

Aus der Klinik für Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
(Campus Mitte und Campus Virchow)

DISSERTATION

**Die adjuvante Radiochemotherapie nach laparoskopisch assistierter radikaler
vaginaler Hysterektomie. Onkologische Ergebnisse und Toxizität.**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thabea Katrin Musik

aus Arlesheim /CH

- Gutachter
1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Marnitz
 2. Priv.-Doz. Dr. med. G. Hänsgen
 3. Priv.-Doz. Dr. med. Habil. P. Klemm

Datum der Promotion . 08.04.2011

Für meinen Vater

Abkürzungsverzeichnis

AL	Afterloading
AUC	Area under the curve
CSS	Case Specific Survival
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	Chemotherapie
DFS	Disease free Survival
EBRT	External beam radiation therapy
ED	Einzel dosis
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GI	Gastrointestinal
GU	Urogenital
Gy	Gray
HDR	high dose rate
HE	Hysterektomie
HPV	Humane Papillomaviren
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
LARVH	laparoskopisch assistierte radikale vaginale HE
LDR	low dose rate
MRT	Magnetresonanztomographie
NW	Nebenwirkungen
OS	Overall Survival
PDR	pulse dose rate
PFS	Progression-free survival
RCTX	Radiochemotherapie
RFS	Recurrence free Survival
RTX	Radiotherapie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie	7
1.2	Stadieneinteilung	7
1.3	HPV und prophylaktische Impfung	9
1.4	Überleben und Prognosefaktoren	9
1.5	Therapie des Zervixkarzinoms	10
1.5.1	Operative Therapieverfahren	10
1.5.1.1	Radikale Hysterektomie (HE)	11
1.5.1.2	Laparoskopisch assistierte Techniken zur radikalen HE	12
1.5.2	Radio(chemo)therapie	14
1.5.2.1	Perkutane Strahlentherapie	14
1.5.2.2	Brachytherapie	15
1.5.2.3	Extended Field (Paraaortale) Bestrahlung	15
1.5.2.4	Neue Techniken der Radiatio	16
1.5.2.5	System zur Einteilung therapiebedingter Nebenwirkungen	18
1.5.2.6	Nebenwirkungen der adjuvanten Radio(chemo)therapie	18
2	Ziele der Arbeit	21
3	Patientinnen und Methoden	22
3.1	Patientinnencharakteristik	22
3.2	Radiologisches Staging	22
3.3	Operatives Staging	22
3.4	Therapie	23
3.4.1	Technik der laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie	23
3.4.2	Radiotherapie	26
3.4.2.1	Indikationsstellung	26
3.4.2.2	Durchführung der Strahlentherapie	27
3.4.2.3	Paraaortale Bestrahlung	28
3.4.2.4	Brachytherapie	28
3.4.3	Chemotherapie	28
3.4.4	Modifikation des Therapieregimes	29
3.4.4.1	Anpassung der Radiotherapie	29
3.4.4.2	Anpassung der Chemotherapie	29
3.5	Erfassung der onkologischen Ergebnisse	29
3.6	Erfassung von Komplikationen	30
3.7	Nachbeobachtung	30
3.8	Statistische Methoden und Datenmaterial	31
4	Ergebnisse	32

4.1	Patientinnendaten	32
4.2	Onkologische Ergebnisse	34
4.2.1	Gesamtüberleben	34
4.2.2	Krankheitsfreies Überleben	35
4.2.3	Lokalrezidivfreies Überleben	36
4.2.4	Fernmetastasen	37
4.3	Einfluss der prognostischen Parameter auf die onkologischen Ergebnisse	37
4.3.1	Lymphknotenstatus	39
4.3.2	Resektionsstatus	41
4.3.3	Grading	44
4.3.4	Häm- und lymphangische Karzinose	47
4.4	Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie	49
4.4.1	Therapiebedingte akute Nebenwirkungen der Radiotherapie	49
4.4.1.1	Verlauf der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie	51
4.4.2	Therapiebedingte Nebenwirkungen der Chemotherapie	51
4.4.3	Spätkomplikationen	54
5	Diskussion	56
6	Zusammenfassung	71
7	Abbildungsverzeichnis	73
8	Tabellenverzeichnis	75
9	Literatur	76

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Weltweit werden jährlich etwa 500.000 Neuerkrankungen des Zervixkarzinomes registriert. 270.000 Frauen versterben jährlich an dieser Erkrankung (1). Damit ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste Tumor der Frau. In Deutschland wurde entsprechend den Daten des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2004 bei etwa 6.200 Frauen ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert (2), wobei im Jahr 2006 1492 Frauen an einem Zervixkarzinom verstarben (3).

1.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms folgt bis heute der im Jahre 1947 festgelegten Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (Tabelle 1). Wie im letzten Annual Report bestätigt, werden die Tumorstadien, wie in Abbildung 1 dargestellt, klinisch festgelegt (4).

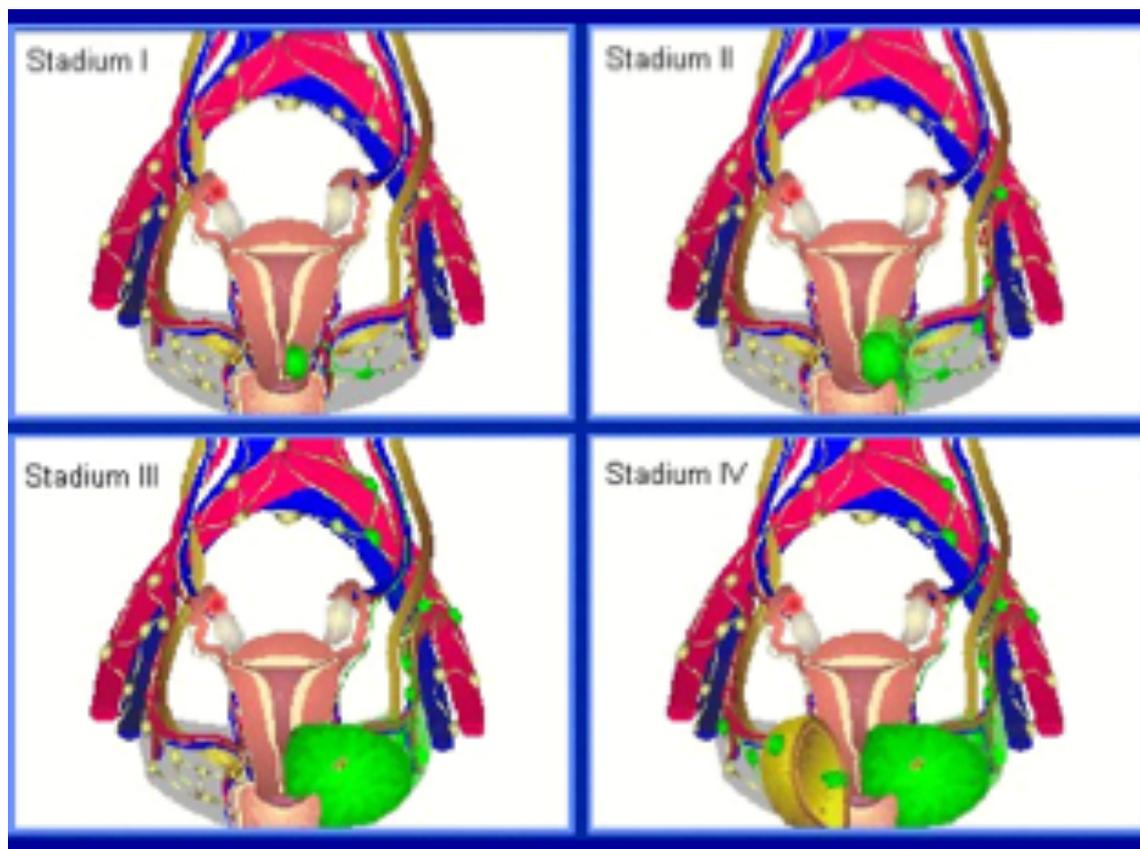


Abbildung 1: FIGO-Stadieneinteilung nach klinischer Untersuchung.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (FIGO).

I	Karzinom ist auf die Zervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt).
IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion werden dem Stadium IB zugerechnet. Die Invasion ist begrenzt auf eine gemessene Stroma-Invasion mit einer maximalen Tiefe von ≤ 5 mm und einer Oberflächenausdehnung von ≥ 7 mm.
IA1	Gemessene Stroma-Invasion von ≤ 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von ≤ 7 mm.
IA2	Gemessene Stroma-Invasionstiefe von >3 mm und >5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von >7 mm.
IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit grösseren Massen als Stadium IA.
IB1	Klinisch erkennbare Läsionen, ≤ 4 cm.
IB2	Klinisch erkennbare Läsionen, >4 cm.
II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina.
IIA	Ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina.
IIA1	Klinisch erkennbare Läsionen, ≤ 4 cm im grössten Durchmesser.
IIA2	Klinisch erkennbare Läsionen, >4 cm im grössten Durchmesser.
IIB	Mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.
III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
IV	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.
IVA	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens.
IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen).

Das Zervixkarzinom ist das einzige gynäkologische Malignom, dessen Stadieneinteilung klinisch erfolgt. Die Zuordnung zu einem Stadium ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die wichtigsten Prognosefaktoren neben der Tumorgrosse, der Befall pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten und ein intraabdominaler Tumorbefall werden durch die FIGO-Klassifikation nicht abgebildet. (Tabelle 1, Abbildung 1).

1.3 HPV und prophylaktische Impfung

Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms sowie ihrer prämaligen Vorstufen ist die Infektion mit bestimmten Typen Humaner Papillomaviren (HPV), die das Erkrankungsrisiko um das 300-600fache erhöhen (5). Für die primäre Prävention stehen zwei Impfstoffe zur Verfügung. Seit Mitte März 2007 liegt eine Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut für die Einführung einer generellen Impfung gegen HPV für alle Mädchen im Alter von 12 -17 Jahren vor (6).

1.4 Überleben und Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms sind die Tumorgroße bzw. das Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen, die Invasionstiefe, Lymphgefäßeinbrüche, das Grading, Tumorgroße >4cm, eine peritumorale Entzündung und der histologische Tumortyp (7, 8). Die Wertigkeit dieser Faktoren ist jedoch unterschiedlich.

Der Lymphknotenstatus hat wesentlichen Einfluss auf die Prognose. Während bei negativen Lymphknoten die Überlebensrate bei 89% liegt, fällt sie bei einem metastatischen Lymphknoten auf 81%, bei zwei bis drei Lymphknotenmetastasen auf 63% und bei mehr als drei Lymphknotenmetastasen auf 41% ab (9, 10, 11, 12). Die Prognose der Erkrankung ist zudem für iliakal kommunen und paraaortalen Befall deutlich ungünstiger als für pelvine Lymphknotenmetastasen anderer Lokalisationen (13). Weitere Prognosefaktoren sind der Differenzierungsgrad, die Invasionstiefe des Tumors (14, 15), der parametraner Befall (16), der chirurgische Absetzungsrand (17) sowie die positive Peritonealzytologie (18).

Das 5-Jahres-Geamtüberleben fällt von 97,5% für das FIGO-Stadium IA1 auf 75,7% im Stadium IB2 und 41,5% im Stadium IIIB ab. Die Lymphangiosis verschlechtert das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen in den FIGO-Stadien I/II von 91,3% auf 79,5%, im Stadium III/IV von 34% auf 25,4% (19). Platten- und Adenokarzinome unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Prognose, hingegen haben adenosquamöse und klarzellige Tumoren ein höheres Progressionsrisiko (20). Die prognostische Bedeutung der HPV-Subtypen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (21).

Entsprechend der aktuellen S2-Leitlinien (22) sowie den Daten von Peters et al. (23) gelten Lymphknotenmetastasen und/oder Parametrienbefall und/oder positive Resektionsränder als Risikofaktoren und damit als Indikationen für eine adjuvante

Therapie. Durch die adjuvante simultane Radiochemotherapie kann das 4-Jahres-progressionsfreie Überleben von 63% nach alleiniger Radiatio auf 80% und das Gesamtüberleben von 71% auf 81% verbessert werden (23). Der onkologische Benefit der adjuvanten Radiochemotherapie ist abhängig von der Tumorgrosse und der Anzahl befallener Lymphknoten. So beträgt die Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens für Patientinnen mit Tumorgrosse < 2cm lediglich 5%, > 2cm aber 19%, lediglich 4% bei Befall eines Lymphknotens, aber 20% bei Befall von mindestens zwei Lymphknoten. Das Alter der Patientin hat keinen Einfluss auf den Benefit und somit sollte auch älteren Patientinnen die adjuvante Radiochemotherapie, Kontraindikationen ausgenommen, nicht vorenthalten werden (24, 25).

1.5 Therapie des Zervixkarzinoms

1.5.1 Operative Therapieverfahren

Die operative Therapie des primären Zervixkarzinoms umfasst ein weites Spektrum. Als fertilitätserhaltende Operationen gibt es die Konisation sowie Trachelektomie. Die klassischen Operationsverfahren umfassen die einfache Hysterektomie, die radikale Hysterektomie mit ihren verschiedenen Zugangswegen und Modifikationen sowie die exenterative Chirurgie. Ab Stadium FIGO Ib2 ist die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie integraler Bestandteil der Therapie. In Abbildung 2 ist das therapeutische Vorgehen im Stadium FIGO Ib2 dargestellt (26).

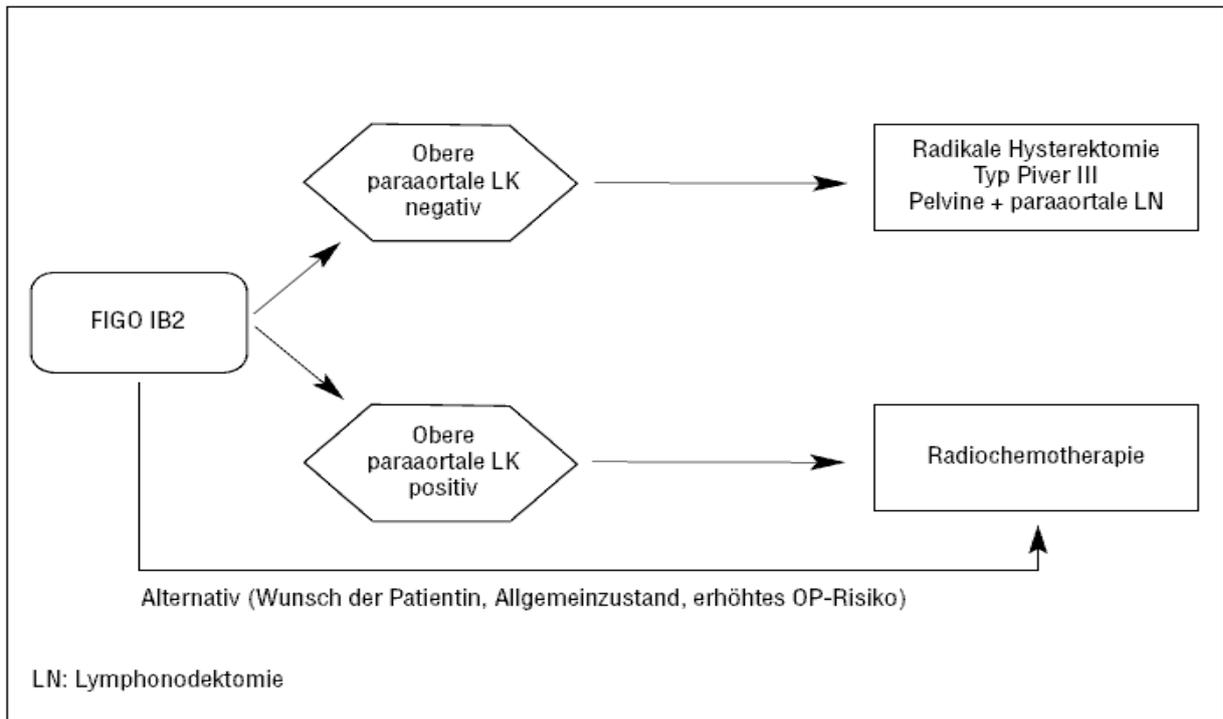


Abbildung 2: Stadienadaptierte Therapie. FIGO Ib2 (26).

1.5.1.1 Radikale Hysterektomie (HE)

Alle heute gebräuchlichen Verfahren der radikalen Hysterektomie gehen grundsätzlich entweder auf die abdominale Operationen nach Wertheim und deren Modifikationen (27) oder auf die Operation nach Schauta (28) über einen vaginalen Weg mit ihren Modifikationen zurück (Abbildung 3).



Abbildung 3: F. Schauta (1849-1919) und E. Wertheim (1864-1920).

Aufgrund der Limitationen der Lymphonodektomie von vaginal, war im vergangenen Jahrhundert die vaginale radikale Hysterektomie durch die Wertheim'sche Operation mit ihren Modifikationen und Weiterentwicklungen nahezu verdrängt worden. Erst mit der Möglichkeit der sicheren laparoskopischen Lymphonodektomie erlebte die Schauta'sche Technik eine Renaissance.

Für das Zervixkarzinom im Stadium FIGO IA1 L1 bis IIa stellt die radikale Hysterektomie (ab FIGO-Stadium Ib2 mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie) die operative Standardtherapie dar. Entsprechend dem Stadium muss die Radikalität der Resektion der Parametrien angepasst werden. Zu den onkologischen Ergebnissen und der operationsbedingten Toxizität existiert umfangreiche Literatur (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

1.5.1.2 Laparoskopisch assistierte Techniken zur radikalen HE

Mit der Standardisierung der laparoskopischen Lymphonodektomie in der gynäkologischen Onkologie wurden in den letzten Jahren die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie, die total laparoskopische radikale Hysterektomie und die roboter-assistierte radikale Hysterektomie etabliert. All diesen Verfahren ist gemeinsam, dass sie mit einem geringeren Blutverlust, einer schnelleren Mobilisierung der Patientin, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, einem besseren kosmetischen Resultat bei vergleichbarer onkologischer Sicherheit einhergehen. Sie benötigen jedoch zumeist eine längere Operationszeit gegenüber der offenen radikalen Hysterektomie (10, 29, 32, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48). Bei schnellerer Mobilisierung kann die adjuvante Therapie ohne Verzögerung begonnen werden. Vorteilhaft ist weiterhin, dass durch den Vergrößerungseffekt der Laparoskopie eine genaue Darstellung und Schonung der autonomen pelvinen Nerven möglich ist. Unterschieden wird zwischen laparoskopisch assistierten vaginalen und total laparoskopischen Hysterektomien. Ein Operationspräparat nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie Typ III ohne Adnexektomie bei Zervixkarzinom ist in Abbildung 4 dargestellt.



Abbildung 4: Operationspräparat nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie Typ III ohne Adnexektomie bei Zervixkarzinom Stadium IB1.

