

#### 5.4. Addendum

Bezug nehmend auf die Anmerkungen eines Gutachters wird zu der Technik, Dosierung und Dosismodifikation der Strahlen- und Chemotherapie ausführlicher Stellung genommen. Die Passagen sind in der vorliegenden Originalpublikation sehr komprimiert worden, da es sich bei der Veröffentlichung um eine Zeitschrift mit gynäkologisch-onkologischer und nicht primär strahlentherapeutischer Ausrichtung handelt. Die unten stehenden Angaben beziehen sich auf die Originalpublikation 1. Die Details werden im folgenden präzisiert:

Bei allen Patientinnen erfolgte die Radiotherapie in Form einer kombinierten perkutanen Therapie und Brachytherapie. Um die Tumorrückbildung während der perkutanen Therapie maximal auszunutzen, erfolgte die Brachytherapie in der Regel erst in der zweiten Bestrahlungshälfte.

Die perkutane Strahlentherapie wurde unter Hochvoltbedingungen an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Hierbei wurde eine 3D-geplante 4-Felder Technik angewandt, die bis zum Jahre 2002 mit einer biaxialen Pendelbestrahlung kombiniert wurde. Die perkutane Bestrahlung des Beckens unter Einschluss der Primärtumorregion und der pelvinen Lymphabflusswege erreichte, konventionell dosiert, eine Gesamtdosis von 45-50,4 Gy in 25-28 Fraktionen mit fünf wöchentlichen Einzeldosen von 1,8 Gy.

Bei Patientinnen mit histologisch gesicherten paraaortalen Lymphknotenmetastasen, erfolgte eine „Extended Field“-Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten bis zu einer Dosis von 45 Gy bei täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy über eine 3D-geplante 4-5 Felder Technik. In 5 Fällen wurde trotz paraaortal gesichertem Lymphknotenbefall diese Region nicht bestrahlt: Bei zwei Patientinnen in einer Palliativsituation, bei einer weiteren Patientin wegen des schlechten Allgemeinzustandes, zwei Patientinnen erhielten in externen Abteilungen die paraaortale Bestrahlung nicht.

Die Brachytherapie wurde simultan zur perkutanen Therapie in Form der intrakavitären Afterloadingtherapie unter Einschluss der Tumormanifestationen in der Cervix uteri sowie deren mögliche Ausdehnung in die Parametrien, in den Corpus oder / und in die Vagina. Die Dosisverschreibung erfolgte bis zum Jahre 2001 mit einmal wöchentlichen Einzeldosen von 6 Gy dosiert auf die Linie A bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy. Ab 2001 erfolgte eine Individualisierung der Brachytherapie

mit Modifikation der Dosierungspunkte in Abhängigkeit von der Tumorgroße aufgrund von MRT-Untersuchungen, die generell vor Beginn der Afterloadingtherapie durchgeführt wurde. Somit betrug in der Regel die nominelle Summendosis aus perkutaner- und Afterloading- Bestrahlung im Bereich der Linie A mindestens zwischen 75-85 Gy.

Die Chemotherapie wurde simultan zur oben beschriebenen Radiotherapie verabreicht. Das Chemotherapieregime veränderte sich im Verlaufe der Beobachtungszeit. Ab 1999 folgte es den Studien der GOG 125, 123 und 120 mit 6 Gaben von 40mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin i .v. ein Mal wöchentlich respektive zwei Gaben von Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>KOF/d und 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>KOF/d in der 1. und 5. Woche jeweils über 5 Tage (Keys et al. 1999, Rose et al. 1999, Varia et al. 1998). Im davor liegenden Zeitraum wurden 350-400mg/m<sup>2</sup> Carboplatin in 1-2 Zyklen verabreicht.

Das Therapieregime wurde unter Berücksichtigung von individuellen Unterschieden hinsichtlich Allgemeinzustand und Verträglichkeit sowie aufgrund von Schwankungen in der Durchführbarkeit entsprechend angepasst.

Eine Modifikation des oben erläuterten Radiotherapieschemas musste bei 35 % der Patientinnen erfolgen. Von den 15 Patientinnen im Stadium IVB erfolgte bei 6 Patientinnen die alleinige Radiotherapie. Bei 7 Patientinnen erfolgte die simultane Radiochemotherapie. Eine Patientin erhielt eine Immuntherapie mit Rubitecan<sup>TM</sup>. Eine Patientin lehnte jede weitere Therapie komplett ab.

Wegen mangelnder Sondierbarkeit des Zervikalkanals wurde bei 2 Patientinnen nach 50,4 Gy perkutaner Beckenbestrahlung weitere 5-8 Fraktionen eines perkutanen Boost bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 bzw. 64,8 Gy auf die Primärtumorregion appliziert. Bei 4 Patientinnen konnten wegen Erreichen der Toleranz des Rektums nach einer perkutanen Dosis von 45 Gy nur 2 bzw. 3 Fraktionen einer Brachytherapie appliziert werden (2x7 Gy, 3x6 Gy, 3x6 Gy, 3x5 Gy).

