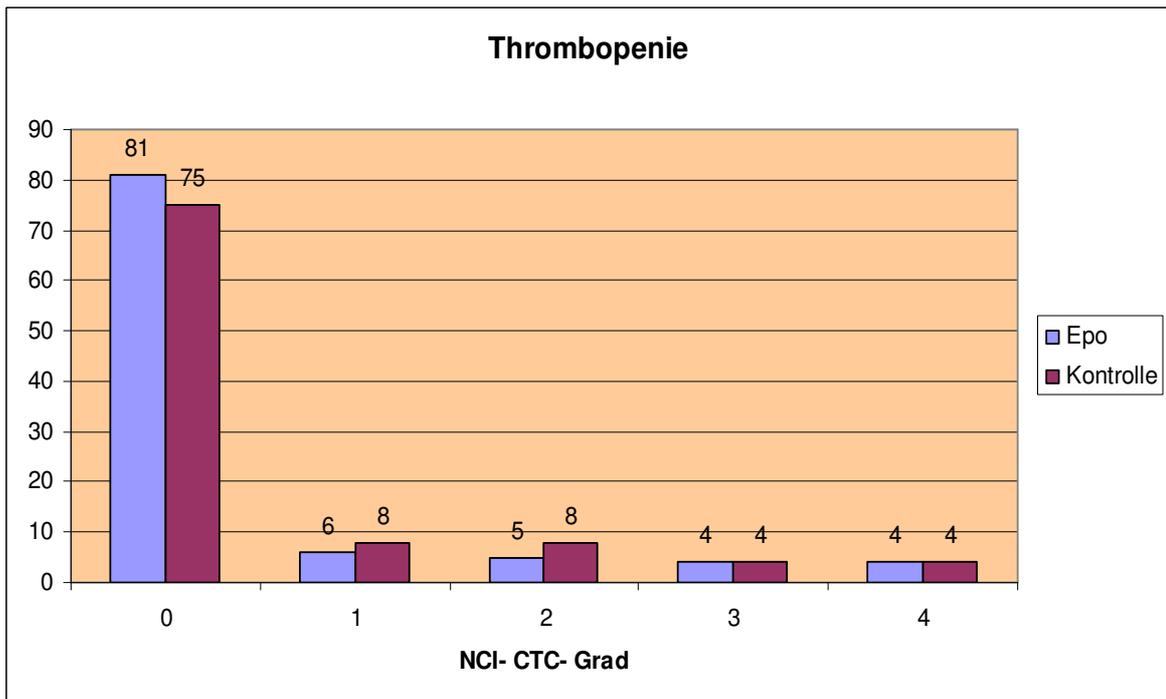


Abbildung 27: Thrombopenie- Daten

NCI- CTC- Grad	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	414	423	837
<b>0</b>	337 (81%)	319 (75%)	656 (78%)
<b>1</b>	25 (6%)	32 (8%)	57 (7%)
<b>2</b>	20 (5%)	35 (8%)	55 (7%)
<b>3</b>	16 (4%)	18 (4%)	34 (4%)
<b>4</b>	16 (4%)	19 (4%)	35 (4%)

Tabelle 67: Thrombopenie- Daten

NCI- CTC- Grad	RT	Seq. CRT + EPO	Seq. CRT	Total
<b>n</b>	4	112	117	233
<b>0</b>	4 (100%)	70 (62%)	69 (59%)	143 (61%)
<b>1</b>	-	16 (14%)	14 (12%)	30 (13%)
<b>2</b>	-	9 (8%)	16 (14%)	25 (11%)
<b>3</b>	-	7 (6%)	6 (5%)	13 (6%)
<b>4</b>	-	10 (9%)	12 (10%)	22 (9%)

Tabelle 68: Thrombopenie- Daten pro Patientin

Die folgenden zwei Abbildungen stellen die Ergebnisse der hämatologischen Toxizität gegenüber. Hier wird der Unterschied in den Anämieraten besonders deutlich. Betrachtet man die Ergebnisse nicht für alle

Zyklen, sondern bezogen auf das Patientenkollektiv, so wird der Unterschied in den Anämieraten besonders deutlich. Diese Unterschiede sind in der Kontrollgruppe besonders in Grad 2 stark erhöht. Die Leukopenie- Werte sind im Erythropoetin- Arm leicht und nicht signifikant höher als im Kontrollarm. Thrombopenie- und Neutropenie- Werte sind annähernd gleich in beiden Gruppen.

Grad 4 der Neutropenien ist in der Therapiegruppe etwas mehr vertreten, wogegen Grad 3 mehr in der Kontrollgruppe auftritt.