Perioperative Morbidität besteht hauptsächlich in der Verletzung von Gefässen, der Uteren und der Blase (30). Im Vergleich offener (laparotomischer), vaginaler und laparoskopischer Hysterektomien an über 10.000 Patientinnen verzeichnete die laparoskopische Technik die niedrigste Rate an Gesamtkomplikationen, Infektionen und Blutungen. Dafür standen bei der laparoskopischen Technik naturgemäss Ureterkomplikationen im Vordergrund. Darüber hinaus belegt die Arbeit von Mäkinen et al. eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen der Erfahrung des Operateurs und Blasen- und Ureterverletzungen (31).

In einer grossen prospektiven Studie konnten Hertel et al. (32) die onkologische Gleichwertigkeit der laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie zur abdominalen radikalen Hysterektomie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 117 Monaten demonstrieren. Für die 110 Patientinnen ohne unabhängige Prognosefaktoren (L1 und V1, N1, Tumorgrosse unter 4 cm) beträgt das geschätzte Fünfjahresüberleben 95%. Die Frage, ob die Kombination laparoskopischer Verfahren der radikalen HE und der adjuvanten Radiochemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren weniger nebenwirkungsbehaftet ist als die adjuvante Therapie nach der abdominalen HE scheint nachvollziehbar, ist bisher aber nicht untersucht worden. Daten nach total laparoskopischen Verfahren liegen vor. In diesen wurden jedoch die radiogenen Nebenwirkungen kaum bzw. nicht analysiert (30, 33, 49, 50).

Die onkologischen Ergebnisse der laparoskopischen Technik werden auch in der gültigen Leitlinie als onkologisch gleichwertig angesehen (10, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

1.5.2 Radio(chemo)therapie

Bei Vorliegen von Risikofaktoren (FIGO IIB, pN1, G3, L1/V1, Tumor >4cm), ist eine adjuvante Radio(chemo)therapie indiziert. Diese senkt die Rate an lokalen Rezidiven und verbessert das Gesamtüberleben (23, 51).

Durch die Publikation der randomisierten Studien Ende der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts hat sich in der Primärtherapie die kombinierte simultane Radiochemotherapie gegen die alleinige Radiotherapie durchgesetzt. Durch den simultanen Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie und einer Bestrahlung konnte für die Patientinnen das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu versterben, um 20-30% reduziert, die lokale Kontrolle, das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben um 10-15% verbessert werden (23, 24, 25, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57). Durch die gleichzeitige Gabe von platinhaltiger Chemotherapie wurde keine Erhöhung der Rate an Spät komplikationen beobachtet (58, 59).

Die adjuvante Therapie besteht aus drei Säulen: 1. der perkutanen Strahlentherapie unter Erfassung der Primärtumorregion und der pelvinen Lymphabflusswege. Im Falle histologisch gesicherter paraaortaler Metastasen (pM1 LYM) sollte auch diese Region bestrahlt werden. 2. die Brachytherapie (Afterloading). Durch die Verwendung lokaler hoher Strahlendosen an der Zervix selbst gelingt es, biologisch effektive Dosen zu applizieren, um eine Tumoreradikation zu erreichen. 3. die simultane Chemotherapie.

1.5.2.1 Perkutane Strahlentherapie

Die Radiotherapie sollte ab dem FIGO-Stadium IIB und in jedem Fall bei Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden (60).

Die perkutane Strahlentherapie sollte 3D-geplant an Linearbeschleunigern in einer Mehrfeldertechnik erfolgen (Abbildung 5). Das Zielvolumen umfasst die Primärtumorregion und die pelvinen, und bei gesichertem Befall, auch die paraaortalen Lymphknotenregionen. Die Mehrfeldertechnik ermöglicht die homogene Dosisverteilung im Zielvolumen und die Möglichkeit der Optimierung der Bestrahlungspläne je nach Belastung der Risikoorgane. Mit Hilfe neuer Techniken (IMRT, Stereotaxie, Tomotherapie) können Akut- und Spätreaktionen weiter reduziert werden.

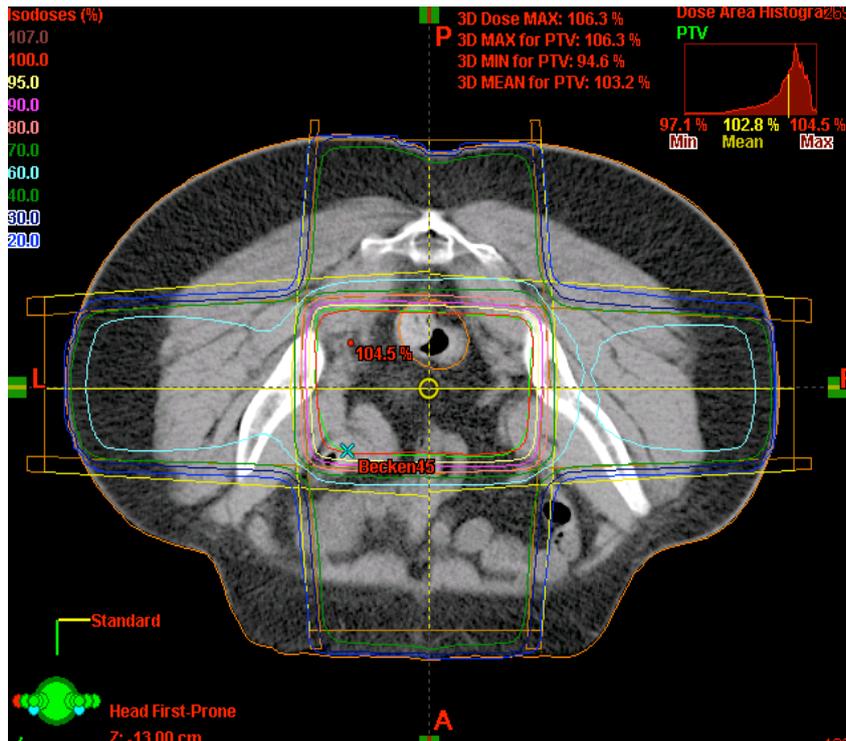


Abbildung 5: 3D-geplante Strahlentherapie bei einer Patientin mit Zervixkarzinom.

1.5.2.2 Brachytherapie

Die Brachytherapie ist bisher unverzichtbarer Bestandteil der Primärtherapie. Nur so gelingt es, eine biologisch effektive Dosis am Tumor zu applizieren. Die Brachytherapie kann als LDR (low dose rate), PDR (pulse dose rate) oder HDR (high dose rate) Therapie erfolgen. In der Vergangenheit gab es eine verwirrende Anzahl von Klassifikationssystemen zur Dosisverschreibung und -dokumentation. Die Wiener Arbeitsgruppe um Pötter et al. (61) konnte zeigen, dass mit Hilfe der MRT-basierten Brachytherapie die lokale Kontrolle selbst bei grossen Zervixkarzinomen beeindruckend hoch sein kann. Durch die Optimierung der Pläne bezüglich der Risikoorgane liess sich die Belastung von Rektum und Blase im Vergleich zu herkömmlichen Techniken deutlich reduzieren. Die Brachytherapie kann bei kleinen Zervixkarzinomen begleitend zur Therapie erfolgen, bei bulky Befunden sollte durch eine vorgeschaltete perkutane Therapie die Verkleinerung des Tumors- und damit verbundene Schonung der Risikoorgane- ausgenutzt werden.

1.5.2.3 Extended Field (Paraaortale) Bestrahlung

Das Risiko für den Befall paraaortaler Lymphknoten ist abhängig vom FIGO-Stadium. Bei gesicherten paraaortalen oder hohen iliakal kommunen Lymphknotenmetastasen

erzielt die Strahlentherapie in der Region sehr gute lokale Kontrollraten und ermöglicht einen kurativen Ansatz (Abbildung 6). Allerdings ist die deutlich erhöhte Rate von v.a. gastrointestinale Akut-und Spättoxizität zu bedenken (62, 63).

Die im Jahr 2007 publizierte Zwischenauswertung der RTOG 0016 Studie konnte für Patientinnen mit gesicherten paraaortalen Metastasen ein beeindruckendes erkrankungsfreies Überleben von nahezu 50% nach 18 Monaten nachgewiesen werden, allerdings auf Kosten von 81% Grad 3 und 4 Akutreaktionen (ausgenommen Leukopenie) und 40% Grad 3 und 4 Spätnebenwirkungen. 6/26 Patientinnen hatten aufgrund von therapiebedingten Komplikationen eine operative Intervention (64).

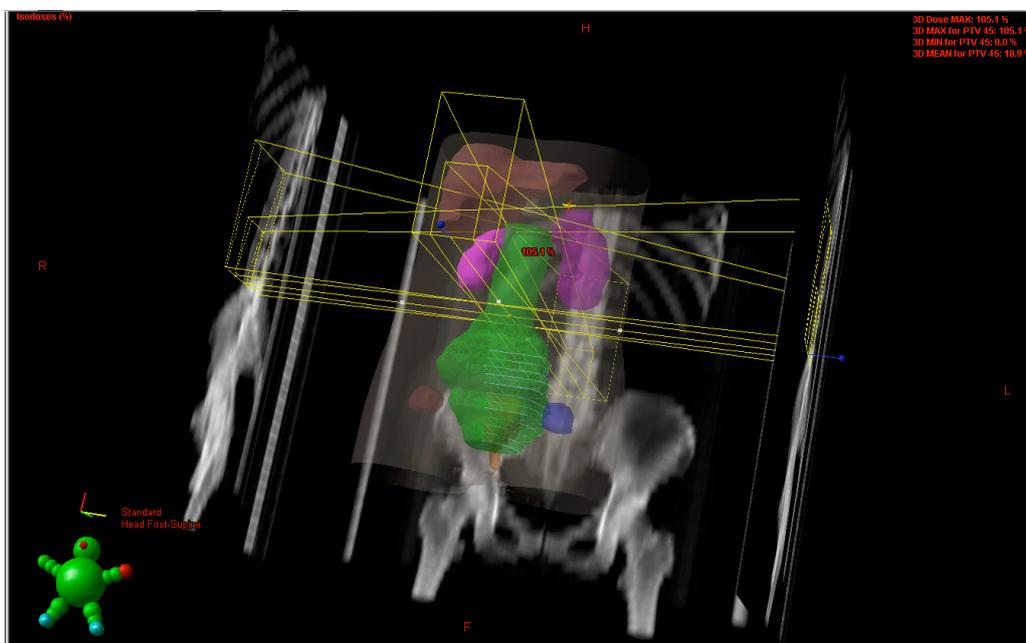


Abbildung 6: Patientin mit paraaortalen Metastasen. Extended Field Bestrahlung. Grün= Lymphabflusswege, violett= Nieren, braun= Leber.

1.5.2.4 Neue Techniken der Radiatio

Die Radioonkologie erfuhr in den letzten zehn Jahren eine rasante technische Weiterentwicklung (Abbildungen 7 und 8). Ziel war und ist zum einen die Verbesserung der onkologischen Ergebnisse durch die Möglichkeiten, genauere Zielvolumina abzudecken, gezielte Dosisescalationen durchzuführen, aber auch die Toxizität der Gesamtbehandlung zu reduzieren. Ein Beispiel ist die Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) (Abbildung 8).

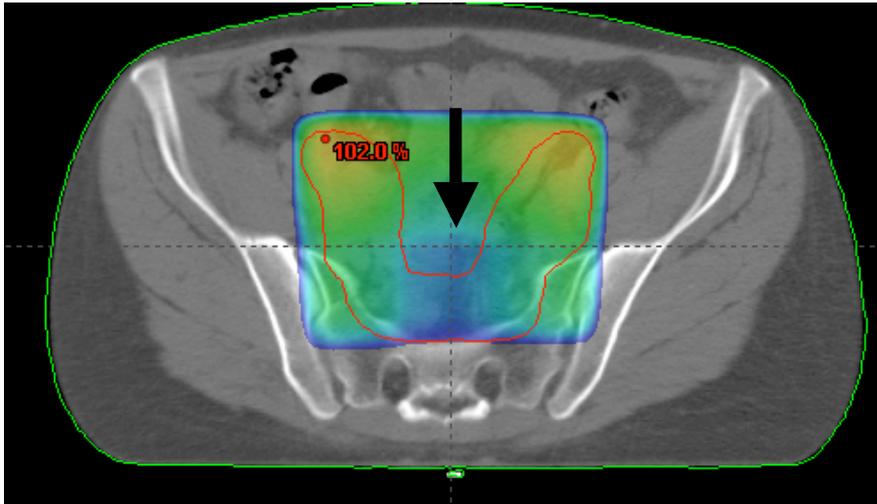


Abbildung 7: Dosisverteilung der Strahlentherapie in konventioneller 3D-Planung. Darstellung der 95% Isodose, die das Zielvolumen (rot) umschliesst. Darstellung der Bereiche ausserhalb des Zielvolumens (Dünndarm), die durch die verschriebene Dosis belastet werden (Pfeil)

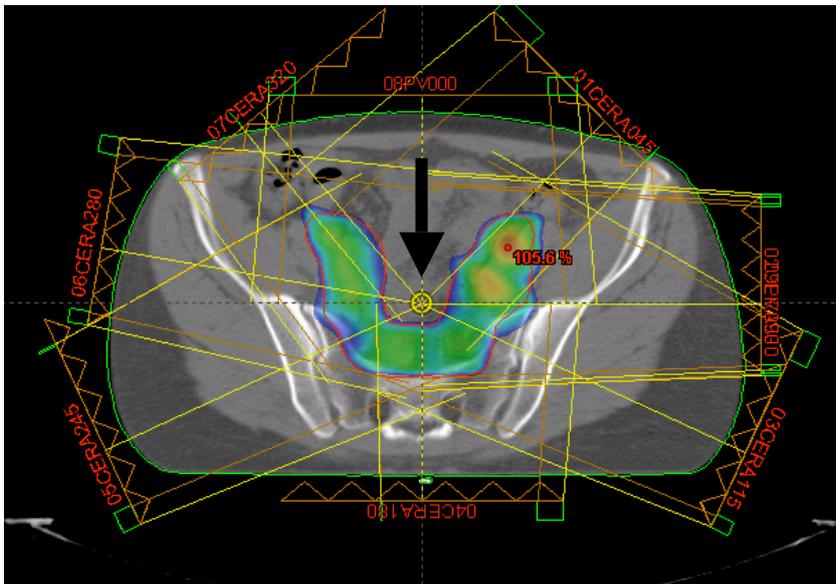


Abbildung 8: Dosisverteilung der Strahlentherapie in IMRT Technik. Deutliche Schonung des Dünndarms. 95% Isodose umschliesst nur das Zielvolumen (rot).

Es konnte bei gleichwertigen onkologischen Ergebnissen eine deutliche Reduzierung der therapiebedingten Akut- und Spättoxizität (65, 66, 67) erreicht werden.

1.5.2.5 System zur Einteilung therapiebedingter Nebenwirkungen

In der Dokumentation radiogener Nebenwirkungen werden Akut- von Spätreaktionen unterschieden. Erstere sind häufig, entstehen in den ersten 90 Tagen nach Therapiebeginn und bilden sich meistens ohne spezifische Therapie zurück. Sie können mit symptomatischen Massnahmen gemildert werden. Spätreaktionen entstehen später als 90 Tage nach dem Therapiebeginn, sind seltener und häufig chronisch. Die Vergleichbarkeit der Graduierung von Nebenwirkungen in den verschiedenen Publikationen ist durch die Verwendung verschiedener Einteilungssysteme limitiert. Am weitesten verbreitet ist die Graduierung der Akutnebenwirkungen und Spätnebenwirkungen nach CTCAE v.3.0, bzw. aktuell in der Version 4.0 (68). Spätnebenwirkungen wurden lange mittels RTOG-Score als auch nach LENT-SOMA klassifiziert (69, 70). Darüber hinaus findet die frankoitalienische Einteilung nach Chassagne Verwendung (71). Diese erlaubt die sehr detaillierte Erfassung verschiedener urogenitaler, gastrointestinaler und anderer Nebenwirkungen. Limitationen sind die fehlende Trennung von Akut- und Spätnebenwirkungen und der erhebliche Dokumentationsaufwand. Andere Einteilungen konnten sich bisher nicht durchsetzen (72).

1.5.2.6 Nebenwirkungen der adjuvanten Radio(chemo)therapie

Im Vergleich zu der operationsbedingten Toxizität existieren weit weniger Daten über die Akut- und Spätnebenwirkungen bei Patientinnen nach radikaler Hysterektomie und postoperativer Radio(chemo)therapie. Die Einordnung radiogener Nebenwirkungen ist limitiert durch unterschiedliche Techniken und Dosen, aber auch die verschiedenen Scoring-Systeme, die zur Dokumentation der Nebenwirkungen Anwendung fanden (23, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82).

Kirwan et al. (83) publizierten 2003 eine Zusammenfassung der Akut- und Spättoxizität der Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom, wobei im Gegensatz zu den Akutreaktionen, die Langzeittoxizität nach adjuvanter Radiochemotherapie gegenüber der adjuvanten Radiatio nicht erhöht sind, wohl aber der Akutnebenwirkungen. Akutreaktionen betreffen das Gastrointestinalum (GI), z.B. als Diarrhoe, häufiger Stuhldrang, Meteorismus etc, das Knochenmark (Veränderungen des roten und weissen Blutbildes), die Haut (Erythem) und das Urogenitalsystem (GU) als Pollakisurie, Nykturie, Dysurie, Mucositis. Sie wurden in geringer Schwere (Grad 1, 2) bei 45% (GI), 53% (Knochenmark), 16% (Haut) und 18% (GU) der Patientinnen

dokumentiert. Grad 3 und 4 Akutreaktionen waren mit 8%, 28%, 2%, 1,5% deutlich seltener. Symptomatische Massnahmen wie Sitzbäder, Antidiarrhoika und konsequente Therapie von Harnwegsinfekten kommen hier zur Anwendung und können die Akutsymptome lindern. Die meisten Akutreaktionen bilden sich nach Ende der Strahlentherapie ohne spezifische Therapie und folgenlos zurück. Milde Grad 1 und 2 Toxizität ist häufig. Chen et al. (75) geben eine Häufigkeit von 28% als Akuttoxizität nach perkutaner Radiatio des Beckens an. Zivanovic et al. (84) berichten über die onkologischen Daten und Toxizitäten von 27 Patientinnen mit Zervixkarzinomen im Stadium IB2. Bei einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 72% entwickelten 24% aller Patientinnen Grad 3-5 Akutnebenwirkungen.

Spätnebenwirkungen können sich mit einer Latenz von Wochen bis Jahren nach der Behandlung manifestieren. Gastrointestinale Spätnebenwirkungen treten in den ersten zwei Jahren auf, urogenitale Spätnebenwirkungen können sich deutlich später zeigen, wie auch die seltenen Sekundärmalignome.