Bei insgesamt 18 Patientinnen war keine Brachytherapie durchführbar und es wurde eine alleinige Teletherapie appliziert. Die perkutane Gesamtdosis im Beckenbereich erreichte dann zwischen 54 Gy und 63 Gy (30-35 Fraktionen a 1,8 Gy). Eingeschlossen ist hier eine Patientin mit initialem histologisch gesichertem Blasenbefall (Stadium IVA), bei der die perkutane Therapie nach 29 Fraktionen (52,2 Gy) wegen einer Blasen-Scheiden-Fistel abgebrochen werden musste und eine weitere Patientin, bei der bei hohem Risiko für die Entwicklung einer Fistel die

Einzeldosis von 1,8 Gy auf 1,6 Gy reduziert und in 39 Fraktionen eine Gesamtdosis von 62,4 Gy im Beckenbereich appliziert wurde.

Bei 16 Patientinnen erfolgte eine alleinige Radiatio. Gründe hierfür waren eine eingeschränkte Nierenfunktion bei acht Patientinnen, eine ausgeprägte diabetische Angiopathie bei zwei Patientinnen, eine Patientin lehnte die Chemotherapie ab; zwei Patientinnen befanden sich in einem schlechten Allgemeinzustand und bei 3 Patientinnen wurde in der Anfangsphase der Therapie eine primäre Radiatio im interdisziplinären Tumorkonsil besprochen.

Abweichungen von den geplanten Chemotherapieregimes im Sinne einer Dosisanpassung ergaben sich unter Berücksichtigung von Nieren-, Leber-, und Knochenmarkfunktion, sowie des Allgemeinzustandes und der zu erwartenden Toxizität.

In den Jahren 1995-1998 erhielt eine Patientin Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>KOF und Ifosphamid 1,8 g/m<sup>2</sup>KOF (1 Zyklus) gefolgt von 2 Zyklen Carboplatin 350 mg/m<sup>2</sup>KOF; eine weitere Patientin erhielt einen Zyklus Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup>KOF.

Ab dem Jahre 1999 bestand das Chemotherapieregime für 8 Patientinnen aus Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>KOF/d und 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>KOF/d in der 1. + 5. Woche jeweils über 5 Tage.

Bei 23 Patientinnen wurde Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>KOF über 5 Zyklen ein Mal wöchentlich verwendet. Dabei konnte bei einer Patientin der 3., 4. und 5. Zyklus, bei zwei Patientinnen der 4. und 5. Zyklus und bei einer weiteren Patientin der 5. Zyklus nicht appliziert werden. Bei einer weiteren Patientin musste vom 1.-5. Zyklus eine Dosisreduktion um 25% vorgenommen werden.

Bei 16 Patientinnen verabreichte man Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> KOF einmal pro Woche insgesamt sechs mal. Dabei mussten folgende Dosisanpassungen vorgenommen werden: einmal Reduktion des 1. -5. Zyklus um 50% und Nichtapplikation des 6.Zyklus, einmal Reduktion des 5. Zyklus auf 50% der Dosis und Verzicht auf die Applikation der 6. Gabe, einmal Reduktion des 4. Zyklus um 50% und Verzicht auf den 5. und 6. Zyklus, einmal Verzicht auf die Applikation in der 5. und 6. Woche und einmal Dosisverteilung über 8 Wochen.

4 Patientinnen erhielten Carboplatin AUC 2 + Taxol 150mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 15, 29, nachdem zuvor im Rahmen eines individuellen Konzeptes neoadjuvant mit 3 Zyklen Carboplatin/Taxol/Etoposid therapiert worden war.

Das therapiebedingte Toxizität wurde analysiert (NCI CTC Score). Es traten keine therapiebedingten Todesfälle auf. 12 der 84 Patientinnen verneinten jegliche Akutsymptomatik. 13 Patientinnen entwickelten eine milde radiogene Dermatitis (5 x Grad 1, 8x Grad 2), 20 Patientinnen entwickelten eine Diarrhö, 8 Patientinnen entwickelten klinische Zeichen einer Infektion, 2 von ihnen wurden intravenös antibiotisch behandelt. 12 Patientinnen hatten urogenitale Nebenwirkungen (4x radiogene Zystitis, 8x milde Dysurie). Durch die Applikation der Chemotherapie entwickelten 17 Patientinnen Übelkeit (12 x Grad 1, 4 x Grad 2, 1 x Grad 3); 10 Patientinnen klagten über Vomitus (5 x Grad 1, 3 x Grad 2 und 2 x Grad 3). Bei einer Patientin musste die Radiotherapie wegen einer Blasen-Scheiden-Fistel nach einer perkutanen Bestrahlungsdosis von 52,2 Gy (45 Gy Becken, 7,2 Gy Boost) abgebrochen werden. Bei dieser Patientin wurde schon während des laparoskopischen Eingriffes ein Tumorbefall von Rektum und Blase festgestellt.

Chemotherapiebedingte Hämatotoxizität wurde bei 15 Patientinnen festgestellt (Anämie- 4x Grad 1, 9 x Grad 2, 2 x Grad 3), Leukozytopenie (2 x Grad 1, 10 x Grad 2, 5 x Grad 3) und Thrombozytopenie (3 x Grad 1, 1 x Grad 2, 1 x Grad 3).

Bei 6 Patientinnen wurden während der Nachbeobachtungszeit Spätnebenwirkungen dokumentiert: Drei Patientinnen entwickelten therapiebedingt eine vaginale Stenose und eine chronische Dyspareunie, drei Patientinnen entwickelten milde bis moderate Lymphödeme der unteren Extremitäten ohne funktionelle Einschränkungen.

Ich hoffe, mit diesen Ausführungen den Ansprüchen des Gutachters gerecht worden zu sein.

Berlin, 03.02.2007