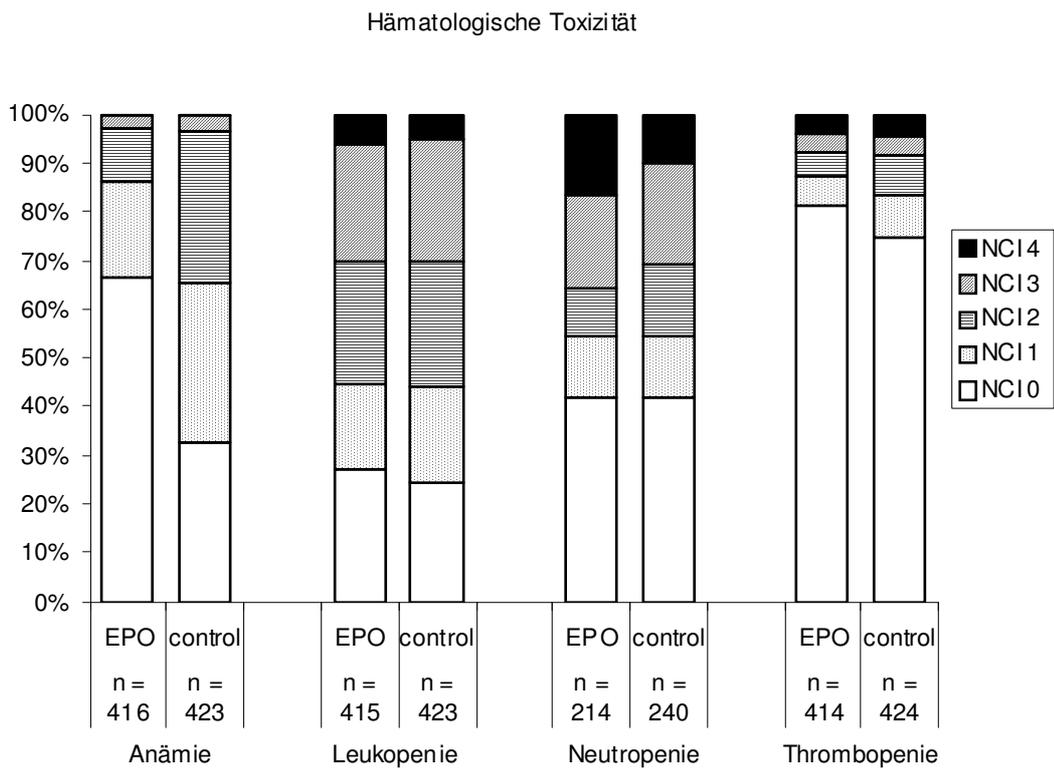


Abbildung 28: Hämatologische Toxizität, gesamt

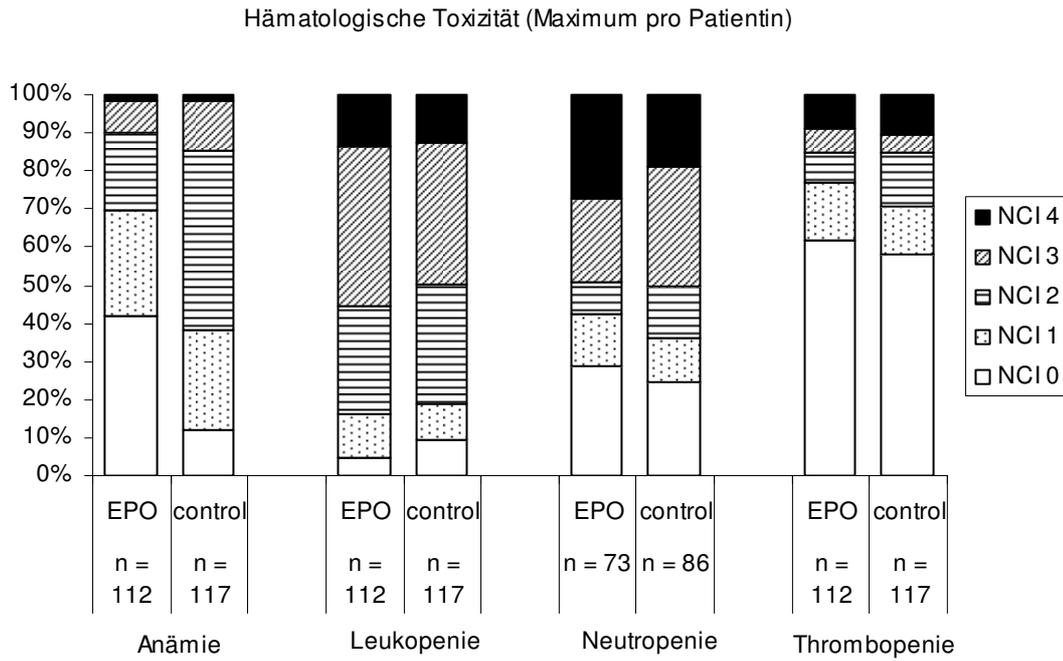


Abbildung 29: Hämatologische Toxizität pro Patientin

### 5.4.2 Nicht- hämatologische Toxizität

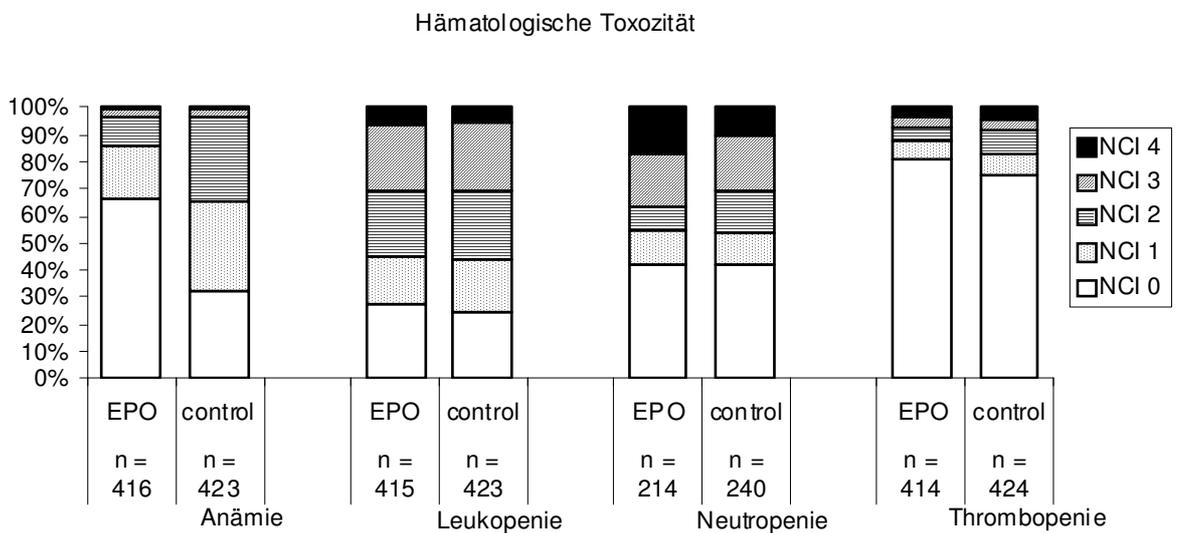


Abbildung 30: Nicht- hämatologische Toxizität, gesamt

Seq. CRT + EPO							Seq. CRT					
NCI- Grad	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
<b>Toxizität</b>												
<b>Übelkeit</b>	422	190 (45%)	195 (46%)	36 (9%)	1 (0%)	-	436	226 (52%)	169 (39%)	37 (8%)	4 (1%)	-
<b>Erbrechen</b>	422	326 (77%)	69 (16%)	27 (6%)	-	-	436	355 (81%)	59 (14%)	19 (4%)	3 (1%)	-
<b>Durchfall</b>	420	393 (94%)	17 (4%)	9 (2%)	-	1	437	417 (95%)	13 (3%)	7 (2%)	-	-
<b>Stomatitis</b>	421	386 (92%)	29 (7%)	6 (1%)	-	-	437	412 (94%)	24 (5%)	1 (0%)	-	-
<b>Sensorium</b>	420	382 (91%)	34 (8%)	4 (1%)	-	-	437	406 (93%)	24 (5%)	5 (1%)	2 (0%)	-
<b>Schmerzen</b>	420	324 (77%)	85 (20%)	10 (2%)	1 (0%)	-	437	360 (82%)	56 (13%)	20 (5%)	1 (0%)	-
<b>Bewusstsein</b>	420	397 (95%)	17 (4%)	4 (1%)	2 (0%)	-	435	410 (94%)	21 (5%)	1 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
<b>Fieber</b>	422	389 (92%)	16 (4%)	17 (4%)	-	-	437	417 (95%)	9 (2%)	10 (2%)	1 (0%)	-
<b>Infektion</b>	422	370 (88%)	23 (5%)	17 (4%)	11 (3%)	1 (0%)	437	404 (92%)	8 (2%)	17 (4%)	8 (2%)	-
<b>Haut</b>	419	390 (93%)	28 (7%)	1 (0%)	-	-	437	426 (97%)	10 (2%)	-	1 (1%)	-
<b>Alopezie</b>	416	44 (11%)	83 (20%)	289 (69%)	-	-	437	60 (14%)	95 (22%)	282 (65%)	-	-

Tabelle 69: Nicht- hämatologische Toxizität nach NCI- Grad

Vergleicht man in den folgenden zwei Abbildungen Therapie- und Kontrollarm, so finden sich keine signifikanten Unterschiede.