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom und/oder Strahlentherapie ist das Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems erhöht (85). Chantani et al. (78) berichten über das Auftreten von Grad 1 und 2 Fussödemen bei 42% der Patientinnen nach fünf und 49% der Patientinnen nach zehn Jahren. Therapeutisch im Vordergrund stehen Hautpflege, physikalische Massnahmen und körperliche Aktivität (86). Vaginalnekrosen und Uterusnekrosen sind sehr seltene Ereignisse, die eine operative Korrektur erfordern (87, 88).

Gastrointestinale Spätnebenwirkungen aller Schweregrade werden bei ca. 17% der Patientinnen beschrieben (82). Die Rate höhergradiger Spätkomplikationen beträgt bei Perez et al. (89) für die alleinige Radiatio ca. 5-11%. Sie beinhalten chronische Proktitiden (1%), Ureterstrikturen (1,8%), vesikovaginale Fistelbildungen (1%) sowie Darmobstruktion und -perforation (4%). Grad 2-Nebenwirkungen werden bei 8-29% der postoperativ nach Hysterektomie bestrahlten Patientinnen geschildert: Vaginalstenosen mit 3,5%, Proktitis mit 2,5% und Zystitis mit 1,7%. Die Inzidenz für Dünndarmobstruktionen lag bei 4% nach fünf Jahren und 8% nach zehn Jahren. Die Inzidenz von Grad 3 und 4 Blasenkomplikationen liegt um 5% nach Hysterektomie und Bestrahlung, die der obstruktiven Uropathie bis 4% (81). In der randomisierten Studie von Landoni et al. (90) ist eine Verdoppelung der Rate an Spätnebenwirkungen bei Patientinnen, die wegen eines Zervixkarzinoms eine postoperative Radiatio erhalten

hatten, verglichen mit denen, die primär bestrahlt worden waren, beschrieben. Dies wird durch andere Autoren bestätigt (81, 89, 92). Im Jahre 2000 publizierte die Arbeitsgruppe von Zola et al. (81) urologische Toxizitätsdaten nach radikaler Hysterektomie +/- adjuvanter Strahlentherapie. Zum einen belegte die Arbeit, dass die Strahlentherapie die Inzidenz und Schwere urologischer Nebenwirkungen deutlich erhöht. Zum anderen, dass die adjuvante Therapie nach der radikalen Hysterektomie Typ III zu mehr urologischen Komplikationen führt als die adjuvante Therapie nach der radikalen HE Typ II (urogenitale Grad 3 Nebenwirkungen 3% versus 10%) (81). Die Inzidenz und Schwere der auftretenden Komplikationen wird somit neben der Technik und Dosis der Bestrahlung ganz entscheidend von der Wahl der operativen Methode beeinflusst. Die höchsten Inzidenzen für höhergradige Spät komplikationen werden nach radikaler Hysterektomie und Strahlentherapie beschrieben (81, 82, 91) und sind günstiger für die Radiatio in Kombination mit einer Operation eingeschränkter Radikalität im Sinne einer extrafaszialen Hysterektomie (92). So beträgt die Inzidenz von Grad 2-4 nichtrektalen Komplikationen nach radikaler Hysterektomie 16%, nach einfacher Hysterektomie nur 7%, die der Grad 3 und 4 rektalen Komplikationen 3% nach radikaler Hysterektomie und 0% nach einfacher Hysterektomie. Auch die Inzidenz von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist nach einfachem Eingriff gefolgt von Strahlentherapie mit 2% deutlich geringer als die nach radikaler Hysterektomie und Bestrahlung mit 10% (81). Dies legt die Hoffnung nahe, dass ein weniger traumatisierendes Operationsverfahren wie die LARVH zur Senkung der Toxizität der Gesamtbehandlung beiträgt- bei vergleichbarer onkologischer Sicherheit.

2 Ziele der Arbeit

Die chirurgische Therapie für Patientinnen mit Zervixkarzinom wurde vor rund 100 Jahren von Schauta und Wertheim entwickelt. Da nur der abdominale Zugang die Möglichkeit der Lymphonodektomie bot, wurde die Operation nach Wertheim zur chirurgischen Standardtherapie für fast ein Jahrhundert. Erst mit der Evaluierung und Etablierung der laparoskopischen Lymphonodektomie, erlebte die Schauta-Operation mit dem vaginalen Zugang eine Renaissance. Die onkologischen Ergebnisse und therapiebedingte Toxizität der konventionellen Operationstechniken und adjuvanter Therapieverfahren sind beschrieben.

Im Gegensatz dazu existieren in der Literatur nur wenig und nicht systematisch erfasste Daten zur Toxizität und den onkologischen Ergebnissen nach laparoskopisch assistierter Hysterektomie und nachfolgender adjuvanter Radiochemotherapie.

In der vorliegenden retrospektiven Studie werden 55 Patientinnen mit Zervixkarzinom nach LARVH und nachfolgender adjuvanter Therapie analysiert. Im Vergleich zur Literatur werden

1. die onkologischen Ergebnisse (5- Jahres- Überlebensrate, erkrankungsfreies und lokalrezidivfreies Überleben) und
2. die therapieassoziierte Gesamttoxizität des nach laparoskopischer Hysterektomie adjuvant behandelten Patientinnenkollektivs im Vergleich zu den Daten zur adjuvanter Therapie nach Laparotomie dargestellt.

Die interessierende Frage ist, ob weniger traumatisierende, laparoskopische Operationsverfahren in der gynäkologischen Onkologie zur Reduktion der Inzidenz und Schwere der therapieassoziierten Toxizität einer adjuvanter Radio(chemo)therapie beitragen können.

Die Darstellungen beziehen sich auf 55 Patientinnen, die zwischen 1994 und 2005 nach einer laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie eine adjuvante Radio(chemo)therapie erhalten haben.

Die vorliegende Arbeit dient dazu, die onkologischen Ergebnissen und die kumulative Toxizität nach laparoskopisch assistierter Hysterektomie im Vergleich zu konventionellen laparotomischen Verfahren und adjuvanter Therapie zu evaluieren.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientinnencharakteristik

Von 1999 bis 2005 wurden an den Klinik für Gynäkologie der Friedrich-Schiller Universität Jena und der Klinik für Gynäkologie der Charité Berlin 204 Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom operiert. Alle Patientinnen erhielten eine laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH). 94 von 204 Patientinnen erfüllten wegen vorliegender Risikofaktoren auf der Basis der zum Zeitpunkt der Entscheidung gültigen Leitlinien und auf der Basis einer interdisziplinären Therapieempfehlung die Indikationskriterien für eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie. 27/94 Patientinnen erhielten ihre Radiochemotherapie in einer anderen Abteilung und 12/94 Patientinnen wurden wegen fehlender Nachsorgedaten von einer weiteren Auswertung ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit werden somit die Daten von 55 Patientinnen retrospektiv analysiert.

3.2 Radiologisches Staging

Alle Patientinnen erhielten vor geplanter Operation eine Röntgenaufnahme der Lunge in zwei Ebenen und eine Sonographie des Oberbauches zum Ausschluss einer Fernmetastasierung.

3.3 Operatives Staging

Vor Beginn der Operation wurden alle Patientinnen unter Allgemeinanästhesie einer gynäkologischen Untersuchung unterzogen.

Das laparoskopische Staging begann mit der Einführung der 10 mm Optik über den Nabel und der Inspektion des gesamten Abdominalraums. Bei auffälligen Befunden am Peritoneum oder der Leber wurden Biopsien entnommen und einer Schnellschnittuntersuchung zugeführt. Konnte eine abdominale Tumorausbreitung ausgeschlossen werden, wurde das kleine Becken inspiziert. Makroskopisch auffällige Regionen wurden biopsiert. Im Anschluss erfolgte eine Douglasspül-Zytologie. Konnte eine eindeutige Tumorausbreitung auf Blase, Rektum oder intrabdominale Organe festgestellt werden, verzichtete man auf eine Biopsie, um die Verschleppung von Tumorzellen zu vermeiden. Bestand klinisch kein Verdacht auf eine Blaseninfiltration, wurde die Harnblase mit 100-150 ml NaCl Lösung aufgefüllt und das vesikozervikale sowie das vesikovaginale Spatium bis in das Niveau der vorderen Scheidenwandung präpariert. Von dorsal wurden Biopsien aus der Harnblasenhinterwand zur

histologischen Untersuchung entnommen. Daraufhin folgte die rechtsseitige paraaortale Lymphonodektomie sowie der präsakralen und inframesenterialen linksseitigen paraaortalen Lymphonodektomie. Konnten in der Schnellschnittuntersuchung positive Lymphknoten festgestellt werden, wurde die paraaortale Lymphonodektomie bis auf das infrarenale Niveau ausgedehnt (Abbildung 9). Nach der Paraaortalregion erfolgt die beidseitige pelvine Lymphonodektomie. Die Areale der Lymphonodektomie sind in Abbildung 9 gezeigt. Bei positiven infrarenalen Lymphknoten im Schnellschnitt erfolgte eine Exstirpation der linken skalenen Lymphknoten, um eine thorakale Tumorausbreitung auszuschliessen. Die einzelnen Teilschritte des laparoskopischen Stagings wurden ausführlich beschrieben (93, 94, 95, 96, 97, 98, 99).

3.4 Therapie

Die Therapie nach laparoskopischem Staging bestand in einer laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH), (siehe Abschnitt 3.4.1) und einer adjuvanten Radio(chemo)therapie (siehe Abschnitt 3.4.2).

3.4.1 Technik der laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie

Nach Anlegen des Pneumoperitoneums und Einführen der entsprechenden Trokare begann die Operation mit der rechtsseitigen paraaortalen Lymphadenektomie. Die Lymphknoten wurden bis auf Höhe der Arteria und Vena mesenterica inferior entfernt. Bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen wurde die Lymphonodektomie bis nach infrarenal ausgedehnt. Daraufhin wurde die linke paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Der Vorteil des Vergrößerungseffektes der laparoskopischen Optik zeigt sich in Abbildung 10 bei einem tumorinfiltrierten paraaortalen Lymphknoten. Die paravesikale und pararektale Grube wurden breit eröffnet und die beidseitige Lymphadenektomie vervollständigt. Im darauf folgenden Schritt wurde die parametrane Lymphonodektomie zwischen den Ästen der Arteria und Vena iliaca interna sowie aus der Fossa lumbosacralis durchgeführt. Alle Lymphknoten wurden mittels Endobag geborgen und aus dem Abdomen entfernt.

Es folgte die Vorbereitung der vaginalen Hysterektomie. Zunächst wurde das Ligamentum infundibulopelvicum auf der rechten Seite bis zum Ureter isoliert, mehrfach bipolar koaguliert und anschliessend durchtrennt. Nach der Präparation des Ureters wurde der obere Bereich des rektovaginalen Ligaments inzidiert. Die Arteria und Vena uterina wurden an ihrem Abgang der Arteria iliaca interna freigelegt, koaguliert und

anschliessend durchtrennt. Nach Auffüllen der Harnblase wurde das Blasenperitoneum inzidiert und die Harnblase komplett bis auf das Niveau der vorderen Scheidenwand präpariert. Es folgte nun die partielle Präparation des supraurethralen Blasenpfeilers sowie das Abpräparieren der uterinen Gefässe vom Ureter; die Gefässe blieben in voller Länge am Uterus erhalten. Identisch war das Vorgehen auf der linken Seite. Abschliessend wurden beide paravesikalen Gruben breit eröffnet, um ein leichteres Vorgehen von vaginal zu ermöglichen.

Damit war der laparoskopische Teil zunächst beendet und die Patientin wurde zum vaginalen Teil der Operation umgelagert. Es wurde eine ausreichend weite Scheidenmanschette mit scharfen Klemmen gefasst. Die Scheidenschleimhaut wurde mit verdünnter Adrenalin-Lösung unterminiert und die Faszie abpräpariert. Es folgte der Verschluss der Scheide mit einer fortlaufend überwendlichen Naht. Nun wurde der Douglas-Raum eröffnet. Das Peritoneum wurde über den rektovaginalen Ligamenten inzidiert und nach kranial weiter verfolgt. Das Rektum wurde von den rektovaginalen Ligamenten stumpf abgeschoben. Es folgte die Präparation der Harnblase und das Erreichen des vesicocervikalen Septums, welches mit einem Breisky-Spekulum gesichert wurde. Zunächst beginnend auf der linken Seite wurde nun die Scheidenschleimhaut bei eins und drei Uhr gefasst und teils scharf, teils stumpf entlang der Scheidenfaszie präpariert bis der Paravesikalraum erreicht wurde. Einsetzen auch hier eines Breisky-Spekulums. Mit dem Clic-Manöver konnte der linksseitige Ureter identifiziert werden und der infrauretrale Blasenpfeiler durchtrennt werden. Anschliessend erfolgte die Darstellung des linken Ureters. Es folgte ein identisches Vorgehen auf der rechten Seite. Nach weiterem Freilegen und Abdrängen der beiden Ureteren, wurden die rektovaginalen Ligamente abgesetzt. Unter permanenter Visualisierung des Ureterverlaufes wurden die Rektovaginalligamente abgetragen. Nach dem Döderlein-Manöver konnte nun der Uterus gestülpt und die uterinen Gefässe in kompletter Länge am Uterus erhalten werden. Die Ureteren wurden nochmals abgeschoben und die verbliebenen Brücken zum rektovaginalen Ligament nach Abspannen mit der Wertheim-Klemme abgesetzt. Auf diese Weise wurde ein typisches Präparat nach LARVH gewonnen (Abbildung 4). Es folgte das Anlegen der Scheidenecknähte. Vor Beendigung des Eingriffes wurde der Bauchraum über die noch verbliebenen Trokare auf mögliche Blutungsquellen überprüft (38).

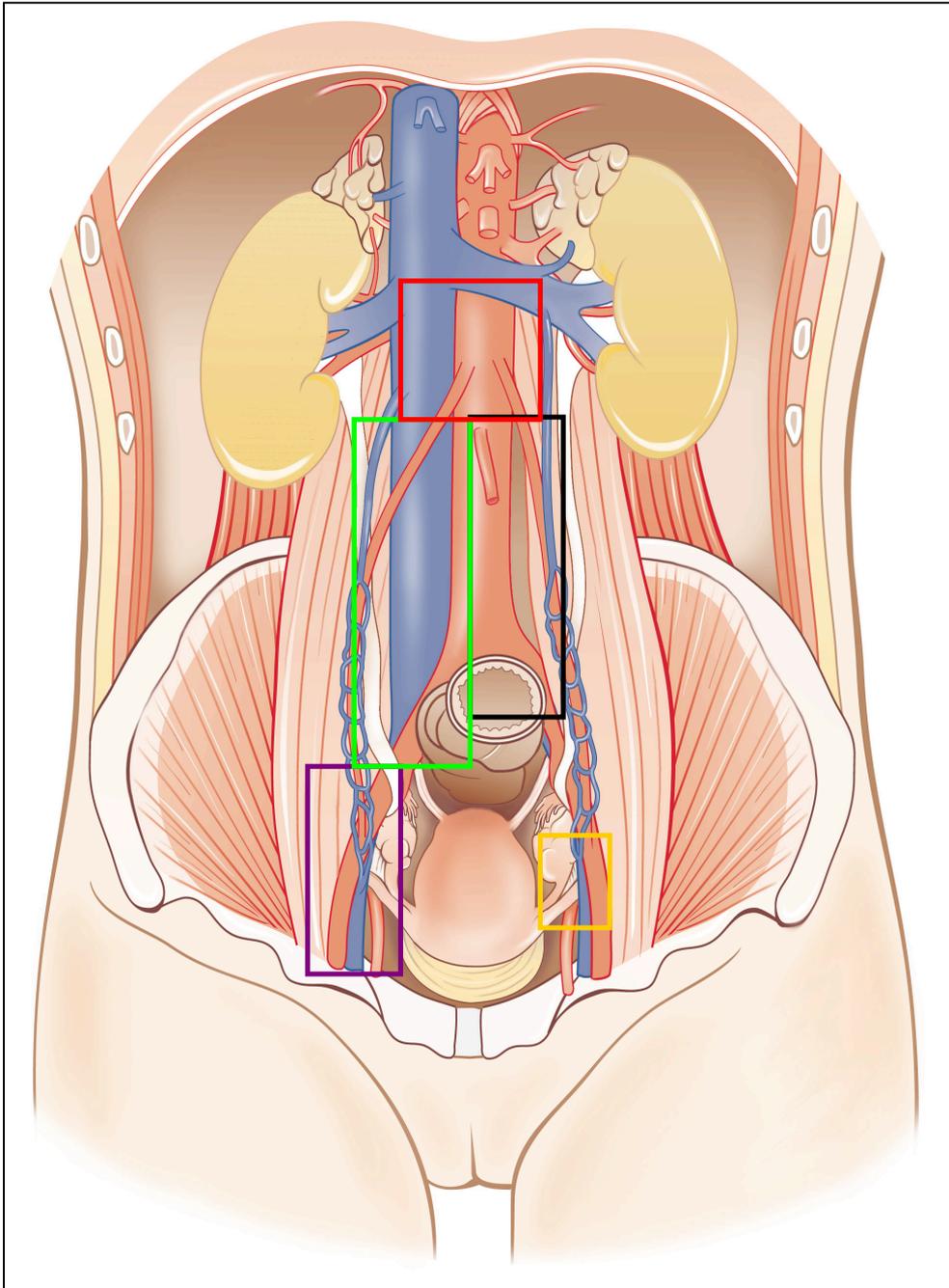


Abbildung 9: Areale der laparoskopischen Lymphadenektomie (rot = infrarenal links, schwarz = links infra-mesenterisch, grün = paraaortal rechts, violett = pelvin, gelb = parametran).