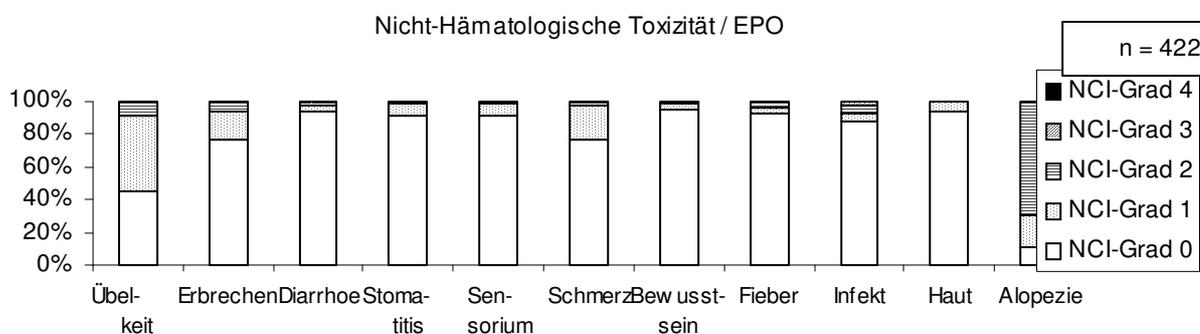


Abbildung 31: Nicht- hämatologische Toxizität, Therapiearm

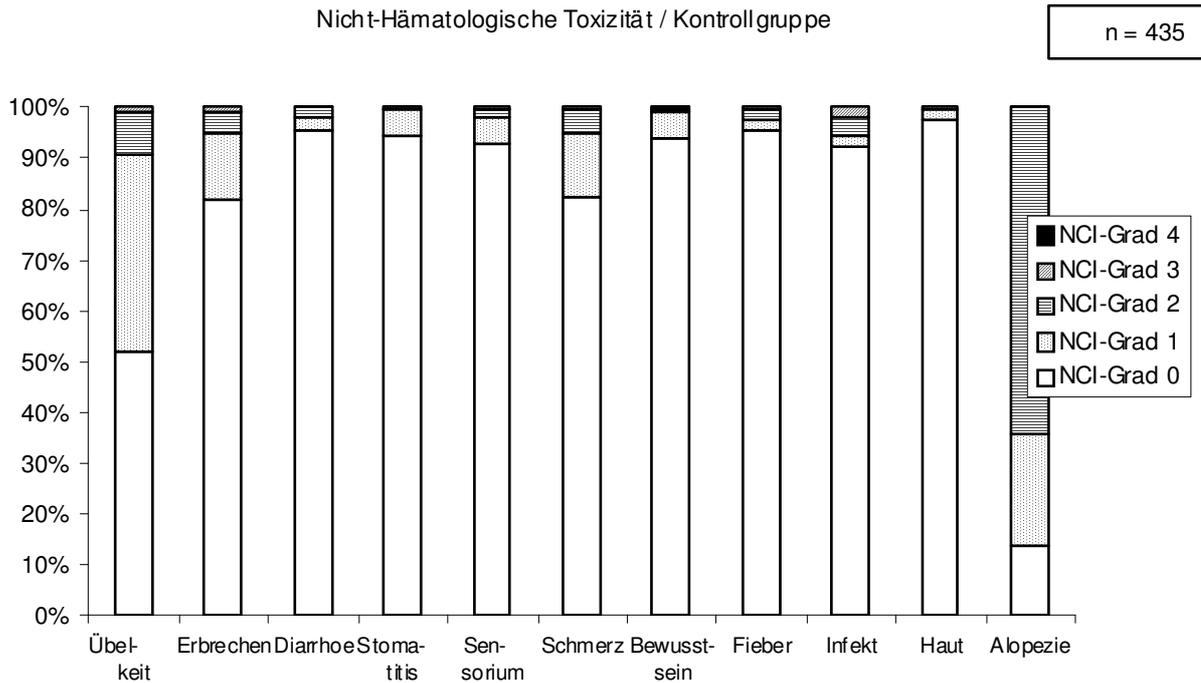


Abbildung 32: Nicht-hämatologische Toxizität, Kontrollarm

Diese Ergebnisse finden sich auch bei der Auswertung in Bezug auf das Maximum pro Patientin.

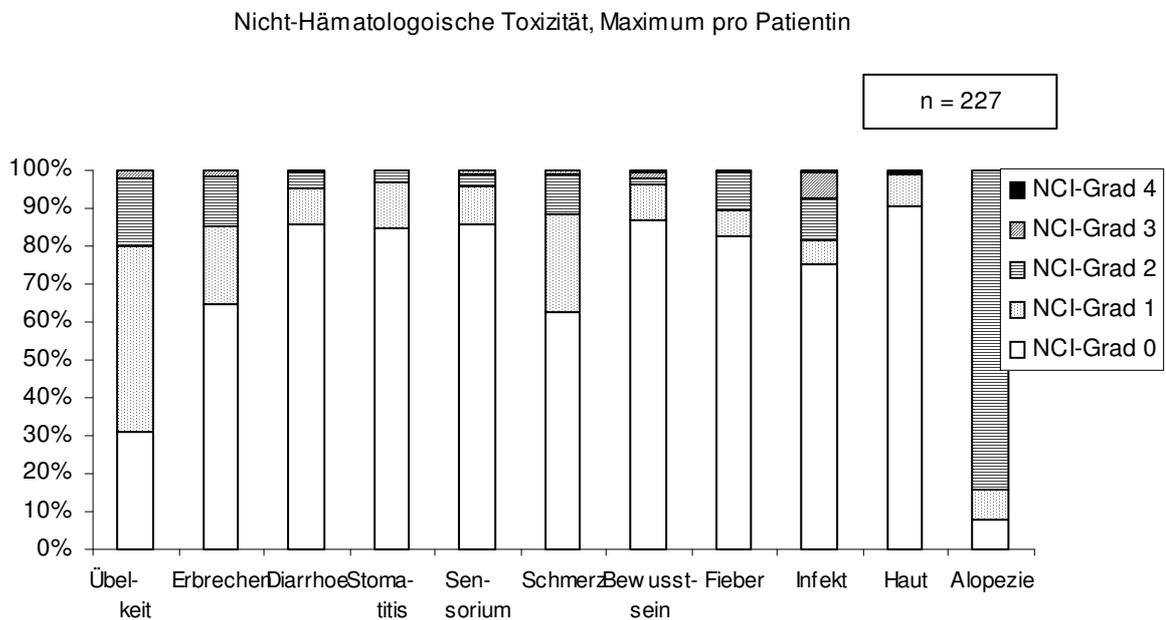


Abbildung 33: Nicht hämatologische Toxizität pro Patientin

Seq. CRT + EPO							Seq. CRT					
NCI- Grad Toxizität	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
Übelkeit	112	30 (27%)	60 (54%)	21 (19%)	1 (1%)	-	115	41 (36%)	51 (44%)	19 (17%)	4 (3%)	-
Erbrechen	112	69 (62%)	23 (21%)	20 (18%)	-	-	115	77 (67%)	24 (21%)	11 (10%)	3 (3%)	-
Durchfall	111	93 (84%)	11 (10%)	6 (5%)	--	1 (1%)	115	101 (88%)	10 (9%)	4 (3%)	-	-
Stomatitis	111	93 (84%)	12 (11%)	6 (5%)	-	-	115	98 (85%)	16 (14%)	1 (1%)	-	-
Sensorium	111	95 (86%)	13 (12%)	3 (3%)	-	-	115	99 (86%)	10 (9%)	4 (3%)	2 (2%)	-
Schmerzen	111	66 (59%)	34 (31%)	10 (9%)	1 (1%)	-	115	76 (66%)	24 (21%)	14 (12%)	1 (1%)	-
Bewusstsein	111	96 (86%)	11 (10%)	2 (2%)	2 (2%)	-	115	100 (87%)	11 (10%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)
Fieber	112	88 (79%)	11 (10%)	13 (12%)	-	-	115	99 (86%)	5 (4%)	10 (9%)	1 (1%)	-
Infektion	111	80 (72%)	10 (9%)	12 (11%)	8 (7%)	1 (1%)	115	90 (78%)	4 (4%)	13 (11%)	8 (7%)	-
Haut	111	96 (86%)	14 (13%)	1 (1%)	-	-	115	108 (94%)	6 (5%)	-	1 (1%)	-
Alopezie	111	8 (7%)	8 (7%)	95 (86%)	-	-	115	10 (9%)	10 (9%)	95 (83%)	-	-

Tabelle 70: Nicht- hämatologische Toxizität nach NCI- Grade

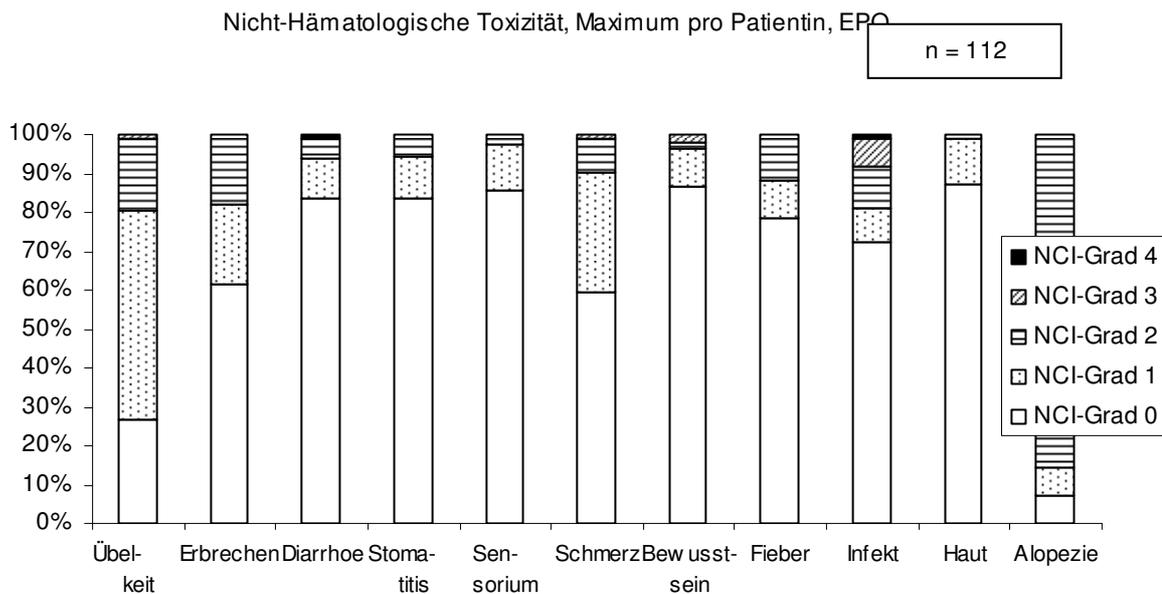


Abbildung 34: Nicht- hämatologische Toxizität pro Patientin, Therapie- Arm

Nicht-Hämatologische Toxizität, Maximum pro Patientin, Kontrolle

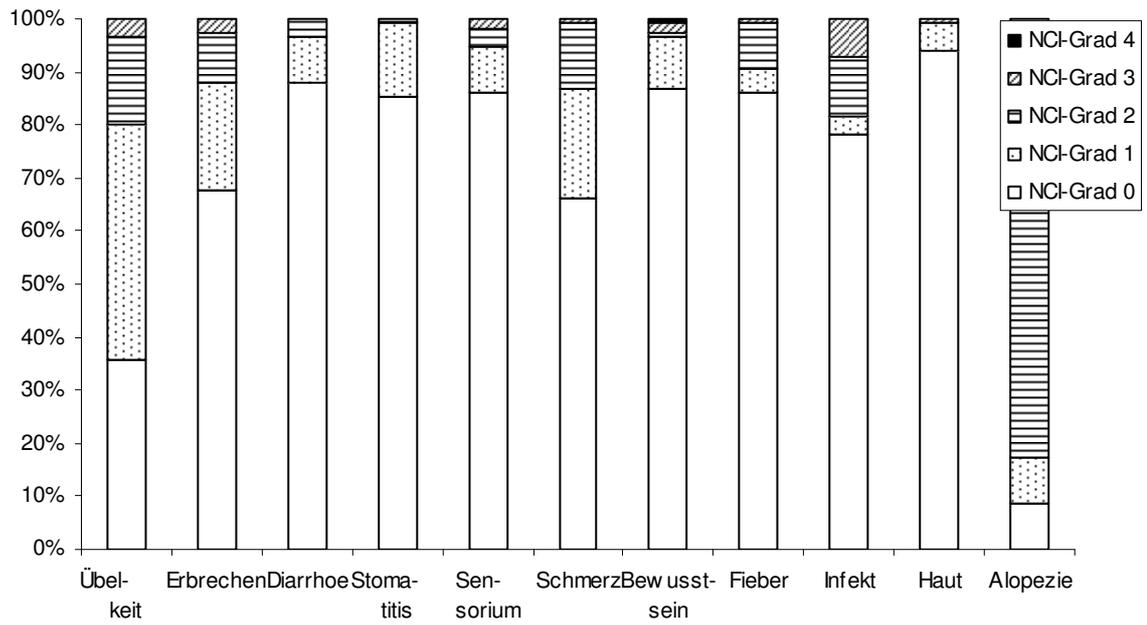


Abbildung 35: Nicht-hämatologische Toxizität pro Patientin, Kontroll-Arm

---

## 6 Diskussion

Die simultane Radio- Chemotherapie verspricht Synergien gegenüber den einzeln durchgeführten Therapien, ebenso wie eine Verkürzung der Therapiezeiten. Bisherige Studien mit simultaner Radiotherapie mit Cisplatin in der Dosierung von einmal wöchentlich oder in zwei Raten pro Therapieablauf (6 Wochen) konnten signifikante Überlebenssteigerungen zeigen. So erhöhte sich das 5- Jahres- Überleben in der Studie von Morris et al. bei 403 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom FIGO Stadium II b bis IV a (Tumorgroße mindestens 5 cm) auf 73% in der Radio- Chemotherapie - Gruppe gegenüber 58% in der Radiotherapie- Gruppe. Das Rezidiv- freie Überleben war in der Radio- Chemotherapie 67%, in der alleinigen Radiotherapie 40% [50, Morris M et al.; 1999].

In der aktuell vorgestellten Studie mit einer adjuvanten sequentiellen Radio- Chemotherapie beim high- risk Zervixkarzinom beträgt das 5- Jahres Rezidiv- freie Überleben (DFS) in der Therapiegruppe 78% in der Kontrollgruppe 70%. Ein Kritikpunkt ist die Auswahl der Patienten. 68% der Patientinnen befanden sich im FIGO Stadium I b bis II a, 32 % FIGO II b. Patientinnen mit einem Stadium II b werden außerhalb Deutschlands und nun auch in Deutschland selten operiert. Sie erhalten eine simultane Radio- Chemotherapie. Ein weiterer Kritikpunkt ist die sequentielle Radio- Chemotherapie. Für die sequentielle Therapie spricht, dass bei Peters et al. 2000 [55, Peters WA et al.; 2000] beim Cisplatin- Einsatz simultan zur Bestrahlung eine starke Erhöhung der Grad- 4- Toxizität auftrat, in dieser Studie zur sequentiellen Gaben hatten jeweils nur 2% der Patientinnen Grad- 4- Toxizitäten. Daneben gab es aber auch Ergebnisse, die keinen Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der einfachen Radiotherapie fanden [54, Pearcey RG et al.; 2000], allerdings nur bei pN0- Patientinnen.

### 6.1 Toxizitäten

Die bisherige Therapie der Wahl war die Anwendung von Cisplatin, auch in Kombination mit 5- Fluorouracil (5- FU). Haengsen und Dunst [28, Haengsen G und Dunst J; 2001] verglichen 7 randomisierte Studien miteinander. Diese Studien verglichen die Strahlentherapie allein gegenüber der Radio- Chemotherapie simultan. Diese Studien zeigten eine Verbesserung der Überlebenszeit der Radio- Chemotherapie mit Cisplatin.

Peters et al. 2000 [55, Peters WA et al.; 2000] fanden jedoch bei Cisplatin- Einsatz simultan zur Bestrahlung eine starke Erhöhung der Grad- 4- Toxizität: 29 von 122 Patientinnen hatten hämatologische Grad- 4- Toxizitäten im Anschluss an die Cisplatin- Therapie gegenüber nur 4 von 112 Fällen bei reiner Radiotherapie. In dieser vorliegenden Studie konnte die Anämierate durch die Kombination von Erythropoetin mit der Radio- Chemotherapie deutlich gesenkt werden. In der Therapiegruppe entwickelten 42% der Patientinnen keine Anämie, in der Kontrollgruppe waren es nur 12%.

Der Unterschied aller hämatologischer Grad- 2- Toxizitäten war signifikant niedriger mit 21% in der Therapiegruppe im Vergleich zu 46 % in der Kontrollgruppe. Grad- 4- Toxizitäten hatten jeweils nur 2% der Patientinnen. Dosisreduktionen mussten insgesamt bei 7% der Patientinnen durchgeführt werden.

---

Dabei war die Ursache hämatologischer Toxizität in Kontrollarm doppelt so häufig wie im Behandlungsarm. Neutropenien und Thrombopenien waren vergleichbar in beiden Gruppen. An nicht-hämatologischen Toxizitäten traten in erster Linie Übelkeit und Alopezie auf, vergleichbar in beiden Behandlungsarmen. Übelkeit manifestierte sich hauptsächlich als Grad 1, Alopezie als Grad 2. Beide Nebenwirkungen sind erfahrungsgemäß auch Begleiterscheinungen der Chemotherapie.

Diese Ergebnisse fanden sich auch in den vorhergehenden Studien anderer Arbeitsgruppen: In der Studie von Tsukuda et al. [70, Tsukuda M et al.; 1998] an 22 Personen mit Kopf- Hals- Tumoren der Stadien III oder IV erhielten die Patienten während 3 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und 5- FU Epoetin einmal wöchentlich mit 100 bis 400 IU/kg. Anämiefälle konnten mit der Dosis von 400 IU/kg vollkommen verhindert werden.

## **6.2 Hämoglobinwerte**

Bereits die Studie von Tsukuda et al. 1998 [70, Tsukuda M et al.; 1998] zur subkutanen Gabe von Epoetin während einer Chemotherapie gab Hinweise auf die Anämie- korrigierende Wirkung von Erythropoetin. Bei der höchsten Dosierung stieg der Hämoglobinwert von 10,4 g/dl auf 12,8 g/dl. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war signifikant ( $P < 0,001$ ).

Nach Untersuchungen von Glaser et al. 2001 [23, Glaser CM; 2001] bei präoperativer Zufuhr von Erythropoetin beeinflusst die Korrektur der Anämie bzw. der Hypoxie das Gesamtüberleben nach Therapie von Kopf- Hals- Tumoren signifikant. Ist die Sauerstoffversorgung gestört, wird der gesamte Organismus unterversorgt. Bereits eine kurze Anämie- Dauer wirkt sich dramatisch auf die Überlebensprognose aus [22, Girinski T et al.; 1989].