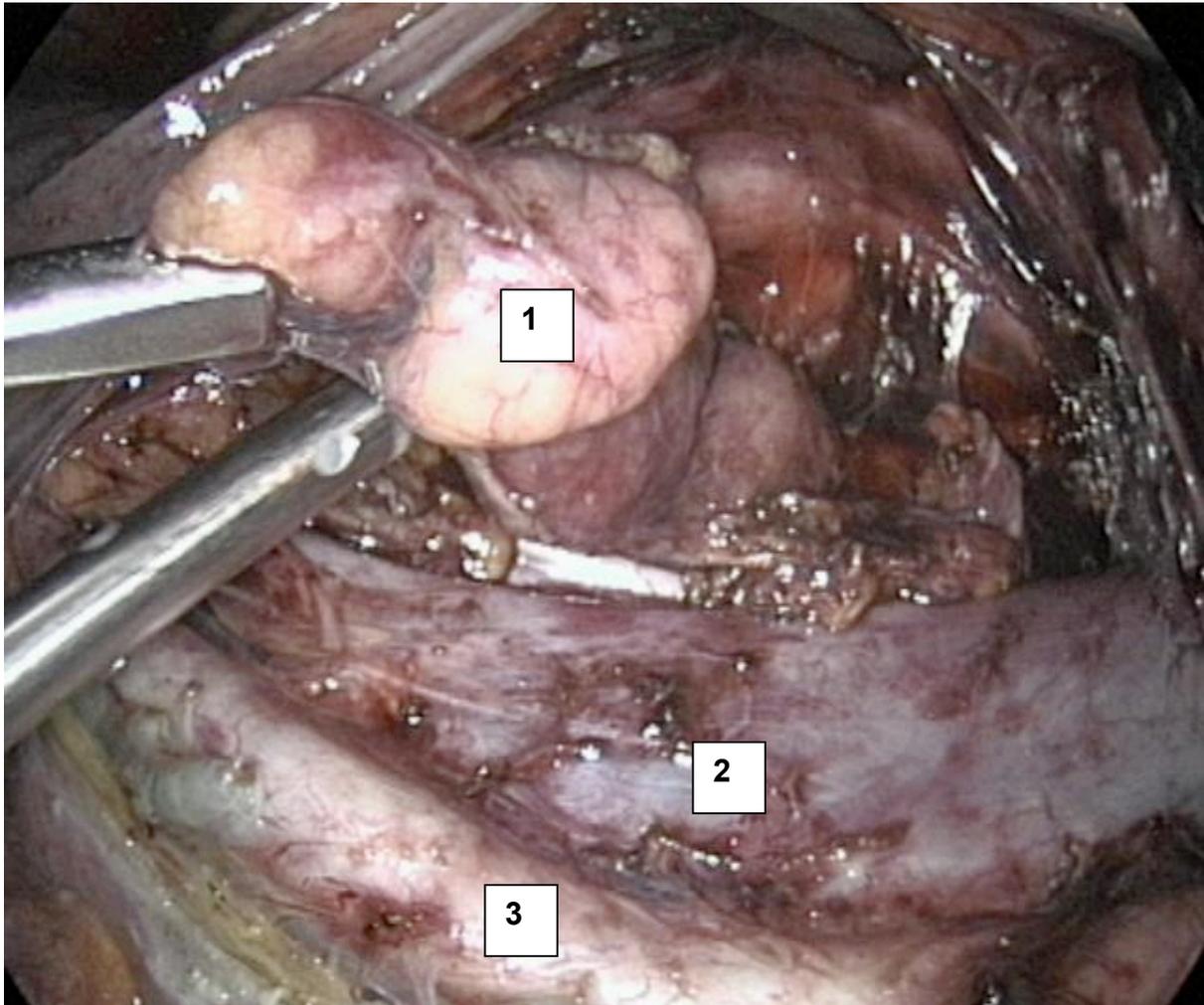


Abbildung 10: Tumorinfiltrierter paraaortaler Lymphknoten mit intakter Kapsel rechts, 2: V. cava, 3: A.iliaca communis rechts.

3.4.2 Radiotherapie

3.4.2.1 Indikationsstellung

Als Indikationen für eine adjuvante Radio(chemo)therapie waren definiert: Lymphknotenstatus pN+, Resektionsränder positiv oder randbildend, die Infiltration des Parametriums und/oder grosser Primärtumor >4 cm (ab FIGO-Stadium IB2). Zusätzliche Risikofaktoren wie Lymphangiose (L1), Hämangiose (V1), Alter: <50 Jahre, Grading G2 und G3 wurden in die Indikationsstellung mit einbezogen, waren aber bei Abwesenheit der vorgenannten Risikofaktoren nicht allein ausreichend zur Indikationsstellung. Die Entscheidung über die Durchführung einer adjuvanten Therapie wurde für jede Patientin in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen.

3.4.2.2 Durchführung der Strahlentherapie

In Abhängigkeit vom Risikoprofil erfolgte die Radiotherapie in Form einer kombinierten perkutanen Radiatio und Brachytherapie bei 33 der 55 Patientinnen (60%), als alleinige perkutane Strahlentherapie bei acht von 55 Patientinnen (14%) und als alleiniges Afterloading bei 14 von 55 (25,5%) Patientinnen. Vier von 55 Patientinnen (7%) erhielten eine Extended Field-Bestrahlung unter Einschluss der Paraaortalregion.

Die perkutane Radiatio wurde in Bauch- oder Rückenlage als 3D-geplante Therapie mit einem Linearbeschleuniger mit >10 MeV-Photonen durchgeführt. Hierbei wurde eine Mehrfeldertechnik angewandt (Abbildung 11), die bis zum Jahr 2000 z.T. über Gegenfelder mit einer biaxialen Pendelbestrahlung kombiniert wurde. Die perkutane Bestrahlung des Beckens wurde konventionell fraktioniert mit fünf wöchentlichen Einzeldosen von 1,5-1,8 Gy durchgeführt. Erfasst wurde die Primärtumorregion unter Einschluss der pelvinen Lymphabflusswege bis 45 Gy bzw. 50,4 Gy. Zum Teil wurden Patientinnen bis zum Jahr 2000 mit bis 60 Gy mit einer biaxialen Pendelbestrahlung behandelt. Die Gesamtdosis im Falle einer Extended Field Bestrahlung betrug 45 Gy. Die Gesamtbehandlungsdauer der Radio(chemo)therapie betrug im Mittel 56 Tage.

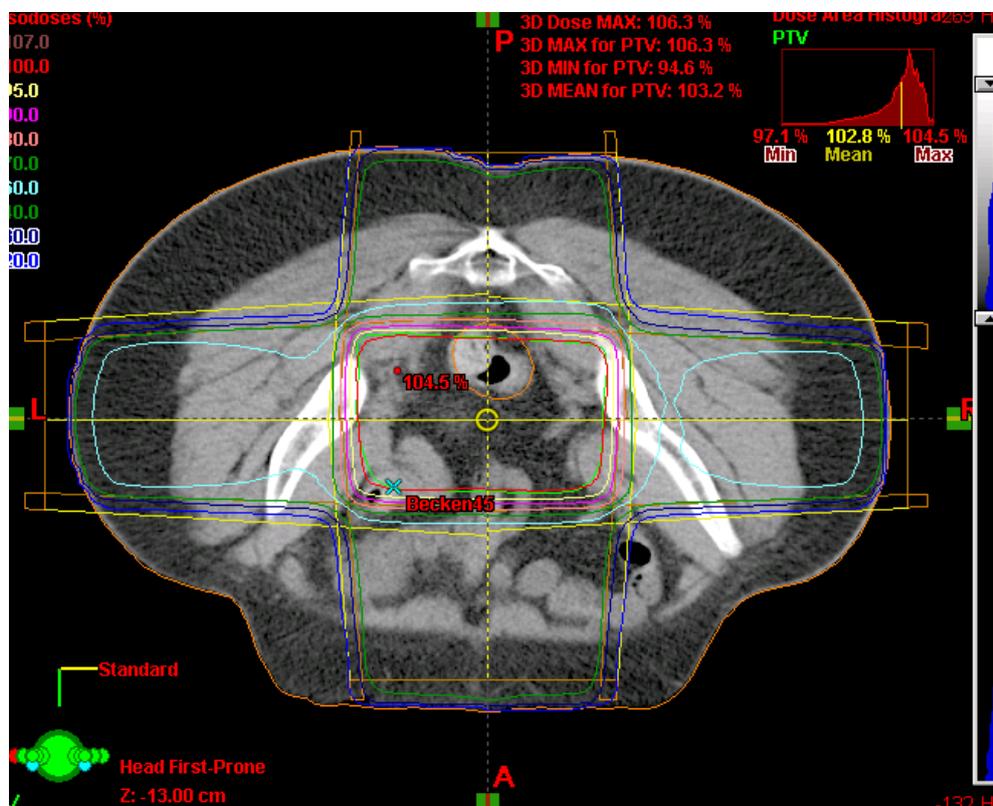


Abbildung 11: 3-D Strahlentherapie einer Patientin. Bauchlage. Die 95% Isodose (gelb) erfasst das Zielvolumen (rot).

3.4.2.3 Paraaortale Bestrahlung

Bei vier Patientinnen wurde die Paraaortalregion in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen. Dies erfolgte bei einer dieser vier Patientinnen aufgrund histologisch gesichertem Befall paraaortaler Lymphknoten. Bei dieser Patientin lag kein Befall der pelvinen Lymphknoten vor. Bei drei anderen Patientinnen erfolgte bei gesicherten Lymphknotenmetastasen iliakal kommun trotz histologisch negativer paraaortaler Lymphknoten die Bestrahlung der Paraaortalregion.

3.4.2.4 Brachytherapie

Die vaginale Brachytherapie wurde als Ir-192-HDR-Afterloadingtherapie zur Scheidenstumpfprophylaxe appliziert. Die Einzeldosen betragen dabei 5- 10 Gy, dosiert auf die Oberfläche mittels zwei bis drei Fraktionen. Bei alleiniger Brachytherapie wurden bis zum Jahr 1996 40 Gy Gesamtdosis in vier Fraktionen appliziert, ab 1996 vier Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 28 Gy auf 5 mm Schleimhauttiefe.

3.4.3 Chemotherapie

Ab dem Jahr 1999 haben mehrere randomisierte Studien die Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiatio nachweisen können (23, 55, 52, 57, 100). Dies änderte auch das Therapiekonzept für die adjuvante Situation nach 1999.

12 von 17 Patientinnen (70,6%), die nach 1999 behandelt wurden, erhielten bei Vorliegen mindestens zweier Risikofaktoren die adjuvante Therapie im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie.

Sechs Patientinnen erhielten Cisplatin mono, vier davon 20 mg/m²/d eins-fünf der Woche eins und fünf, zwei Patientinnen 40 mg/ m² Körperoberfläche (KOF) einmal wöchentlich. Zwei Patientinnen erhielten eine Kombination aus 1000 mg/m² KOF 5-FU und 20mg/m² KOF Cisplatin, jeweils in zwei Zyklen, zwei Patientinnen wurden mit der Kombination aus 50 mg/m² KOF Paclitaxel und Carboplatin nach Area under the curve (AUC) zwei mit je drei Zyklen behandelt. Eine Patientin erhielt simultan Carboplatin mono nach AUC 6 dosiert, insgesamt für zwei Zyklen, und eine weitere Patientin die Kombination aus 50 mg/m² KOF Paclitaxel und Carboplatin AUC 5 und 100 mg/ m² KOF Etoposid für drei Zyklen.

3.4.4 Modifikation des Therapieregimes

Das oben beschriebene Therapieregime wurde unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Verträglichkeit den Patientinnen entsprechend angepasst. Zu Modifikationen der geplanten Radiatio bzw. Radiotherapie kam es bei 16,5% (9/55) Patientinnen. Vier Veränderungen im Therapieplan wurden bei der Radiotherapie dokumentiert. Bei der Chemotherapie wurden wegen therapiebedingter Toxizität bei fünf Patientinnen Dosisanpassungen durchgeführt.

3.4.4.1 Anpassung der Radiotherapie

Bei vier Patientinnen kam es zu Änderungen des Therapieplans. Eine Patientin lehnte die perkutane Radiotherapie ab, so dass eine alleinige Brachytherapie durchgeführt wurde. Bei einer weiteren Patientin wurde die Brachytherapiedosis von sieben Gy auf fünf Gy reduziert, da sie eine Blasenmessung verweigerte. Wegen einer neu diagnostizierten pulmonalen Metastasierung wurde bei einer Patientin die Radiotherapie bei 16,2 Gy abgebrochen. Eine Reduktion der Gesamtdosis von 54 Gy auf 48 Gy wurde wegen hoher Anzahl exstirpierter pelviner Lymphknoten bei einer Patientin zur Senkung des Lymphödemrisikos veranlasst.

3.4.4.2 Anpassung der Chemotherapie

Bei 5/12 (9,1%) Patientinnen kam es zu Änderungen des Therapieplans, wovon vier Patientinnen Cisplatin und eine Patientin Carboplatin und Paclitaxel erhalten hatte. Bei den vier Patientinnen, die Cisplatin erhielten, wurde bei zwei Patientinnen der letzte Zyklus auf die Hälfte der Dosis reduziert, wegen einer Leukopenie Grad 3 und einmal wegen anhaltendem Fieber unklarer Genese. Zum vorzeitigen Beenden der Chemotherapie kam es bei einer Patientin aufgrund von einer Leukopenie und anhaltendem Fieber. Bei einer weiteren Patientin wurde wegen eines fieberhaften Harnwegsinfekts die Cisplatintherapie für eine Woche pausiert. Zur Halbierung des letzten Carboplatin- Paclitaxel Zyklus kam es bei einer Patientin wegen einer neu aufgetretenen Leukopenie Grad 3.

3.5 Erfassung der onkologischen Ergebnisse

Das **Gesamtüberleben** erfasst das Überleben der Patientinnen unabhängig von einer möglichen Todesursache. Es wird definiert von der Erstdiagnose (Tag des histologischen Befundes) bis zur letzten bekannten Nachsorgeuntersuchung.

Das **Krankheitsfreie Überleben** wird definiert als Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Rezidives bzw. einer Krankheitsprogression.

Die Zeitspanne des **lokalrezidivfreien Überlebens** wird definiert als Intervall von Erstdiagnose bis zum Auftreten des lokalen Rezidivs. Als lokale Rezidive werden solche gewertet, die innerhalb der ehemaligen Tumorregion bis zur Beckenwand auftreten. Lokalregionäre Rezidive sind solche, die innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfelds auftreten.

3.6 Erfassung von Komplikationen

Alle Daten wurden aus den Krankenakten entnommen und in SPSS 12.0 Windows gespeichert. Die Gradeinteilung der Akuttoxizität und Spättoxizität wurde nachträglich entsprechend nach der CTCAE v3.0 (68) vorgenommen.

Als akute Nebenwirkungen wurden alle unerwünschten Ereignisse bezeichnet, die innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der durchgeführten Therapie (Operation, Radio(chemo)therapie) auftraten.

Als Spätnebenwirkungen wurden alle später als 90 Tage nach Beginn der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen definiert, wenn ein Zusammenhang zur erfolgten Therapie nachvollziehbar war. Die Datenerhebung erfolgte zum einen aus den Nachsorgedokumentationen in den Krankenakten bzw. nach telefonischer Rücksprache mit dem behandelnden Arzt/in oder der Patientin selbst. Auch die Spätnebenwirkungen wurden Organsystem bezogen nach CTCAE v3.0 klassifiziert.

3.7 Nachbeobachtung

Die Nachsorge der Patientinnen fand zum überwiegenden Teil in der gynäkologischen und der strahlentherapeutischen Ambulanz der Universitätskliniken Jena und Berlin statt. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden in den ersten zwei Jahren vierteljährlich, danach halbjährlich durchgeführt. Sie umfassten in der Klinik die gynäkologische Untersuchung und in Abhängigkeit von der geschilderten Symptomatik eine weiterführende Diagnostik. Ab dem fünften Jahr nach Krankheitsbeginn wurde eine jährliche Kontrolle empfohlen. Lebten die Patientinnen ausserhalb des Einzugsgebiets der Universitätsklinik Jena, so führte der/die behandelnde Gynäkologe/in oder eine heimatortnahe Klinik die Nachsorgeuntersuchung durch. Die Nachsorgedaten wurden für diese Patientinnen bei den behandelnden Gynäkologen erfragt.

Bei den in Berlin operierten Patientinnen wurden die Nachsorgeuntersuchungen sowohl strahlentherapeutisch wie auch gynäkologisch in der Universitätsklinik Charité Berlin Campus Benjamin Franklin durchgeführt.

3.8 Statistische Methoden und Datenmaterial

Intra- und postoperative Daten wurden retrospektiv aus den Patientinnenakten ausgewertet und unter SPSS 12.0® Windows und Microsoft Excel 2000® gespeichert. Die deskriptive Statistik umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen. Arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite für metrisch skalierte Zahlen wurden ermittelt.

Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Es erfolgte eine univariate Testung, um den prognostischen Einfluss der einzelnen Risikofaktoren (Lymphknotenbefall, Grading, Hämangioinvasion sowie Resektionsstatus) auf die Erkrankung des Zervixkarzinoms zu testen und darzustellen. Die Risikofaktoren wurden bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung mittels des Log Rank- Test getestet. Die multivariate Testung wurde mittels der Cox Regression durchgeführt. Alle Tests wurden zweizeitig auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnendaten

Das mediane Alter der 55 Patientinnen bei Erstdiagnose betrug 46 Jahre (29- 78). Die Abbildung 12 zeigt die Altersstruktur, wobei der Operationstag als Erstdiagnosedatum gewählt wurde. Das Gewicht betrug im Median 68 kg (44- 94). Der Body-Mass-Index lag im Median bei 24kg/m² (16- 35).

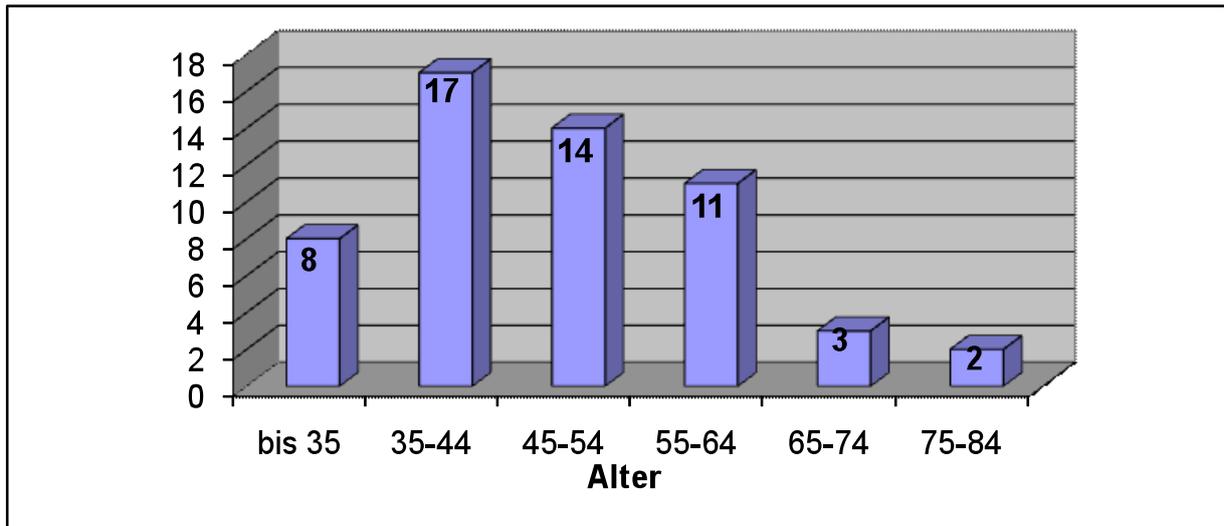


Abbildung 12: Altersstruktur der Patientinnen am Operationstag.