Anämieraten scheinen besonders hoch gerade bei Zervixkarzinomen zu sein [60, Schrijvers D et al.; 2003]. Wesentliche Konsequenz einer Anämie ist auch die Lebensqualität der Patienten. Crawford et al. 2002 [11] bestätigte den Zusammenhang zwischen Hämoglobin- Wert und Lebensqualität: der größte Effekt wurde bei einem Hämoglobinwert von 11 g/dl bis 12 g/dl gefunden.

In der vorliegenden Studie steigen die Hämoglobinwerte in der Epoetin- Gruppe bis zum Ende der Therapie auf 12,6 g/dl an gegenüber einem Absinken in der Kontrollgruppe auf 10,9 g/dl im Mittel.

Zwei Wochen nach Beendigung der Therapie lagen die Hämoglobin- Werte der Epoetin- Gruppe bei 13,1 g/dl im Mittel, in der Kontrollgruppe dagegen bei 12,4 g/dl. Zu beachten ist dabei die breite Streuung der Werte in beiden Gruppen, der jeweils bereits zu Beginn zwischen 8 und 17 g/dl umfasste. Es lässt sich jedoch eine Tendenz zur Stabilisierung des Hämoglobin- Wertes unter Erythropoetin- Therapie erkennen. Am Ende der Chemo- Therapie legen die Werte bei 12,6 g/dl für die Erythropoetin- Gruppe und bei 10,9 g/dl für die Kontrollgruppe.

Aopro et al. beschrieben 2004 [76] durch subkutane Gabe von humanem Epoetin an 375 Tumorpatienten zweimal wöchentlich oder in 3- 6 Zyklen während der Chemotherapie eine signifikante Steigerung des Hämoglobin- Werts bereits ab der zweiten Woche nach Therapiebeginn.

---

### **6.3 Bluttransfusion, Erythropoese und Erythropoetin- alfa**

Bluttransfusionen zur Kompensation des Blutverlustes und damit Vorbeugung einer folgeschweren Anämie sind Notfallmaßnahmen, die immer auch mit Risiken verbunden sind. So kann die virale Hepatitis, die häufigste Komplikation bei Bluttransfusion, zur chronisch aktiven oder persistierenden Hepatitis führen. Die Studie von Laffer [41, Laffer U et al.; 1997] beschreibt einen negativen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen bei Kolonkarzinom- Patienten und Rezidiv- freiem Überleben: Patienten, die Transfusionen vor oder nach der Operation erhalten hatten, wiesen ein signifikant kürzeres Rezidiv- freies Überleben auf. Der Zusammenhang ist nicht geklärt. Möglicherweise liegt die Begründung im Hämoglobin- Stoffwechsel: die Hämoglobinsynthese ist ein Teil der Erythroblasten- Reifung. D. h. eine Hypoxie, die auf eine Hämoglobin- Unterversorgung zurückzuführen ist, geht gleichzeitig mit einem Erythrozytenmangel einher. Die Stimulierung der Erythropoese durch Epoetin allein könnte demnach effektiver sein als die Zufuhr von Gesamtblut mit seiner Mischung aus Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, war der Thrombozyten- und Leukozytenbedarf in beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich, der Bedarf an Erythrozyten dagegen im Therapiearm erniedrigt infolge der Epoetin- Unterstützung (Abbildung 20- 22).

Ein Zusammenhang könnte auch mit dem Carcinoembryonalem Antigen (CEA) bestehen. CEA ist ein fetales Zelloberflächenglykoprotein, das von Tumoren ektodermaler Herkunft vermehrt produziert wird. Ein erhöhter CEA- Spiegel korreliert also mit verstärktem Tumorwachstum. CEA kann die Zytokinproduktion stimulieren. Die Zytokine (Interleukin- 1 beta) und Tumor necrosis factor- alpha (TNF-  $\alpha$ ) induzieren in den Sinusendothelzellen die Expression intrazellulärer Adhäsionsmoleküle und erhöhen dadurch die Adhäsion der Tumorzellen [21, Gangopadhyay A et al.; 1998]. Da der CEA- Wert auch bei nicht- malignen Erkrankungen erhöht sein kann, werden möglicherweise mit Bluttransfusionen zu hohe CEA- Spiegel vermittelt, die wiederum die Tumorproliferation begünstigen könnten. Die Bestimmung von CEA war nicht Untersuchungspunkt dieser Studie.

Die Epoetin- Produktion, die im normalen gesunden Organismus bei Verletzungen und Verlust von Erythrozyten einsetzt, wird durch die Zytokine Interleukin 1 sowie Interleukin 6 und den Nekrosefaktor TNF-  $\alpha$  gestört, auch Interferon- gamma (IFN-  $\gamma$ ) trägt dazu bei [34, Jelkman W et al.; 1993]. Die Gewebhypoxie und Produktion von Tumorangiogenesefaktoren VEGF begünstigen Tumorwachstum wie auch Metastasenbildung. Die Kausalkette schließt sich mit verminderter Eisenreserve und reduzierter Produktion von Erythrozyten. Es resultieren Hämoglobin- Unterversorgung, Störung des Sauerstofftransports und damit die tumorbedingte Anämie, auch genant „Anämie chronischer Erkrankungen“ [63, Spivak JL et al.; 1994]. Dazu kommt die therapiebedingte Anämie: insbesondere Platin- Therapien bergen das Risiko der Anämie in 9 bis 40% der Fälle [35, Kaye SB et al.; 1992]. Die Myelotoxizität des Platinderivats trifft die Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark, was ein

---

besonderes Problem bei Carboplatin darstellt [65, Ten Bockel Huinick WW et al.; 1998]. Die Zufuhr von Epoetin kann daher die Anämie aufhalten [64, Sweeney PJ et al.; 1998].

In der vorliegenden Studie konnte der Transfusionsbedarf unter Epoetin- alfa auf 12% gesenkt werden gegenüber 32% in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war signifikant ( $P = 0,0004$ ). 2 Transfusionen waren noch bei 15% der Kontrollgruppe notwendig und nur bei 4% in der Epoetin- Gruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen überein.

Die Studie von Aopro et al. 2004 zeigte durch Zufuhr von Epoetin eine signifikante Verminderung der Transfusionsraten: bei Patienten mit soliden Tumoren von 26,4% auf 24,3%, bei hämatologischen Tumoren von 43,1% auf 24,3% [76, Aopro M et al.; 2004].

Untersuchungen von Oberhoff [53, Oberhoff C et al.; 2000] an 227 Tumorpatienten mit chemotherapieinduzierter Anämie im Zuge einer Platin enthaltenden Chemotherapie mit Zufuhr von r-Epoetin zeigten eine Absenkung des Transfusionsbedarfs auf 26% gegenüber 45% in der Kontrollgruppe ( $P = 0,028$ ). Die Erythropoetin- Therapie wurde mit 10000 IU täglich drei Mal pro Woche subkutan durchgeführt. Damit konnte gezeigt werden, dass Epoetin als Komedikation zu einer sequenziellen Radiochemotherapie einerseits die Notwendigkeit einer Erythrozyten- Zufuhr und damit das Risiko einer Tumorprogression senken kann, andererseits längere Rezidivfreiheit bewirkt.

Eine randomisierte, doppel- blind, Placebo- kontrollierte, multicenter Studie von Henke et al. publiziert in Lancet 2003 zeigt im Gegensatz eine negative Wirkung des Erythropoetins. 351 Patienten (Frauen und Männer) mit Karzinomen der Mundhöhle (Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx) wurden untersucht. Die Hämoglobinwerte lagen bei Frauen größer 12 g/dl und bei Männern größer 13 g/dl. Alle Patienten mit histologisch R0 oder R1- Resektion erhielten eine Radiatio mit 60 Gy, im Falle einer makroskopisch R2- Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren (T3/ T4, Lymphknotenbefall) wurden die Patientinnen mit 70 Gy bestrahlt. Alle randomisierten Patienten erhielten subcutan Placebo (n=171) sowie Erythropoetin- beta 300 IU/kg (n=180) dreimal wöchentlich. Ziel dieser Studie war die Erfassung des RFS und OS. Gezeigt wurde, dass die Gabe von Erythropoetin- beta die Anämie korrigiert aber nicht das RFS oder OS verbessert [106, Henke M et al.; 2003].

Eine retrospektive Analyse von 68 Patientinnen im Zeitraum von Januar 1997 bis Juli 2004 mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersuchte den Einfluss von Erythropoetin auf das RFS und Gesamtüberleben. 18 Patientinnen wurden Erythropoetin (r- EPO) während der Radiochemotherapie appliziert und 50 Patientinnen erhielten dagegen kein Erythropoetin während der Therapie. Die Rezidivrate der EPO- Gruppe war 61% versus 30% ohne EPO. Die Überlebensraten betragen 44% in der EPO- Gruppe versus 72% ohne EPO [107, Temkin SM et al., 2006].

Bei metastasierten und fortgeschrittenen Karzinomen kommt es unter Erythropoetin zu häufigerem Tumorprogress und kürzerem Überleben. Ursache ist evtl. die hohe Embolierate in diesen Studien, begünstigt durch die hohen Tumorstadien (parakriner Effekt) und die prophylaktische, hoch dosierte EPO- Gabe mit einem Ziel- Hämoglobin von häufig höher als 15 g/dl. Der Unterschied dieser Arbeit zu den vorher zitierten Studien ist, dass die Patientinnen keinen Resttumor hatten (bis auf die R1-

---

Resektion), maximal residuale Tumorzellen und unser erreichter Hämoglobin- Wert bei ca. 12 g/dl lag und wir sehr restriktive Anweisungen zur Reduktion der EPO- Dosis gegeben haben.

Thomas et al. 2008 [108, Thomas G et al.; 2008] zeigten in einer Phase III- Studie, dass Thrombosen beim Zervixkarzinom unter Radiochemotherapie und Gabe von Erythropoetin auftreten. Zwischen August 2001 und September 2003 sollten Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium II b bis IV a und einem Hämoglobinwert kleiner 14 g/dl rekrutiert werden. Es konnten 109 der 114 in die Studie aufgenommenen Patientinnen ausgewertet werden. Die Studie wurde vorzeitig aufgrund vermuteter hoher Risiken von Thrombembolien durch r- hu- EPO abgebrochen. 52 Patientinnen erhielten Radiochemotherapie, 57 Patientinnen wurden unter der Radiochemotherapie r- hu- EPO appliziert. Die mediane follow- up- Zeit betrug 37 Monate. 4 Thrombembolien traten in der Radiochemotherapie-Gruppe auf und 11 dagegen in der Radiochemotherapie plus r- hu- EPO- Gruppe. Die Thrombembolien führten nicht zum Tod der Patientinnen. Die Thrombembolieraten waren in beiden Therapiearmen nicht signifikant.

Vergleichbare Ergebnisse zeigte die SWOG- Studie (Southwest Oncology Group) von Lavey et al. eine Phase II- Studie. Untersucht wurden 53 Patientinnen in FIGO- Stadien II b bis IV a und einem Hämoglobin- Wert von 8,0 bis 12,5 g/dl. Alle Patientinnen erhielten dreimal wöchentlich 10000 IU r- hu- EPO und ein orales Eisenpräparat während der Radiochemotherapie (5 Wochen Radiatio des Beckens, wöchentlich Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von intracavitärer Brachytherapie). Das 2- Jahres Progressionsfreie Überleben betrug 43%, Gesamtüberleben 51%. 7 Patientinnen entwickelten eine tiefe Beinvenenthrombose, eine nicht erwartete Häufigkeit [109, Lavey RS et al.; 2004].

Die Thromboserate war nicht ein Schwerpunkt dieser Arbeit. Die Inzidenz der thromboembolischen Ereignisse war in dieser Studie mit 2% gering und in den beiden Gruppen vergleichbar. Die in unsere Studie rekrutierten Patientinnen waren jung, das mediane Alter betrug 41,5 Jahre mit einer Häufung in der Altersgruppe 30 bis 49 Jahren. 68% der eingeschlossenen Patientinnen befanden sich in frühen Tumorstadien FIGO Stadien I b bis II a, 32 % im Stadium II b.

Eine Metaanalyse von Bohlius et al. 2009 zeigte, dass während der Behandlung der untersuchten Krebspatienten mit Erythropoetin- stimulierenden Wirkstoffen (Epoetin- alfa, Epoetin- beta, Darbepoetin) die Mortalität erhöht war und das Gesamtüberleben schlechter [110, Bohlius J et al.; 2009]. Es sollte demnach vor dem Einsatz dieser Medikamente Risiko und Nutzen abgewogen werden.

Aapro et al. hat 12 kontrollierte randomisierte Studien mit Epoetin- beta bezüglich Überleben, Tumorprogression und thromboembolischen Ereignissen evaluiert. Die Ergebnisse zeigen, dass Epoetin- beta (gegeben bis Hb 11 g/dl) keine nachteilige Auswirkung auf das Überleben oder Tumorprogression hat, die Mortalität nicht erhöht ist und die Thromboserate nicht beeinflusst ist [111, Aapro M et al.; 2009].

Eine randomisierte, offene Phase III- Studie von Sehouli et al. 2012 verglich die simultane mit der sequentiellen Radiochemotherapie in der adjuvanten Therapie des high- risk Zervixkarzinoms FIGO- Stadien I b bis II b. Verglichen wurde im experimentellen Arm A Carboplatin (AUC 5) plus Paclitaxel

---

(175 mg/ m<sup>2</sup>) gefolgt von der Bestrahlung (50,4 Gy) versus simultan Radiochemotherapie mit Cisplatin (40 mg/ m<sup>2</sup>/ wöchentlich). 271 Patientinnen wurden randomisiert, 263 jedoch ausgewertet (132 in Arm A, 131 in Arm B). Aufgrund unserer Daten erhielten die Patientinnen in beiden Armen EPO. Im Ergebnis kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen. Sequentiell ist also in dieser Indikation gleich simultan. Die 5- Jahresüberlebensrate betrug 85,8 % im experimentellen Arm versus 78,9 % im Arm B, d. h. die sequentielle Radiochemotherapie bei high- risk Zervixkarzinom- Patientinnen zeigt keine signifikanten Überlebensvorteil [112, Sehouli J et al.; 2012].

Der Einsatz der Erythropoetin- stimulierenden Präparate wird kontrovers diskutiert. Laut Empfehlungen der Fachgesellschaften (national/ international) sollte nach strenger Indikation und nach Abwägung von Risiko und Nutzen für die Patientin/ den Patienten geben werden.

Die aktuelle Leitlinie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfiehlt eine Erythropoetin- Therapie in Abhängigkeit der bestehenden klinischen Symptomatik bei Hämoglobin- Werten 9 bis 11 g/dl, insbesondere bei Krebs-Patientinnen zur Anämiekorrektur und Erlangung einer besseren Lebensqualität, die eine Radio- oder Chemotherapie erhalten [113, Bokemeyer C et al; 2007]. Ein Hämoglobin- Wert von 12 g/dl ist primäres Ziel der Therapie.

Die amerikanischen Fachgesellschaften American Society of Hematology (ASH) und American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen eine Erythropoetin- Therapie bei Hb- Werten ≤ 10 g/dl [114, Rizzo JD et al; 2002]. Bei bestehender klinischer Symptomatik wird auch bei Hämoglobin- Werten von 10 bis 12 g/dl Erythropoetin- Gabe empfohlen.

## **7 Zusammenfassung**

Das 5- Jahres Rezidiv- freie Überleben (DFS) beträgt in der Therapiegruppe (sequentielle adjuvante Radio-Chemotherapie beim high - risk Zervixkarzinom mit Erythropoetin) 78% in der Kontrollgruppe (gleiche Therapie ohne Erythropoetin) 70%.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im DFS, obwohl sich ein positiver Trend zugunsten der Patientinnen, die mit Erythropoetin behandelt wurden, zeigte (HR, 0.66; 95% CI, 0.39 bis 1.12; log-rank P = 0.06).

Die vorliegenden Analysen belegen einen Nutzen von Erythropoetin in der adjuvanten Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium I b oder II a (HR, 0.39; 95% CI, 0.18 bis 0.85; log-rank P = 0.014) oder bei Patientinnen nach kompletter Resektion (HR, 0.55; 95% CI, 0.31 bis 0.98; log-rank P = 0.039).