Unter Verwendung der FIGO-Klassifikation wiesen 21 Patientinnen (38%) das Stadium IB1, fünf Patientinnen (9%) IB2, sechs Patientinnen (11%) IIA, 22 Patientinnen (40%) IIB und bei einer Patientin (2%) lag ein IIIA Stadium vor. Postoperativ ergaben sich die Tumorstadien wie folgt: 20 Patientinnen mit (36%) pT1b1, fünf Patientinnen (9%) mit pT1b2; sieben Patientinnen (13%) mit pT2a, 22 Patientinnen (40%) mit pT2b, eine Patientin (2%) mit pT3a. Es kam somit postoperativ zu einem lokalen Upstaging einer Patientin vom Stadium Ib1 zum Stadium Ila. Histopathologisch wurden bei 73% der Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom, bei 27% Patientinnen ein Adenokarzinom gesichert. Die histologische Diagnose in den einzelnen FIGO-Stadien ist der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Histologie und klinisches Stadium nach FIGO.

	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	Gesamt
Adenokarzinom	0	0	3	1	1	10	0	0	15 (27%)
Plattenepithelkarzinom	0	0	18	4	5	12	1	0	40 (73%)
Gesamt	0	0	21	5	6	22	1	0	55 (100%)

Der Differenzierungsgrad konnte bei allen Patientinnen erhoben und dokumentiert werden. Bei drei Patientinnen (5%) handelte es sich um gut differenzierte (G1), bei 22 Patientinnen (40%) um mässig differenzierte (G2) und bei 30 Patientinnen (55%) um geringgradig differenzierte Tumore (G3). Weitere histologische Angaben konnten bei 29/55 Patientinnen (53%) zur Invasion des hämangischen Raums (V1) und bei 17/55 Patientinnen (31%) zur Invasion des lymphangischen Raums (L1) gemacht werden: 15/29 der darauf untersuchten Tumorpräparate wiesen eine hämangische Karzinose (V1), 11/17 untersuchte Präparate eine lymphangische, fünf Patientinnen eine Kombination von lymphangischer und hämangischer Karzinose auf. Bei 26 bzw. 38 Patientinnen konnten keine Angaben zur hämangischen Karzinose bzw. lymphangischen Karzinose gemacht werden. Aus Kapazitätsgründen konnte auf Anfrage beim Institut für Pathologie eine nachträgliche Bestimmung nicht erfolgen.

Bei 54/55 Patientinnen (98%) lagen Angaben zur Anzahl der dissezierten Lymphknoten vor (98%). Im Mittel wurden 24 (8-56, Standardabweichung: 9,8) pelvine Lymphknoten und acht (0-20, Standardabweichung:5,5) paraaortale Lymphknoten entfernt. Lediglich bei einer Patientin fehlten die Angaben bezüglich der Anzahl entfernter Lymphknoten.

Metastatisch befallene pelvine Lymphknoten (pN1) wurden bei 14/55 Patientinnen (25%) histologisch gesichert. Eine Patientin (2%) wies bei histologisch negativen pelvinen Lymphknoten (pN0) Skipmetastasen in der Paraaortalregion auf (pM1 LYM). Eine Kombination aus positiven paraaortalen und pelvinen Lymphknoten lag bei keiner Patientin vor. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Anteil an Patientinnen mit positiven Lymphknoten pelvin/paraaortal.

Tabelle 3: Pelviner (pN 1)/ paraaortaler (pM 1 LYM) Lymphknotenbefall.

n	pN0	pN1	Summe (Patientinnen)
pM0 (LYM)	40	14	54
pM1 (LYM)	1	0	1
Gesamt	41	14	55

Bei 21/55 der Patientinnen (38%) wurde eine LARVH Typ II durchgeführt und bei 34/55 (62%) eine LARVH Typ III. Der chirurgische Resektionsstatus wurde bei allen Patientinnen dokumentiert. Bei 47/55 Patientinnen (85,5%) wurden die Tumoren mikroskopisch im Gesunden reseziert (R0), in acht Fällen (14,5%) waren die Resektionsränder mikroskopisch nicht tumorfrei (R1). Dabei handelte es sich um zwei Patientinnen im Stadium IB1, vier Patientinnen im Stadium IIB und zwei Patientinnen im Stadium IIA. Makroskopischer Resttumor (R2) verblieb bei keiner Patientin. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,4 Jahre (0,15- 10 Jahre, Standardabweichung 2,4 Jahre).

4.2 Onkologische Ergebnisse

4.2.1 Gesamtüberleben

47 der 55 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung. Dies entspricht einer geschätzten medianen 5-Jahres-Überlebensrate von 85,5%. Im genannten Nachsorgeintervall wurden acht tumorbedingte Todesfälle registriert. Todesfälle anderer Ursache traten nicht auf. Die Abbildung 13 stellt eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben der 55 Patientinnen dar.

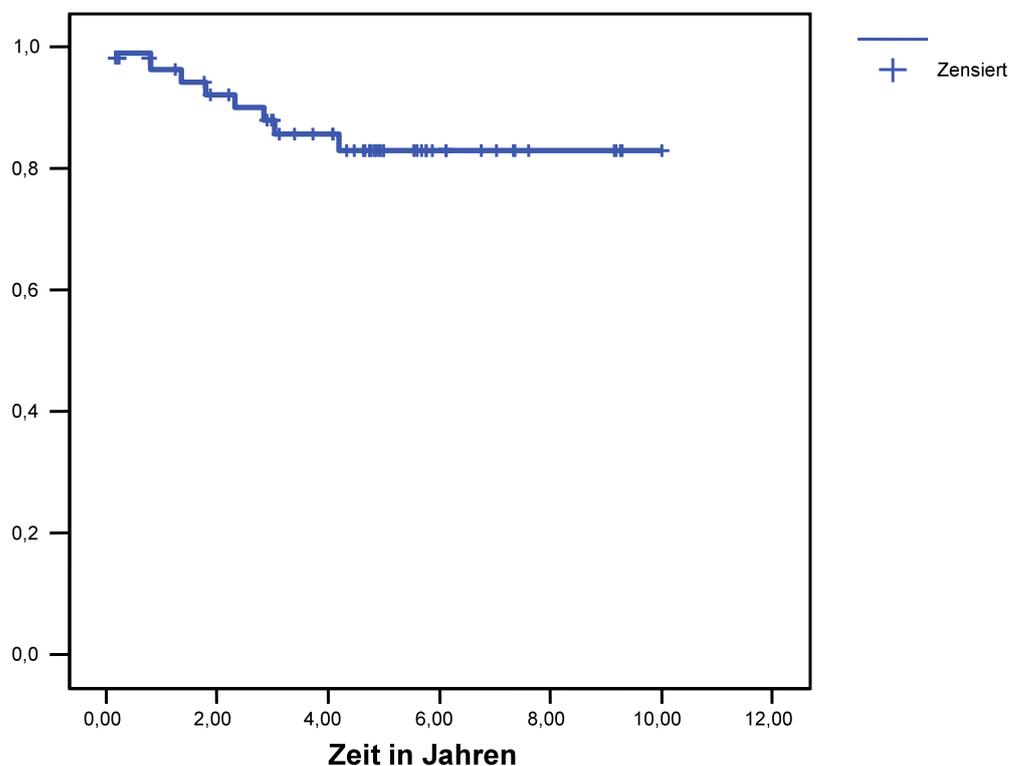


Abbildung 13: Kaplan- Meier Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.

4.2.2 Krankheitsfreies Überleben

Die mittlere rezidivfreie Beobachtungszeit lag bei 4,27 Jahren (7 Wochen- 10 Jahre, Standardabweichung 2,64). Das geschätzte mediane 5-Jahres- krankheitsfreie Überleben betrug 81,8%. Die Abbildung 14 gibt eine Kaplan-Meier Kurve für das krankheitsfreie Überleben wieder.

In einer Zeitspanne von sieben Wochen -50 Monaten (Mittelwert 20, Median 15, Standardabweichung 17) kam es bei 10/55 Patientinnen (18,2%) zu lokalen Rezidiven und/oder einer Fernmetastasierung.

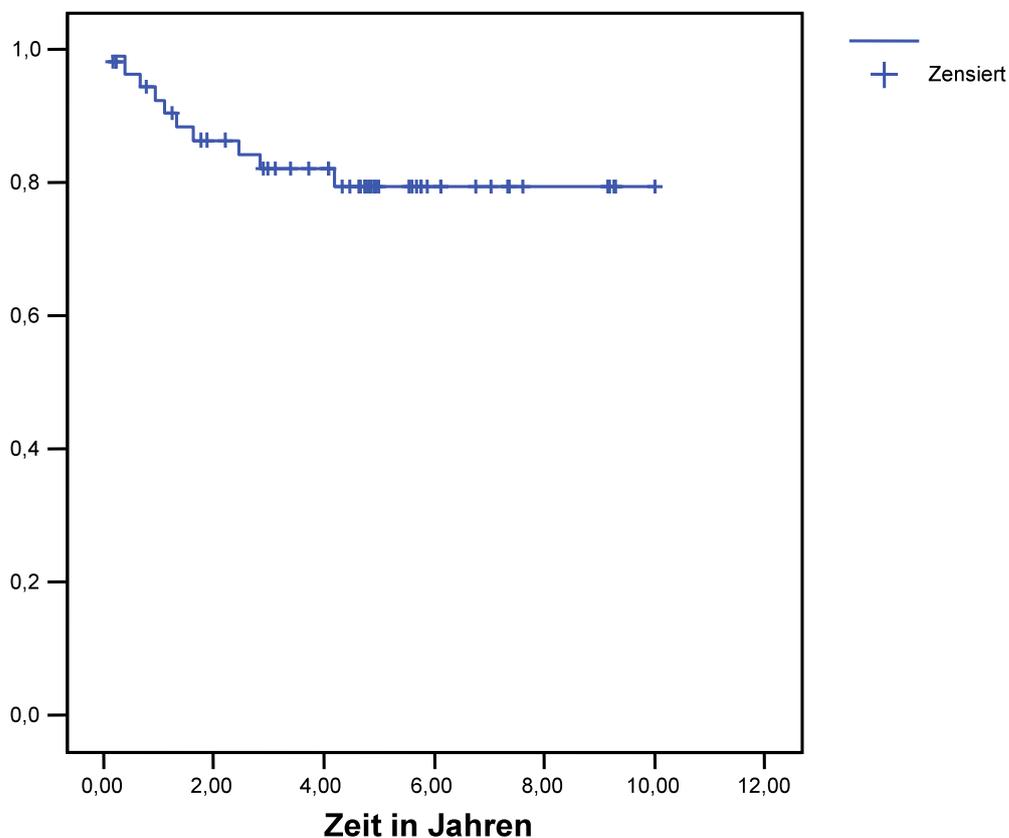


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.

Vier Patientinnen entwickelten ein Beckenwandrezidiv, zwei Patientinnen wiesen peritoneale Metastasen auf, und je eine Patientin entwickelte Lungenmetastasen/ Ovarmetastasen/ Scheidenstumpfrezidiv oder ein Schuchardtschnittrezidiv.

Alle zehn Patientinnen mit einem Rezidiv der Grunderkrankung hatten als adjuvante Therapie eine alleinige perkutane und/oder HDR-Brachytherapie des Scheidenstumpfes ohne simultane Chemotherapie erhalten. Acht Patientinnen verstarben innerhalb der

Nachbeobachtungszeit an den Folgen der metastasierten Grunderkrankung. Insgesamt lebten die Patientinnen nach Auftreten eines Rezidivs noch durchschnittlich 5,7 Monate (0- 11 Monate).

4.2.3 Lokalrezidivfreies Überleben

Die mittlere lokalrezidivfreie Beobachtungszeit lag bei 4,32 Jahren (acht Wochen- 10 Jahre, Standardabweichung 2,59 Jahre).

In der Nachbeobachtungszeit wurden sechs Lokalrezidive diagnostiziert. Dies entspricht einem geschätzten medianem 5-Jahres-lokalrezidivfreiem Überleben von 89% (Abbildung 15). Die Lokalrezidive waren wie folgt lokalisiert: 4x Beckenwandrezidiv, ein Scheidenstumpfrezidiv und ein Schuchardtschnittrezidiv. Eine Scheidenstumpfprophylaxe in Form einer HDR-Afterloadingtherapie wurde bei der Patientin mit Scheidenstumpfrezidiv nicht durchgeführt; sie hatte als adjuvante Therapie eine alleinige perkutane Bestrahlung erhalten.

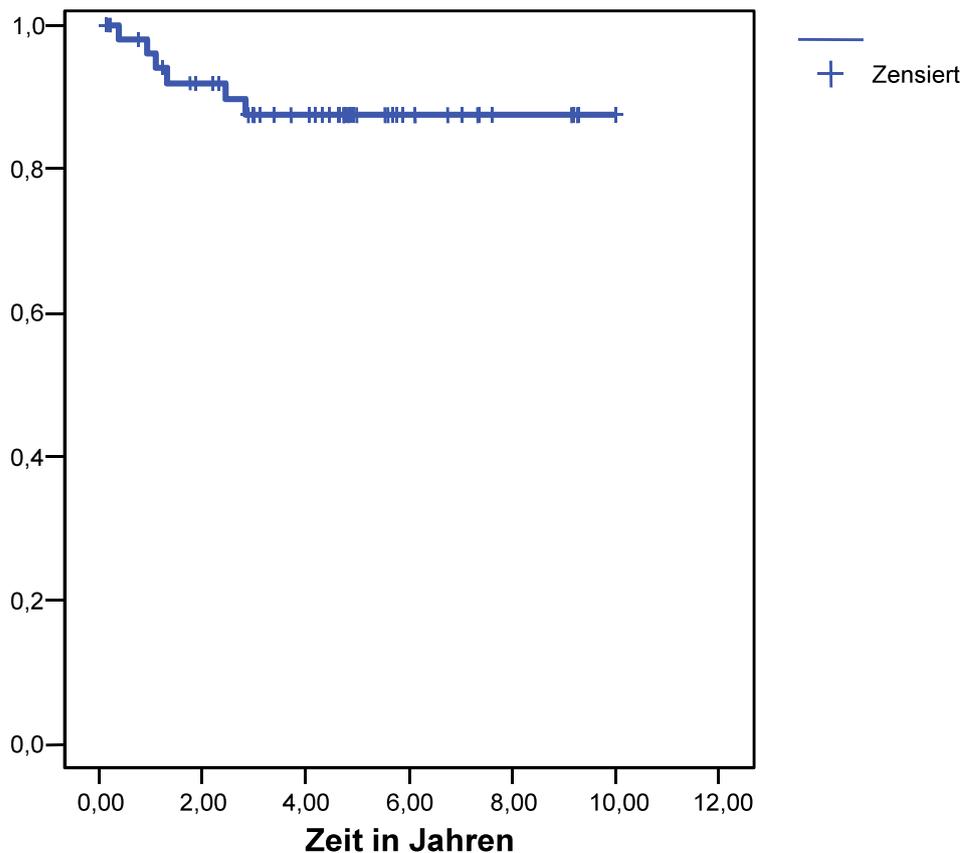


Abbildung 15: Kaplan- Meier Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.

Das Schuchardtschnittrezidiv wurde nach histologischer Diagnosesicherung lokal exzidiert. Bei der letzten Untersuchung der Patientin mit Schuchardtschnittrezidiv zeigte sich nach 44 Monaten nach Rezidivdiagnosestellung kein Anhalt für erneute Tumormanifestation. Fünf von sechs Patientinnen mit Lokalrezidiven verstarben tumorbedingt.

4.2.4 Fernmetastasen

Im Gesamtkollektiv kam es während des Beobachtungszeitraumes bei 4/55 Patientinnen (7%) zu einer hämatogenen Generalisierung der Erkrankung. Alle vier Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Zervixkarzinoms im histologischen Präparat lymph- oder hämangische Invasion auf. Nach neun und 19 Monaten nach Operation entstanden bei zwei Patientinnen Peritonealmetastasen, bei einer Patientin wurde nach 41 Monaten eine Ovarmetastase diagnostiziert und eine Patientin entwickelte während der laufenden Radiotherapie Lungenmetastasen, was zum Abbruch der Therapie führte. Eine Patientin hatte bei ihrer letzten Untersuchung zusätzlich Lebermetastasen, die anderen drei Patientinnen sind tumorbedingt verstorben.

4.3 Einfluss der prognostischen Parameter auf die onkologischen Ergebnisse

Die 5-Jahres-Überlebensraten für lokalrezidivfreies-, krankheitsfreies- und Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Prognosefaktoren Lymphknotenstatus, Resektionsrand, hämangische Invasion sowie Grading sind in der Tabelle 4 dargestellt. Im folgenden Abschnitt wird näher darauf eingegangen.

Nach Vergleich der onkologischen Ergebnisse bezüglich des Vorliegens von Risikofaktoren (R0 versus R1; pN1 versus pN0; G1/2 versus G3; V0 versus V1) konnte in der univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit Risikofaktoren verglichen mit den Patientinnen mit günstigerem Prognoseprofil festgestellt werden bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsfreies und lokalrezidivfreies Überleben (p- Werte >0,05).

Auch in der multivariaten Analyse (Cox Regression) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4: 5-Jahres-Überlebensrate für das lokalrezidivfreie-, krankheitsfreie- und Gesamtüberleben.

Prognose-Parameter	Anzahl	5-J- Lokalrezediv-		5-J- Krankheits-		5-J-Gesamt-	
		freie Überlebensrate(%)	p-Wert	freie Überlebensrate(%)	p-Wert	Überlebensrate(%)	p-Wert
pN0 (n=40)		90%		85%		90%	
pN1 (n=14)+		86%	p=0,7	73%	p=0,3	73%	p=0,1
pM1 (LYM) (n=1)							
R0 (n=47)		89%		87%		87%	
R1 (n=8)		87%	p=0,6	80%	p=0,8	85%	p=0,9
G 1+2 (n=25)		88%		84%		84%	
G 3 (n=30)		90%	p=0,9	80%	p=0,6	87%	p=0,9
V0 (n=14)		-		85%		92%	
V1 (n=15)		-	-	80%	p=0,7	80%	p=0,3

Abkürzungen: pN0= pelvine Lymphknoten tumorfrei, pN1 = pelvine Lymphknoten tumorbefallen, R0 = Resektionsrand mikroskopisch tumorfrei, R1 = Resektionsrand mikroskopisch tumorbefallen, G1/2 = gut/mässige Tumordifferenzierung, G3 = geringgradige Tumordifferenzierung, V0 = keine hämangische Gefässinvasion, V1 = Nachweis einer hämangischen Gefässinvasion.

4.3.1 Lymphknotenstatus

Bei 15/55 Patientinnen (27,3%) liegt ein histopathologisch nachgewiesener pelviner (n=14) oder paraaortaler (n=1) Lymphknotenbefall vor. Das Fünf-Jahres- krankheitsfreie Überleben liegt bei Patientinnen mit pN1 bei 73,33% und bei Patientinnen mit pN0 bei 85%. Die Kaplan- Meier-Analyse ist in den Abbildungen 16, 17 und 18 für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie und das lokalrezidivfreie Überleben dargestellt (p-Wert jeweils >0,05). Eine Patientin ohne pelvine Lymphknotenmetastasen wies Skip-Metastasen in der Paraaortalregion auf. Die Kombination von pelvinen und paraaortalen Lymphknoten trat bei keiner Patientin auf.

Obwohl sich graphisch das Gesamtüberleben, krankheitsfreie und lokalrezidivfreie Überleben der Patientinnen mit histologisch gesicherten Lymphknoten ungünstiger darstellt, lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede am untersuchten Patientinnengut belegen.

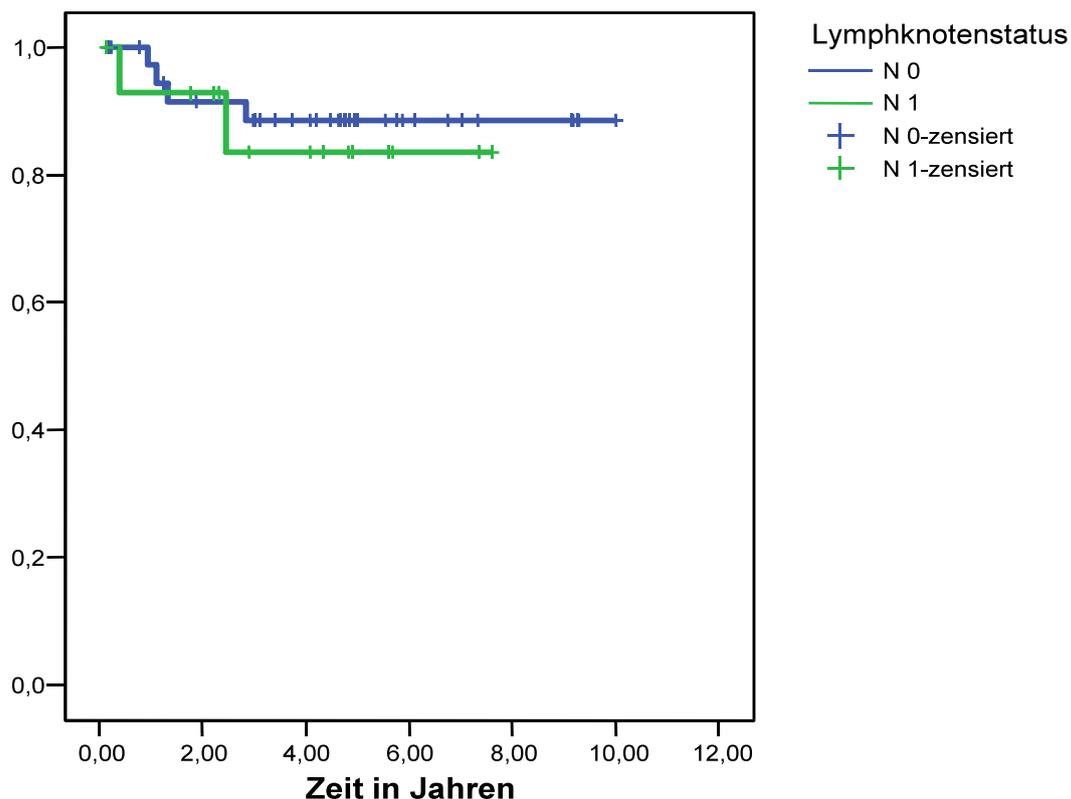


Abbildung 16: Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan- Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.

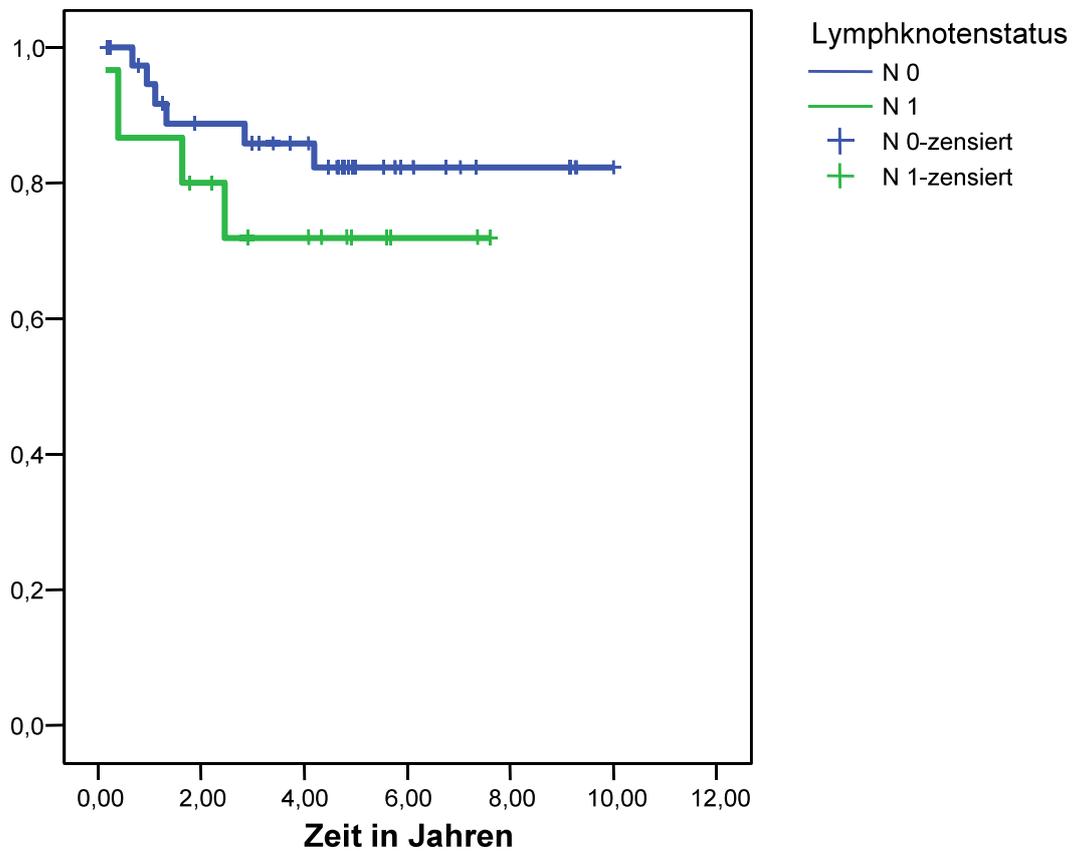


Abbildung 17: Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für krankheitsfreies Überleben.

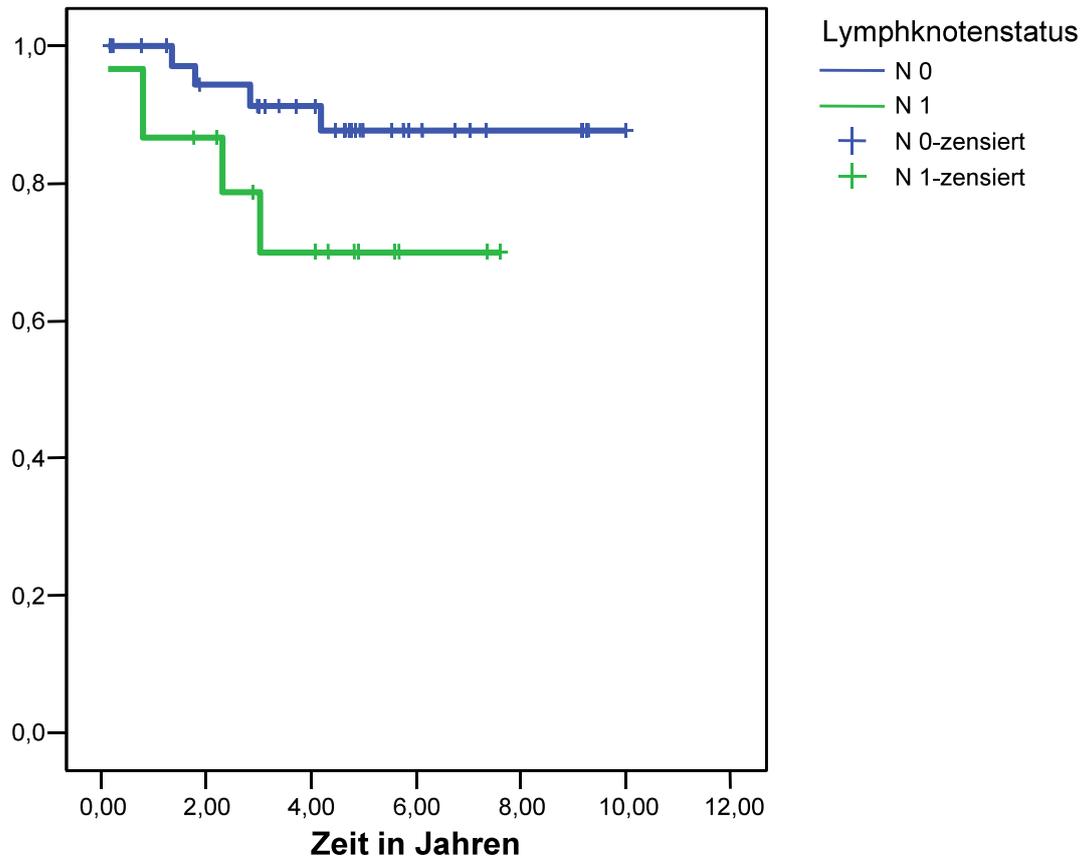


Abbildung 18: Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.

4.3.2 Resektionsstatus

Bei 8/55 Patientinnen (14,5%) waren die Resektionsränder mikroskopisch nicht tumorfrei. Die krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei diesen Patientinnen 80,1%, bei Patientinnen mit tumorfreien Resektionsrändern hingegen 87,5%. Die Abbildungen 19, 20, 21 stellen die Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie, krankheitsfreie und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus dar. Obwohl sich nach fünf Jahren ein Unterschied von 10% zugunsten der R0-resezierten Patientinnen ergibt, lässt sich dies nicht als statistisch signifikant belegen. Auch das krankheitsfreie und Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht ($p > 0,05$).

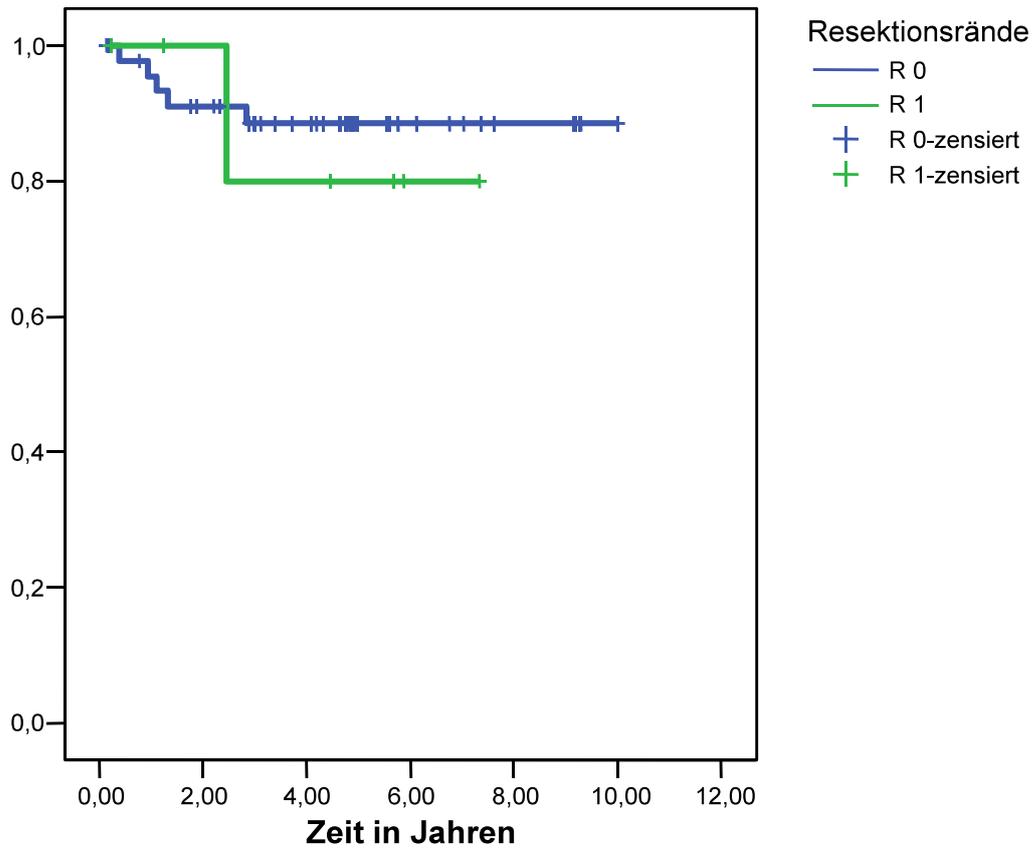


Abbildung 19: Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.

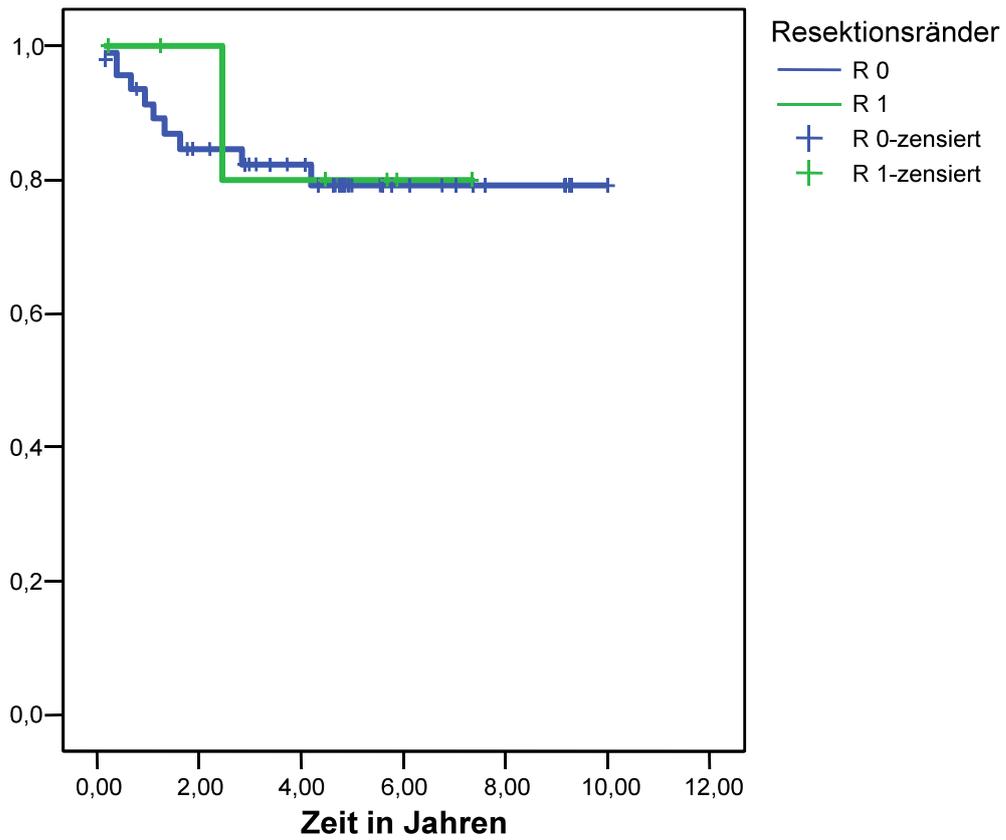


Abbildung 20: Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.

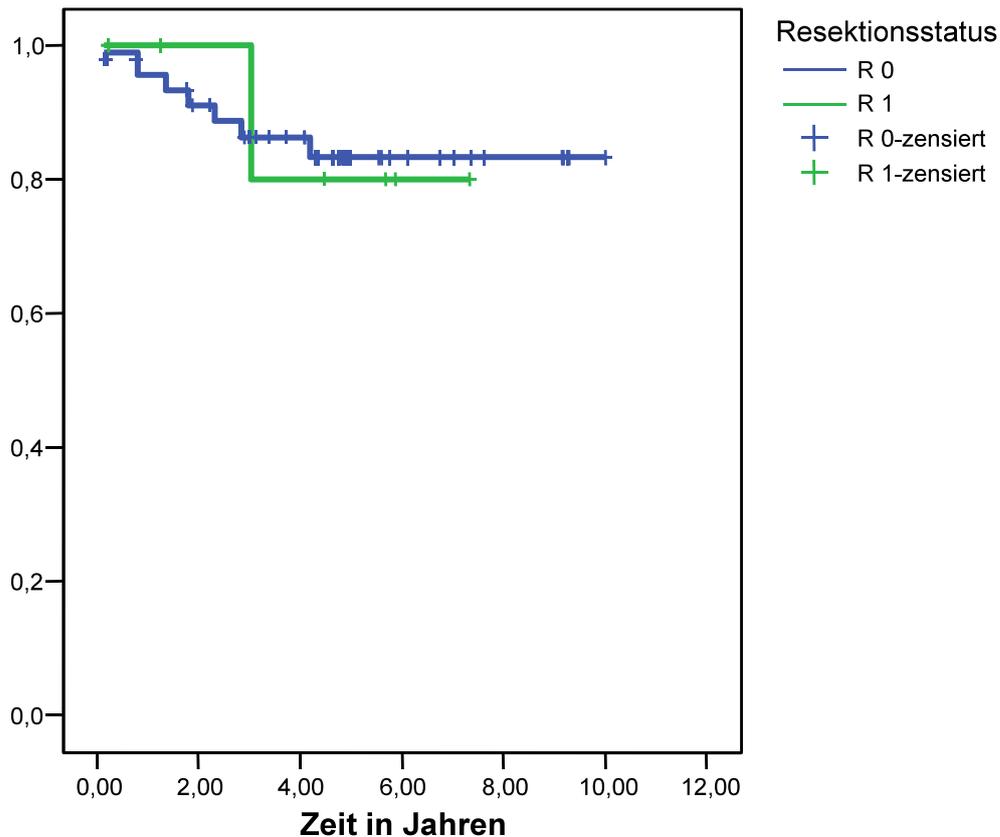


Abbildung 21: Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.

4.3.3 Grading

Bei 25/55 Patientinnen (45,5%) handelte es sich um einen gut oder mässig differenzierten Tumor (G1/2), bei 30/55 Patientinnen (54,5%) um einen geringgradig differenzierten Tumor. Die 5-Jahres- krankheitsfreie Überlebensrate lag bei Patientinnen mit einem Tumorgrading G1/2 bei 84% und bei Patientinnen mit schlecht differenziertem Grading (G3) bei 80% (Abbildungen 22, 23, 24).