Die Studie zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Sicherheit und Verträglichkeit in beiden Therapiearmen.

Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (HR, 0.88; 95% CI, 0.51 bis 1.50; log-rank P = 0.63).

Die Inzidenz der thromboembolischen Ereignisse war mit 2% gering und in den beiden Gruppen vergleichbar.

---

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2004) GLOBO-CAN 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC Press
- 2 Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 52-58
- 3 Van Acht MJJ, Mermanns J, Boks DES et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease of hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radioopther Oncol et al.* 1992; 23: 229-235
- 4 Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M. Survival determinants in extensive- stage non- small lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618 – 1626
- 5 Becker A, Haensgen G, Richter C, Dunst J. Oxygenierungsstatus von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-, Halsregion. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 484-486
- 6 Brizel DM, Rosner GL, Prosnitz LR, Dewhirst MW. Pattern and variability of tumor oxygenation in human soft tissue sarcomas, cervical carcinomas, and lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Phys* 1995; 32: 1121- 1125
- 7 Bron D, Meulemann N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl. 8: 1-5
- 8 Burghardt E, Webb M, Monaghan JM, Kindermann G et al. Cervical cancer. *Surgical Gynecologic Oncology*, Thieme Stuttgart 1993
- 9 Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Ont J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-2050
- 10 Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ. Effects of epoetin- alfa on the central nervous system. *Seminars in Onkology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl 8: 66-70
- 11 Crawford J, Cella D, Cleeland CS. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin- alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888- 895
- 12 Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high- risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH- PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10
- 13 Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 219
- 14 De Villiers EM, Wegner D, Schneider A et al. Human papillomavirus infection in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 1987; 2:703-706
- 15 Duesenberg KE, McGuire WA, Holt PJ. Erythropoietin increases haemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Biol Phys.* 1994; 29: 1079-1084

- 
- 16 Dumez H, Highley M, Guetens G et al. The erythrocytes and the transfer of anticancer drugs and metabolites: a possible relationship with therapeutic outcome. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl. 8:24-28
- 17 Dunst J, Feldmann HJ, Becker A, Staler P, Haensgen G, Molls M. Oxygenation of human tumors: The Munich/ Halle experience 1999
- 18 Feldmann HJ. Tumoroxygenierung und Hypoxie. *Onkologie* 1999; 5: 1000-1007
- 19 Fietkau R, Gerber B, Dunst J. Anämie und Zervixkarzinom. *Remission* 2003; 1: 3-6
- 20 Fischer U, Raptis G, Geßner W et al. Epidemiologie und formale Pathogenese des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 198-205
- 21 Gangopadhyay A, Lazure DA, Thomas P. Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated Kupffer cells. *Clin. Exp. Metastasis* 1998; 16: 703-712
- 22 Girinski T, Pejovic- Lenfant MH, Bourhis J et al. Prognostic value of haemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by RT. Results of a retrospective study of 386 patients. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 37-42
- 23 Glaser CM, Millesi W, Kornek GV et al. Impact of haemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx . *J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-715
- 24 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. GOG- Studie Kongreßbeitrag SGO 29 th annual meeting 1998
- 25 Graeber TG, Osmanian C, Jacks T et al. Hypoxia selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Natur* 1996; 379: 88-91
- 26 Grau C, Overgaard J. Significance of haemoglobin concentration for treatment outcome. In: Molls M., Vaupel P. (eds): *Blood perfusion and microenvironment of human tumors*, Springer Berlin Heidelberg 1998; 101-112
- 27 Grogan M, Thomas GM, Melamed I et al. The importance of haemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86:1528-1536
- 28 Haensgen G, Dunst J. Adjuvante Radio- und Chemotherapie beim Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 280- 285
- 29 Harrison L, Shasha D, Shiova L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl 8: 54-59
- 30 Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Hypoxia and radiation response in human tumors. *Seminars in radiation Oncology* 1996; Vol 6, No 1: 3-9

- 
- 31 Höckel M, Vaupel P. The prognostic significance of hypoxia in cervical cancer: A Radiobiological or tumor biological phenomenon? In Molls M, Vaupel P et al. Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Springer Berlin Heidelberg 1998:73-79
- 32 Höckel M, Vaupel P. Biological consequences of tumor hypoxia. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl 8: 36-41
- 33 Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucl Acids Res* 1994; 22:3551-3555
- 34 Jelkman W., Fandrey J. Role of inflammatory in the pathophysiology of erythropoietin response. *Erythropoiesis* 1993; 4:10-15
- 35 Kaye SB, Lewis CR, Paul J, Duncan ID et al. Randomized study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-333
- 36 Kelleher DK, Thews O, Vaupel P. Can erythropoietin improve tumor oxygenation? *Strahlenther Onkol.* 1998; 174 (Suppl. 4): 20-23,
- 37 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I b cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161
- 38 Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC et al. 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
- 39 Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ, Selzer E, Pötter R. Intratumoral pO<sub>2</sub>-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1999; 53:99-104
- 40 Kühnle H, Meerpohl HG, Eiermann W, Röben S, Icenaz R, Achterrath W. Phase II- study of carboplatin/ifosfamide in untreated advanced cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26:33-35
- 41 Laffer U, Harder F, Jäggi P, Maibach R, Schmitz S, Metzger U, Castiglione M. Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur F Surg* 1997; 163:694-700
- 42 Lavey RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:24-30
- 43 Lee JS, Komaki R, Touroutoglou N et al. Erythropoietin (EPO) prevents anemia during concurrent chemoradition therapy (RT) for locally-advanced inoperable non-small cell lung cancer. *ASCO* 1998; 17:463 a
- 44 Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer receiving nonplatinum chemotherapy; results of a randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2865-2874

- 
- 45 Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl. 8:7-14
- 46 Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tonson CRV, Baker LRI, Raine AEG. A randomized controlled study of iron supplementation on patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50:1694-1699
- 47 Makino M, Yamane N, Taniguchi T, Honboh T, Kurayoshi K, Kaibara N. p53 as an indicator of lymph node metastases in invasive early colorectal cancer. *Anzicancer Research* 2000; 20: 2055-2060
- 48 Manegold C. The causes and prognostic significance of low haemoglobin levels in tumor patients. *Strahlenther Onkol* 1998; 174, Suppl IV:17-19
- 49 Molls M, Stadler P, Becker A, et al. Relevance of oxygen in radiation oncology. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl IV:13-16
- 50 Morris M, Eifel PJ, Lu J, Roman LD, et al. Pelvic dariation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para- aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137.1143
- 51 Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD et al. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1997; 65:336
- 52 Mulcahy L. The erythropoietin rezeptor. *Seminars in Oncology* 2001; Vol 28, No 2, Suppl. 8:19-23
- 53 Oberhoff C, Krumeich B, Petry KU et al. Effekt von rekombinantem humanen Erythropoetin auf den Transfusionsbedarf und die Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit soliden Tumoren und chemotherapie- induzierter Anämie. *Tumordiagn u Ther* 2000; 21:15-25
- 54 Pearcey RG, Brundage MD, Drouin PA. Clinical trial comparing concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation alone for advanced squamous cell carcinoma of the cervix carried out by the national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *ASCO Proc J Clin Oncol* 2000; Suppl:1497
- 55 Peters WA, et al. 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. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606-1613
- 56 Pras E, Willemse PH, Boonstra H et al. Consurrent chemo- and radiotherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Ann Oncol* 1996; 7:511-516
- 57 Rader JS, Daniel JH, Halpern HJ et al. Radiation therapy in the treatment pf cervical cancer: the university of Chicago/ Michael Reese Hospital experience. *J. Surg Oncol* 1990; 19:395
- 58 Richart RM. Colpomicriskopie studies of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1966; 19:395
- 59 Schneider A, Plaul K et al. Zervixkarzinom. In: Höffken K, Kolb G, Wedding U (Hrsg) *Geriatrische Onkologie* 2002. Springer, Heidelberg, S. 677-711
-