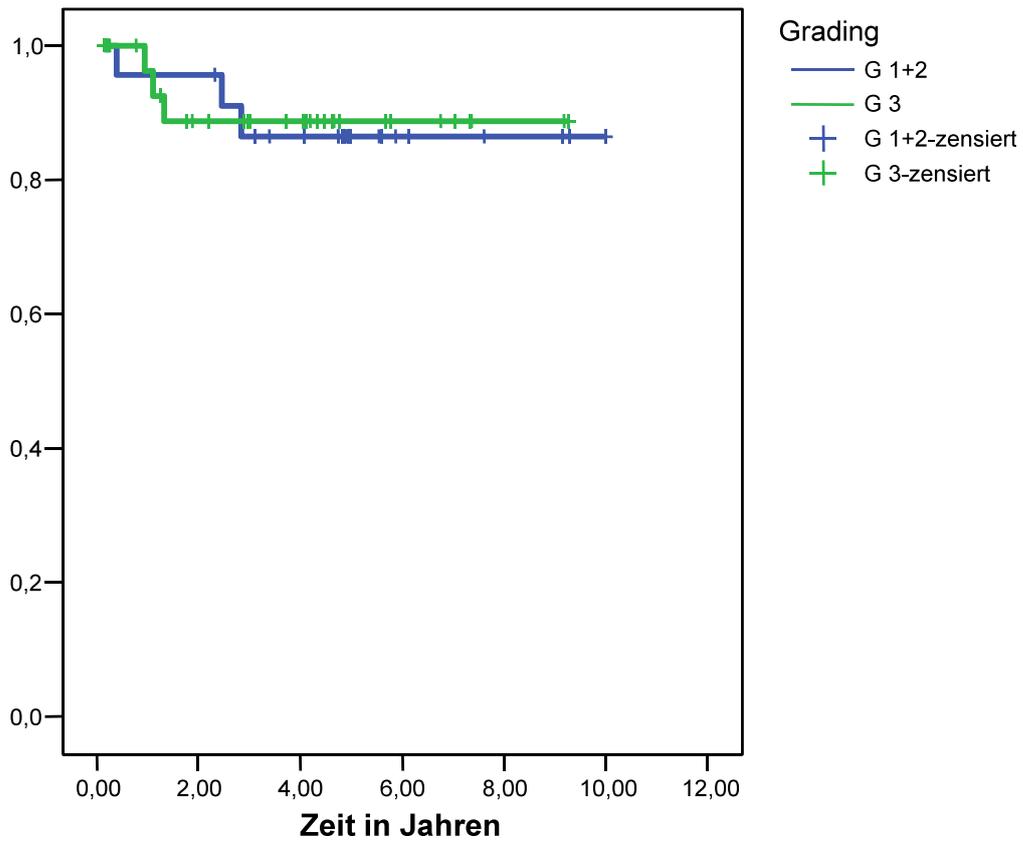


Abbildung 22: Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.

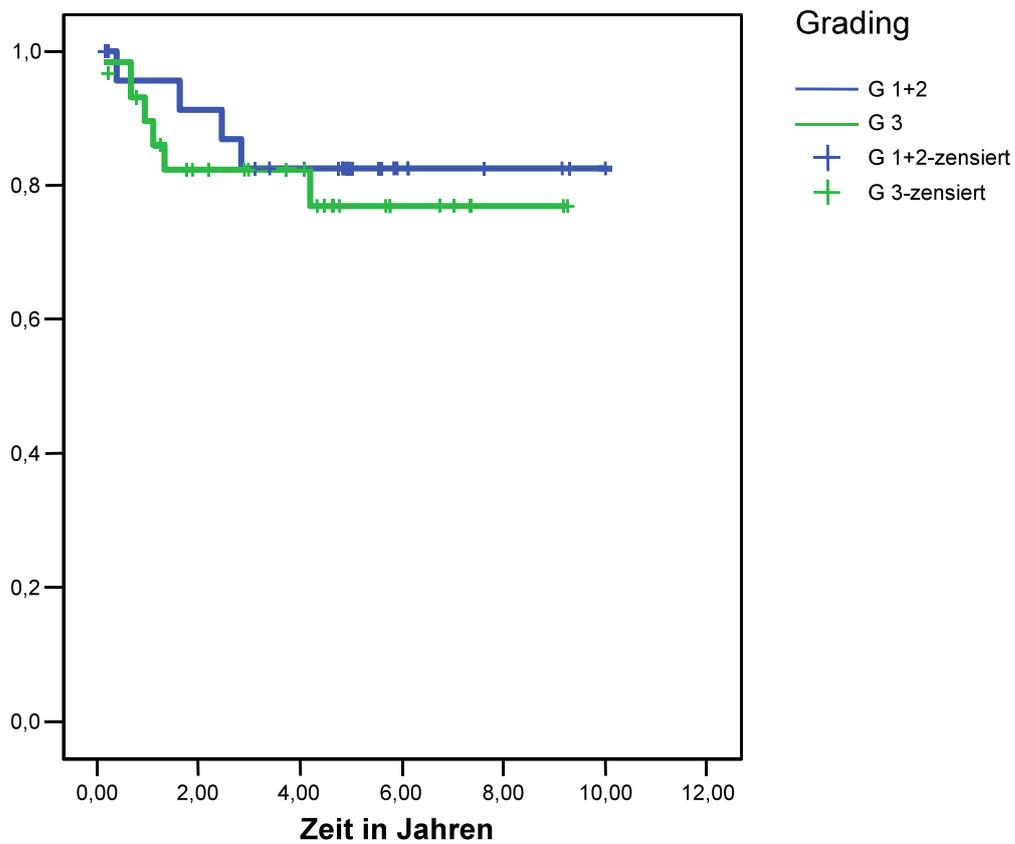


Abbildung 23: Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.

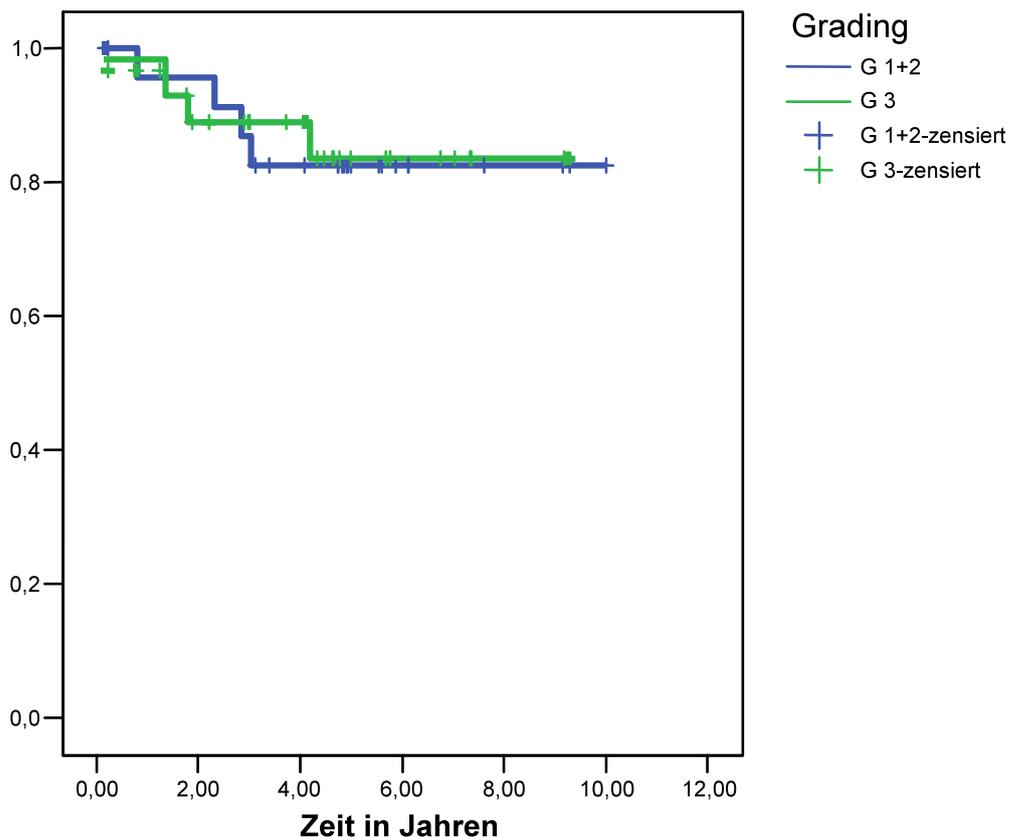


Abbildung 24: Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.

4.3.4 Häm- und lymphangische Karzinose

Bei 29/55 Patientinnen (53%) wurde im Bericht der Pathologie zur hämangischen Invasion Stellung genommen. 14/29 Patientinnen wiesen eine hämangische Invasion auf, 15/29 konnten als V0 klassifiziert werden. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben für Patientinnen mit dem Risikofaktor V1 betrug 80%, bei Patientinnen mit V0 85%. In den Überlebensanalysen für krankheitsfreies- und Gesamtüberleben ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen V0 und V1-Befunden ($p > 0,05$, (Abbildungen 25 und 26).

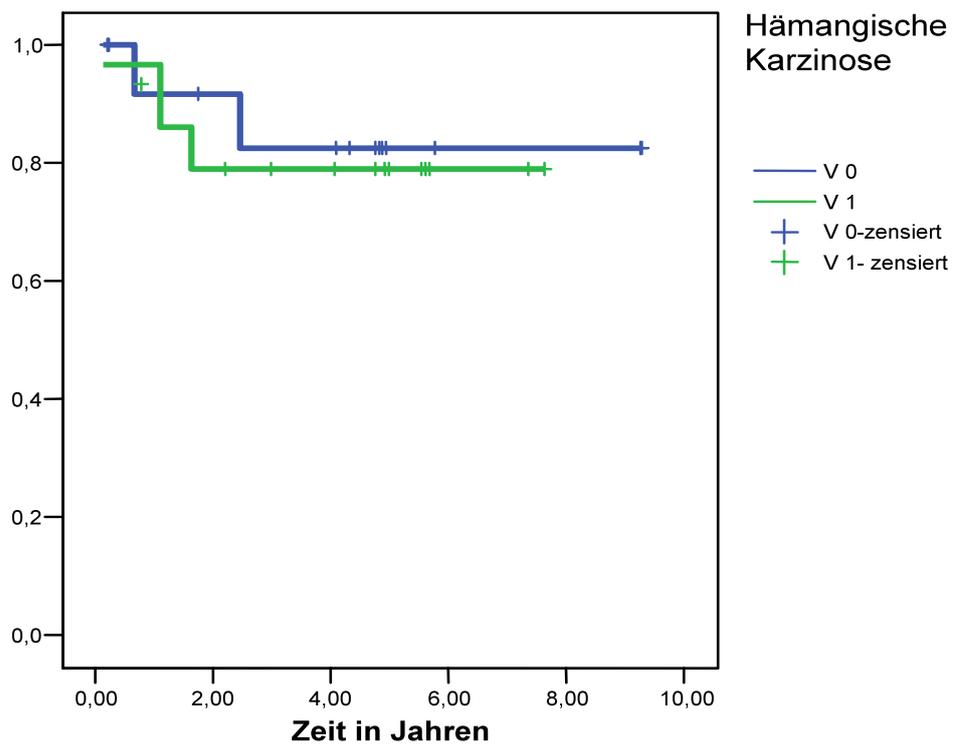


Abbildung 25: Prognoseparameter hämangische Karzinose: V0 (blau) versus V1 (grün). Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.

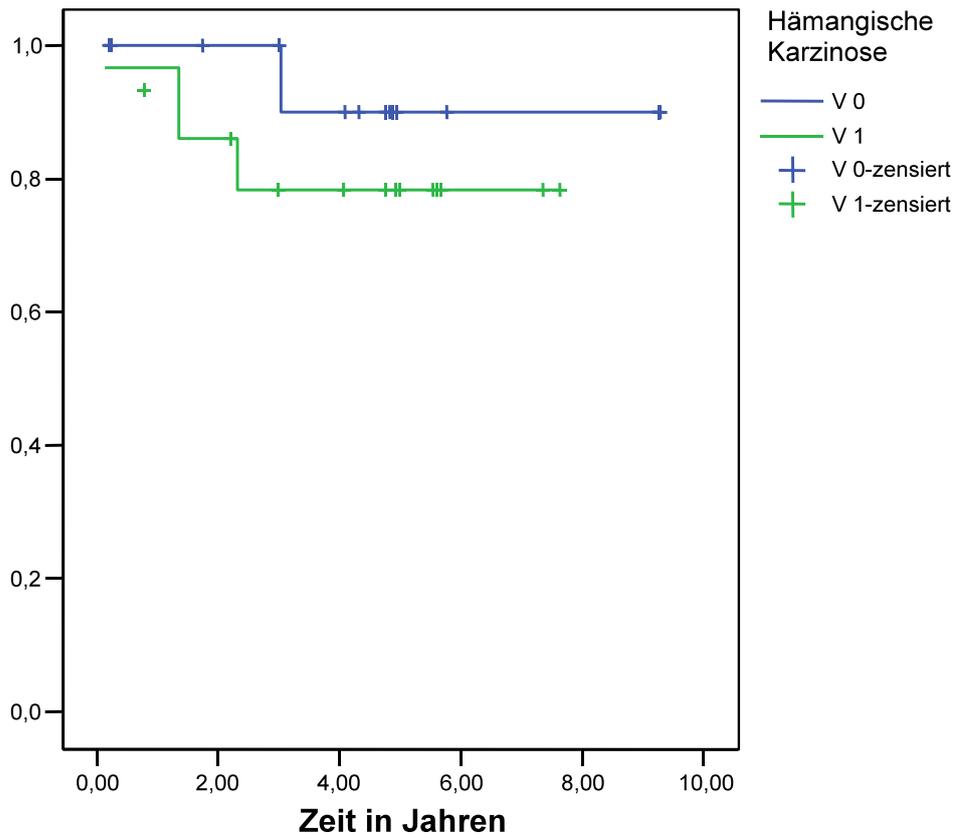


Abbildung 26: Prognoseparameter hämangische Karzinose: V0 (blau) versus V1 (grün). Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.

Zur lymphangischen Gefässinvasion wurde bei 17/55 Patientinnen (30,9%) in den Pathologieberichten Stellung genommen. Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patientinnen wurde auf die Überlebensanalyse in dieser Arbeit verzichtet.

4.4 Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie

Akute Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades traten während der Radio(chemo)therapie bei 41/55 Patientinnen (74,5%) auf. Therapieassoziierte Todesfälle (Grad 5 Toxizität) traten nicht auf. In den folgenden Kapiteln werde ich genauer auf die unterschiedlichen Nebenwirkungen eingehen.

4.4.1 Therapiebedingte akute Nebenwirkungen der Radiotherapie

18/55 Patientinnen (33%) verneinten Akutnebenwirkungen. Bei 37/55 Patientinnen (67%) traten akute Nebenwirkungen im Rahmen der durchgeführten Bestrahlung auf, vorrangig gastrointestinale und kutane Toxizitäten (Tabelle 5, Abbildung 27).

33/55 der Patientinnen (60%) entwickelten unter der Radiatio Grad 1 und/oder zwei Nebenwirkungen, 4/55 Patientinnen (7%) wiesen akute Grad 3 Nebenwirkungen auf. Bei 18/55 Patientinnen (33%) lag eine Kombination von mehr als einer Akutnebenwirkung vor. Bei 19/55 der Patientinnen (34%) lag eine Nebenwirkung vor, 11/55 (20%) wiesen eine Kombination von zwei, 7/55 der Patientinnen (13%) von mindestens drei Nebenwirkungen auf.

22/55 Patientinnen (40%) entwickelten im Verlauf der Behandlung eine radiogene Diarrhoe (14 x Grad 1, 7 x Grad 2, 1 x Grad 3). Bei vier Patientinnen kam es zu Nausea/Vomitus (2 x Grad 1, 2 x Grad 2) als gastrointestinale Toxizität. Bei 19/55 Patientinnen (34,5%) trat eine radiogene Dermatitis im Bereich der Bestrahlungsfelder auf (13 x Grad 1, 6 x Grad 2). 13/55 Patientinnen (23,6%) entwickelten radiogene urogenitale Nebenwirkungen (6 x Grad 1, 5 x Grad 2, 2 x Grad 3). Eine Patientin entwickelte eine Ureter-Scheiden-Fistel (Toxizität Grad 3) 51 Tage nach abgeschlossener Radiatio. Blutbildveränderungen wurden bei 4/55 Patientinnen (7,3%) (Leukozytopenie: 2 x Grad 1, 1 x Grad 3. Thrombozytopenie: 1 x Grad 2) diagnostiziert. Tabelle 6 gibt die einzelnen Nebenwirkungen in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie wieder und Tabelle 5 zeigt die Verteilung der radiogenen Akutnebenwirkungen auf die Organsysteme und die Schwere der Ausprägung. Abbildung 27 gibt einen Überblick über die Verteilung der einzelnen radiogenen Akutnebenwirkungen.

Eine Patientin wurde aufgrund von Diarrhoe zweiten Grades und einer Entgleisung des Blutzuckers stationär aufgenommen.

Tabelle 5: Verteilung der radiogenen Akutnebenwirkungen auf die Organsysteme und Schwere der Ausprägung. Mit mehrfach Nennungen.

Akutnebenwirkungen	Grad 0 n (%)	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)
Gastrointestinum	29 (52,7)	16 (29,1)	9 (16,4)	1 (1,8)
Haut	36 (65,4)	13 (23,6)	6 (10,9)	0
Urogenitalsystem	42 (76,4)	6 (10,9)	5 (9,1)	2 (3,6)
Hämatologisch	51 (92,7)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)

4.4.1.1 Verlauf der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie

37/55 Patientinnen klagten während der Radiatio über akute Nebenwirkungen. Bei 36/37 Patientinnen bildeten sich die Akutreaktionen folgenlos zurück. Bei einer Patientin ist ein chronischer Verlauf beschrieben. Bei dieser Patientin lag eine chronische Scheidenstumpfulzeration vor, wodurch der Koitus erschwert bzw. unmöglich ist. Sie hatte eine alleinige Afterloadingtherapie mit einer Oberflächendosis von kumulativ 40 Gy erhalten. Zum Ausschluss einer erneuten Tumormanifestation wurden wiederholt vaginale Abstriche genommen ohne Nachweis eines Tumors. Alle anderen Akutreaktionen bildeten sich im Verlauf zurück.

4.4.2 Therapiebedingte Nebenwirkungen der Chemotherapie

Akute Nebenwirkungen traten bei allen Patientinnen auf, die eine Chemotherapie erhielten. Zu Nausea und Vomitus kam es bei fünf Patientinnen: zweimal Grad 1, zweimal Grad 2 und einmal Grad 3 entwickelten Nausea und eine Patientin zusätzlich Vomitus Grad 2. Blutbildveränderungen wiesen sechs Patientinnen auf. Zwei Patientinnen litten an einer Leukozytopenie Grad 1, drei Patientinnen Grad 2, eine Patientin Grad 3, drei Patientinnen an einer Thrombozytopenie Grad 1 und 3 Patientinnen an einer Anämie Grad 1, eine Patientin Grad 3. Drei Patientinnen entwickelten eine Infektion, die antibiotisch behandelt werden musste.