- 
- 60 Schrijvers D, Bokemeyer C. Anemia in patients with gynecologic cancer (GC): Data from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). In: Proceedings Book of the 14<sup>th</sup> International Congress on Anti. Cancer Treatment; 2003; February 1-4, Paris, France. P 256.
- 61 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 I b carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 1777-1783
- 62 Seoud M, Geara FB, Shamseddine A, Salem Z, Khalil A. A short duration neoadjuvant chemotherapy for advanced carcinoma of the cervix: results and prognostic variables. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2003; Vol 24; Part 2: 163-168
- 63 Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 997-1004
- 64 Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio I. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998; 77: 1996- 2002
- 65 Ten Bokkel Huiniak WW, de Swart CA, van Toom DW et al. Controlled multicenter study of the influence of two different dosages of subcutaneous rhEPO on the development of anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based combination chemotherapy. *Med Oncol* 1998; 15(3): 174- 182
- 66 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. ( DGGG) Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, Stand August 2008
- 67 Thews O, Koenig R, Kelleher DK. Enhanced radiosensitivity in experimental tumors following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78:752-756
- 68 Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer- concurrent chemotherapy and radiotherapie. *N Eng J Med* 1999; 340 (15): 1198-1200
- 69 Lehmann KJ. Tumoren des weiblichen Beckens. *Radiologe* 2009; 49: 753 - 766
- 70 Tsukuda M, Yuyama S, Kohno H, Itoh K., Kokatsu T, Kawai S: Effectiveness of weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin administration for chemotherapy- induced anemia. *Biotherapy* 1998;11: 21-25
- 71 Vaupel P, Thews O, Höckel M. Durchblutung, Oxygenierung pH- Verteilung und bioenergetischer Status maligner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 1997; 10:319-327
- 72 Vaupel P, Thews O, Kelleher DK, Hoeckel M. Oxygenation of the human tumors: The Mainz experience. *Strahlenther Onkol.* 1998; 174(suppl IV): 6-12
- 73 Vaupel P, Kelleher DK, Höckel M. Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl 8): 29-35

- 
- 74 Vijayakumar S, Roach III M, Wara W et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomized, open-labeled, phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26(4): 721-729
- 75 Willgeroth F, Sommer H, Busch M. Primäre und adjuvante Strahlentherapie. Schriftenreihe des Tumorzentrums München. *Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* 1998:51-55
- 76 Aopro M, Bajetta E, Freund M, Littlewood TJR, Rapaport B. Is there a possible benefit to increasing haemoglobin levels with epoetin alfa during chemotherapy? *EJC Supplements* 2004; Vol 2 No 2: 20 -28
- 77 Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ: Multimodal therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future direction. *J Clin Oncol* 2007; 25:2952-2965
- 78 Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b – II a cervical cancer. *Lancet* 1997; 350 (9077): 535-540
- 79 Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 186: 131-156
- 80 Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC et al. 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* 1988; 34: 258
- 81 Schmidt- Matthiesen H, Bastert G. *Gynäkologische Onkologie.* Schattauer Stuttgart- New-York 1994
- 82 Piver MS. Current management of lymph-node metastasis in early and locally advanced cervical cancer. In: Rutledge F.N, Freemann R.S, Gershenson D eds. *Gynecologic Cancer: diagnosis and treatment strategies:* Austin: University of Texas 1987; 251- 264
- 83 Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:405-406
- 84 Delgada G. Stage I b squamous cancer of the cervix: the choice of the treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1978; 33: 174
- 85 Atkovar G, Uzel O, Ozsahin N et al. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment result and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 198-205
- 86 Lancony F, Maneo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib- Iia cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535- 540
- 87 Lichtenegger W. The vaginal radical operation of cervical cancer. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 179-184
- 88 Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the Cervix uteri, 26th Annual Report on the Result of Treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: S43-S103
- 89 15, *der Gynäkologe* 2009
-

- 
- 90 Rigoni- Stern DA. Statistical facts about cancer. *Stat Med.* 1987; 6: 881-884
- 91 Beckmann MW, Mallmann P. S2k- Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms :  
Frauenarzt 49, 2008; Nr.6: 560-563
- 92 Tumorzentrum München. Überleben C 53: Zervixkarzinom [online]; 2011
- 93 Schneider A, Possover M, Kamprath S, Endisch U, Krause N, Noschel A. Laparoscopy-  
assisted radical vaginal hysterectomy. Modified according to shoulder. *Obstet. Gynaecol.*  
1996; 88: 57-60
- 94 Schneider A, Possover M, Köhler C. Neue Konzepte für Staging und Therapie des  
Gebärmutterhalskrebses durch endoskopische Operationsverfahren. *Zentralbl. Gynäkol.*  
2001; 123: 250-254
- 95 Prass K, Scharff A, Ruscher K, Löwl D et al. Hypoxia- induced stroke tolerance in the mouse  
is mediated by erythropoietin. *Stroke.* 2003; 34: 1981-1986
- 96 Malhotra S, Savitz SI, Ocave L, Rosenbaum DM. Ischemic preconditioning is mediated by  
erythropoietin through PI-3 kinase signalling in an animal model of transient ischemic attack.  
*J Neurosci Res* 2006, 83: 19-27
- 97 Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in  
the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998, 43: 40-49
- Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD Erythropoietin and erythropoietin receptor in  
the developing human fetus. *Early Hum Dev* 1998, 52: 235-249
- 98 Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res* 2004, 1000:  
19-31
- 99 Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin as a novel Neuroprotectant. *Restor Neurol  
Neurosci* 2004, 22: 105-119
- 100 Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life- the components and  
means for management. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 572-577
- 101 Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative  
cases). *Am J Obstet Dis Women Child* 1912, 66: 169-232
- 102 Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Interdisziplinäre S2- Leitlinien für die Diagnostik und  
Therapie des Zervixkarzinoms. In: Beckmann MW (Hrsg.), Zuckschwerdt W, München Bern  
Wien New York
- 103 Waggoner SE. Cervical Cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-2225
- 104 Blohmer JU, Paepke S, Böhmer D et al. Adjuvant chemotherapie of cervix carcinoma- results  
of a phase II study, *Zentralbl Gynäkol.* 2001; 123: 286-291
- 105 Kiechle M, Hinrichs M, Jacobsen A et al. Genetic Imbalances in precursor lesions of  
endometrial cancer detected by CHG. *Am J Pathol.* 2000; 156: 1827-1833

- 
- 106 Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260
- 107 Temkin SM, Hellmann M, Serur E, Lee YC, Abulafia O. Erythropoietin administration during primary treatment for locally advanced cervical carcinoma is associated with poor response to radiation. *Int J Gynec Cancer* 2006; 16: 1855-1861
- 108 Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ et al. Phase III-trial to evaluate the efficacy of maintaining haemoglobin levels above 12,0 g/dl with erythropoietin versus above 10,0 g/dl without erythropoietin and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317-325.
- 109 Lavey RS, Liu PY, Greer BE, Robinson WR et al. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 145-151
- 110 Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Rekombinantes human erythropoietin-stimulating agents and mortality in patient with cancer: A meta-analysis of randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1532-1542
- 111 Aapro M, Osterwalder B, Scherhang A, Burger. Hu- Epoetin- beta treatment in patient with cancer chemotherapy-induced anaemia: The impact of initial haemoglobin a target haemoglobin levels on survival tumor progression and thromboembolic events. *Br J Cancer* 2009; 101: 1961-1971
- 112 Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou, Blohmer JU et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation. *Ann Oncol* 2012; 23: 2259-2265
- 113 Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-270
- 114 Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidence-based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Oncology and American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-4107
- 115 Herschbach P. Die Bedeutung des „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung. *Internistische Praxis* 2004; 44: 329-336
- 116 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergmann B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376
- 117 Blohmer JU, Paepke S, Sehouli J et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy with or without erythropoietin- alfa in patients with high-risk cervical cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:3791-3797

---

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sakine Özer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Therapieoptimierung der postoperativen Behandlung des Zervixkarzinoms im Stadium I b bis II b mit hohem Rezidivrisiko und Optimierung des multimodalen Ansatzes durch Erythropoetin- alfa, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht.

Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den 23.04.2013

Sakine Özer

---

## **10 Lebenslauf**

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

---

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

---

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

---

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

---

## **11 Danksagung**

### **Mein besonderer und aufrichtiger Dank gilt**

an Herrn **Prof. Dr. med. Jens- Uwe Blohmer**, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie/ Geburtshilfe und Brustzentrum City, für die tolle Supervision dieser Arbeit und seine konstruktiven Kritiken und die Motivation zum Erstellen und Beenden dieser Arbeit.

Meinem lieben Sohn **Umut** für seine Geduld und ewige Motivation.