Akute Nebenwirkungen der Radiotherapie

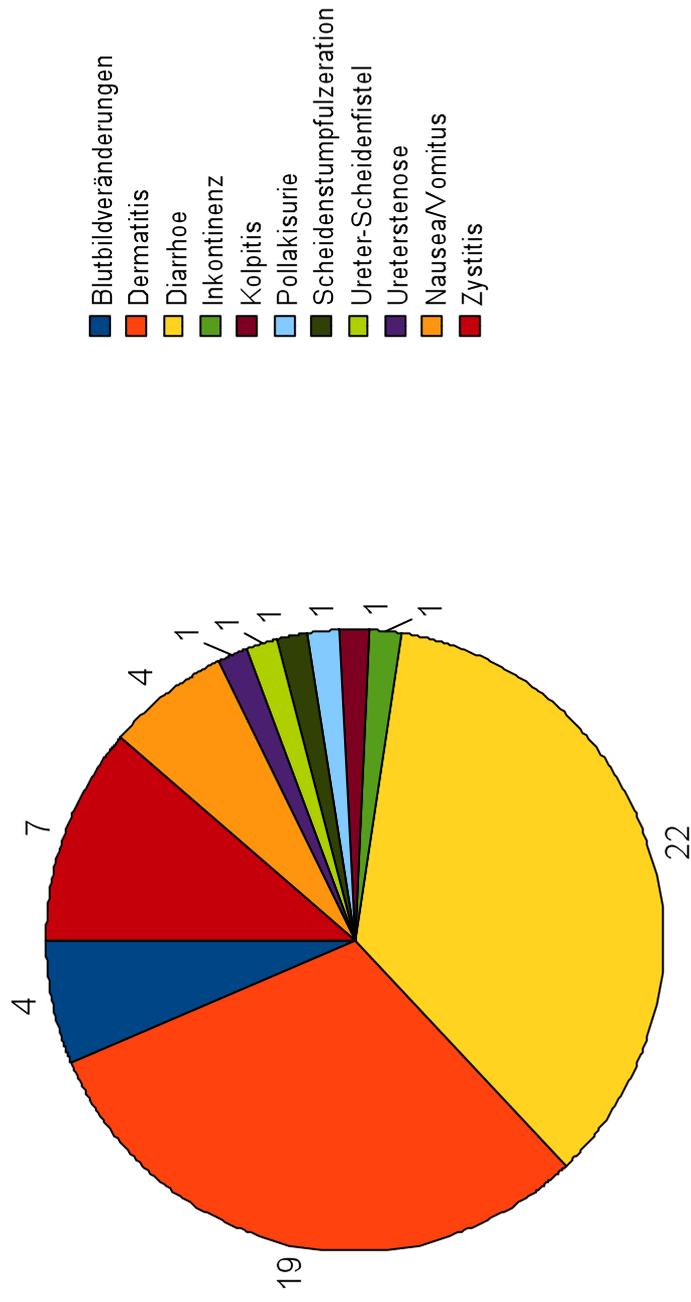


Abbildung 27: Verteilung der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie.

Therapie	EBRT n= 8 (14,5%)					EBRT + AL n= 34 (61,8%)					AL n= 13 (23,6%)				
	Grad 0 n (%)	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 0 n (%)	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 0 n (%)	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Neben- Wirkungen:															
Diarrhoe	3 (5,4)	4 (7,3)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	19 (34,54)	10 (18,18)	5 (9,09)	0 (0)	0 (0)	11 (20)	0 (0)	2 (3,63)	0 (0)	0 (0)
Nausea/ Vomitus	8 (14,54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (54,54)	2 (3,64)	2 (3,64)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis	6 (10,9)	2 (3,64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (32,72)	10 (18,18)	6 (10,9)	0 (0)	0 (0)	12 (21,18)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inkontinenz	7 (12,73)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	34 (61,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zystitis	8 (14,54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (50,90)	4 (7,27)	2 (3,64)	0 (0)	0 (0)	12 (21,82)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ureterstenose	7 (12,73)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	34 (61,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pollakisurie	8 (14,54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33 (60)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kolpitis	8 (14,54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33 (60)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blutbild- veränderung	7 (12,7)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (56,36)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Scheiden- stumpfulzeration	8 (14,54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (61,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (21,18)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Fistel	7 (12,73)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	34 (61,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (23,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 6: Akute Nebenwirkungen nach Therapiemodalität und Schwere der Ausprägung (EBRT=perkutane Strahlentherapie, AL=Afterloading)

4.4.3 Spätkomplikationen

Insgesamt kam es bei 9/55 der Patientinnen (16%) zu Spätkomplikationen (3 x Grad 1, 7 x Grad 2, 1 x Grad 3), wobei es sich bei einer Patientin mit chronischer Scheidenstumpfulzeration um einen „consequential late effect“ handelt. Der Verlauf der chronischen Scheidenstumpfulzeration ist unter 4.4.1.1 beschrieben und sowohl in der Tabelle 6 „Akute Nebenwirkungen nach Therapiemodalität und Schwere der Ausprägung“ als auch in Tabelle 7 „Art und Schweregrad der therapiebedingten Spättoxizität“ aufgeführt.

Zwei Patientinnen wiesen eine Kombination von zwei Spätnebenwirkungen auf. Die neun betroffenen Patientinnen sind in nachfolgender Tabelle 7 nach Art der Therapie und Komplikation dargestellt.

Ausgenommen bei der Patientin mit „consequential late effect“ traten die zehn Spätkomplikationen bei acht Patientinnen vier -62 Monate (im Mittel 27,6) nach Beendigung der adjuvanten Therapie auf. Sechs Patientinnen hatten eine LARVH III und drei Patientinnen eine LARVH II erhalten.

Lymphödeme stellte den grössten Anteil der Spätkomplikationen dar (3 x Grad 1 und 2 x Grad 2). Sie manifestierten sich vier-62 Monate nach Abschluss der adjuvanten Therapie. Die Anzahl der entfernten pelvinalen Lymphknoten lag bei den fünf Patientinnen mit Lymphödem im Mittel bei 28 (17-37) und somit unwesentlich höher als der Durchschnitt des Patientinnenkollektivs dieser Studie (Mittel 24 Lymphknoten).

Bei den aufgetretenen Inkontinenzen handelt es sich bei allen drei Patientinnen um eine Hyperaktive Blase Grad 2. Bei einer Patientin war die Urgekomponente mit Harnverhalt und Restharnbildung kombiniert. Keine der drei Patientinnen war postoperativ inkontinent, so dass es sich um neu aufgetretene (radiogene) Inkontinenzen handelt.

24 Monate nach Beenden der Radiatio (EBRT 54 Gy kombiniert mit AL 40 Gy Oberflächendosis) entwickelte eine Patientin eine Blasen-Scheiden-Fistel, was einen stationären Aufenthalt zur Therapie der Nebenwirkung notwendig machte. Die Fistel wurde mittels einer Kolpokleisis behandelt, und die Patientin war zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung beschwerdefrei.

Tabelle 7: Art und Schweregrad der therapiebedingten Spättoxizität. AL: Afterloading. EBRT: External Beam Radiation Therapy. * Patientin mit Scheidenstumpfulzeration, siehe Abschnitt 4.4.3.

Spättoxizität		Lymphödem der unteren Extremität	Inkontinenz	Harnverhalt	Fistel	Andere
Pat. 1	AL+EBRT	Grad 1	-	-	-	-
Pat. 2	AL+EBRT	-	Grad 2	-	-	-
Pat. 3	AL+EBRT	-	Grad 2	Grad 2	-	-
Pat. 4	AL+EBRT	-	Grad 2	-	Grad 3	-
Pat. 5	EBRT	Grad 2	-	-	-	-
Pat. 6	EBRT	Grad 1	-	-	-	-
Pat. 7	EBRT	Grad 2	-	-	-	-
Pat. 8	AL	Grad 1	-	-	-	-
Pat. 9	AL	-	-	-	-	Grad 2*

5 Diskussion

Die klassische Operation nach Wertheim und ihren Modifikationen ist seit über einem Jahrhundert die operative Standardtherapie des Zervixkarzinoms. Sie ist ein Eingriff, der mit erheblicher Morbidität verbunden ist.

Aufgrund der präoperativ häufig nicht bekannten Risikofaktoren ist auch bei lokal begrenzten Tumoren nicht selten eine postoperative Radio(chemo)therapie indiziert. Das erhöhte Rezidivrisiko bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, tiefer Stomainvasion, positiven Resektionsrändern, einer Tumorgroße > 4 cm, sowie Lymphgefäß- und Hämangiose und schlecht differenzierten Tumoren kann durch eine adjuvante Therapie gesenkt werden (23, 51, 52, 55, 57, 100).

In einer aktuell publizierten Cochrane-Analyse standen der Reduktion des relativen Risikos bezüglich des progressionsfreien Überlebens auf 0,58 zugunsten der adjuvanten Therapie eine Erhöhung der relativen Risiken für hämatologische, gastrointestinale und urogenitale Toxizität von 2,38, 7,32 bzw. 2,12 gegenüber (101). Insgesamt ist durch die Kombination zweier Therapieverfahren von einer Verdopplung der Inzidenz der Spätnebenwirkungen auszugehen (81, 89, 90, 92).

Drei Optionen existieren, um die therapiebedingte Toxizität der Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinomen zu senken:

1. Die Vermeidung von Kombinationstherapien durch eine strikte Patientinnenselektion von Subgruppen, die aufgrund fehlender Risikofaktoren keiner adjuvanten Therapie bedürfen und solchen, die absehbar die Indikationskriterien für eine Radiochemotherapie erfüllen. Letzteren Patientinnen sollte die radikale Hysterektomie vor einer Radiochemotherapie erspart werden, da sie die onkologischen Ergebnisse nicht zu verbessern vermag, lediglich zur Toxizität beiträgt und auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten nicht sinnvoll ist. Darauf zielt die Empfehlung des National Cancer Institute, wonach in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms die Kombination zweier Modalitäten vermieden werden sollte (102). Dies erfordert ein Umdenken in der gynäkologischen Onkologie. Der Ansatz des prätherapeutischen Stagings hat

bereits für die lokal fortgeschrittenen Tumoren Berücksichtigung in der deutschen Leitlinie erfahren (22).

2. Die Verwendung moderner Techniken in der Radioonkologie, wie z.B. die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), kann nachweislich die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler und urogenitaler Akut- und Spät komplikationen reduzieren und sollte eingesetzt werden (65, 103, 104, 105, 106, 107).
3. Die Weiterentwicklung operativer Verfahren. So stellt die Alternative zu der von Wertheim beschriebenen und von anderen Chirurgen modifizierten Variante der radikalen Hysterektomie die von Wertheims Lehrer Friedrich Schauta entwickelte vaginale Hysterektomie dar. Die Etablierung und Standardisierung laparoskopischer Verfahren führte dazu, die primären Limitationen des vaginalen Zuganges –bezüglich der Lymphonodektomie- zu überwinden.

Nach einer Lernkurve stellen die laparoskopischen bzw. laparoskopisch-assistierten radikalen vaginalen Hysterektomien, die totale laparoskopische radikale Hysterektomie in Kombination mit der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphonodektomie eine valide Alternative zur abdominalen radikalen Hysterektomie in der Therapie des Zervixkarzinoms dar. Die Vorteile der laparoskopischen Operationen bestehen in einem geringeren Blutverlust, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, der schnelleren Rekonvaleszenz und einem besseren kosmetischen Ergebnis bei gleichwertigen onkologischen Ergebnissen (10, 34, 36). Hertel et al. (10) publizierte 2003 die prospektive Analyse von 200 laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomien bei Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom der Stadien (TNM) Ia1 L1 bis IIIa bezüglich der operationsassoziierten Morbidität sowie das Überleben in Korrelation zu bekannten Risikofaktoren. Das 2-Jahres rezidivfreie Überleben betrug 94%. Entscheidend war die deutlich geringere Rate funktioneller urogenitaler Beschwerden und sexueller Störungen in der laparoskopisch operierten Gruppe im Vergleich zu den offen operierten Patientinnen.

Auf den unter 3. dargelegten Daten gründet sich die Annahme, dass das Toxizitätsprofil der Gesamtbehandlung von laparoskopisch assistierter radikaler Hysterektomie gefolgt von adjuvanter Radio(chemo)therapie günstiger ist als nach der abdominalen Radikaloperation. In der vorliegenden Arbeit werden die onkologischen Ergebnisse und

therapiebedingte Toxizität an 55 Patientinnen, die eine LARVH und adjuvante Radio(chemo)therapie erhalten hatten, diskutiert.

Die Indikationen zur adjuvanten Therapie ergaben sich aus dem Tumorstadium (pT2b; n=22), gesicherten pelvinen Lymphknotenmetastasen bei (pN1; n=14), dem lokal fortgeschrittenem Stadium (IIIA, eine Patientin) bzw. aus der Kombination weiterer Risikofaktoren (G3, L1, V1) bzw. dem Vorhandensein histologisch gesicherter paraaortaler Lymphknotenmetastasen (pM1 LYM; n=1) entsprechend Peters et al. (23).

Die Altersverteilung mit einer Spanne von 29- 78 Jahren und die histologische Diagnose entsprechen den Daten in der Literatur (23, 108). In der vorliegenden Arbeit wiesen ca. je 50% der Patientinnen das FIGO-Stadium I und II auf. Damit war im Vergleich zu den Arbeiten anderer Autoren zur adjuvanten Therapie die Verteilung in unserem Patientenkollektiv deutlich zugunsten des höheren FIGO-Stadium II verschoben (23, 33, 50, 73, 80, 84). Dies trifft mit einem Anteil von 45% gut bis mässig differenzierter, jedoch 55% schlecht differenzierter Tumoren auch für das Grading zu. Bedauerlicherweise liegen nur bei 26 der berichteten 55 Patientinnen Angaben zur Lymphgefäß- und Hämangioinvasion vor. Elf Patientinnen waren als L1, 15 Patientinnen als V1 und fünf Patientinnen als V1 und L1 klassifiziert worden. Bei den fehlenden Daten handelte es sich ausschliesslich um Patientinnen aus der Universitätsklinik Jena. Das dortige Institut für Pathologie sah sich auf Nachfrage wegen der angespannten Personalsituation nicht in der Lage, die ausstehenden Daten zu erheben. Deshalb ist eine Aussage zur prognostischen Wertigkeit dieses Parameters am vorliegenden Patientinnenkollektiv leider nur sehr eingeschränkt möglich.

Die onkologischen Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten der Literatur zur adjuvanten Radiochemotherapie nach konventionell offener Hysterektomie und eher zugunsten der vorliegenden Arbeit zu bewerten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind mit denen der randomisierten Studie von Peters et al. (23) zur postoperativen Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Risikofaktoren vergleichbar. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt in dieser Arbeit bei 85,5%. Die oben erwähnten Autoren berichteten Überlebensraten von 81% nach fünf Jahren in der Gruppe der Patientinnen, die eine postoperative Radiochemotherapie erhalten hatten. Vergleicht man die Tumorstadien, so waren die Tumoren bei Peters et al. mit 94% IB-Befunden weniger fortgeschritten als in unserem Patientinnenkollektiv mit nur 25/55 Patientinnen (45%) im Stadium IB. Dem gegenüber steht die höhere Rate von 96% R0-Resektionen, die

günstiger ist als in der vorliegenden Patientinnengruppe mit 85,5%. Der Anteil nodal positiver Patientinnen war bei Peters et al. je nach Therapiemodus mit 84-87% jedoch höher als in unserem Kollektiv mit 15/55 (27%) und damit ist der wichtigste Prognosefaktors zugunsten der vorliegenden Arbeit verschoben. Die vorliegende Arbeit kann ein günstigeres 5-Jahres-Überleben (85,5% versus 81%) vorweisen. Bei der Bewertung der onkologischen Daten muss darüber hinaus berücksichtigt werden, dass lediglich 12 unserer 17 nach 1999 behandelten Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. In allen Fällen war zwar die Empfehlung in der interdisziplinären Tumorkonferenz ausgesprochen worden, dann aber bei fünf dieser 17 Patientinnen in anderen Kliniken bzw. Praxen nicht durchgeführt worden. Alle anderen wurden „lediglich“ bestrahlt. Betrachtet man nur die prognostisch günstigeren 132 nodal negativen Patientinnen im Stadium FIGO I und II nach radikaler Hysterektomie und postoperativer Radiatio in der Arbeit von Peters et al., so sind diese bezüglich des Gesamtüberlebens mit unserem Gesamtkollektiv vergleichbar, was die onkologische Gleichwertigkeit der Verfahren unterstreicht und zudem Raum für Annahmen lässt, dass ein Operationsverfahren mit weniger Morbidität letztlich auch dazu beiträgt, die onkologischen Ergebnisse zu verbessern. (23). Mit dem Subkollektiv nach radikaler Hysterektomie und Radiatio von Chen et al. (82) betrug das 5-Jahres-Überleben 78% verglichen mit 85,5% unseres Kollektivs.

Bewertet man die onkologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der limitierten Literatur zur adjuvanten Therapie nach laparoskopisch assistierter Hysterektomie (Tabelle 8), so sind die Ergebnisse vergleichbar zu den Daten von Atlan et al. (49), der jedoch nur 10-Jahres-Ergebnisse berichtete. Ein guter Vergleich ergibt sich zu den Daten von Chen et al. (30) der ebenfalls 27% nodal positive Patientinnen behandelte. Allerdings bekam ein größerer Anteil dieser Patientinnen eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU. Die Arbeit berichtet über 295 Patientinnen mit sowohl lokal begrenzten als auch fortgeschrittenen Befunden (FIGO IA-IIIB), von denen 45% adjuvant nachbehandelt wurden. Es traten im Vergleich zu 18,1% unserer Patientinnen bei 16,3% der Patientinnen Rezidive auf, wobei unser Patientinnenkollektiv bereits die selektionierte Subgruppe darstellte, in der alle Patientinnen eine postoperative Radio(chemo)therapie erhielten. Mit den Daten von Pellegrino et al. (33) lassen sich die vorliegenden Daten nur bedingt vergleichen, da es sich dabei nur um IB1 Tumoren < 3 cm und nur 12% der Patientinnen positive Lymphknoten positiv aufwiesen, was sich in

einem sehr günstigem 95% 5-Jahres-Überleben niederschlägt. Zudem hatten nur 28% des Kollektiv eine adjuvante Radio(chemo)therapie benötigt. Über sehr frühe Tumoren (FIGO IA1-IB) berichtet die Arbeitsgruppe von Ramirez et al. (50) mit einer sehr kurzen medianen Nachbeobachtung von lediglich acht Monaten und einer 100%igen Rezidivfreiheit.

Dem gegenüber stehen Daten nach offener Operation und adjuvanter Therapie, die mit berichteten 5-Jahres-Überlebensraten von 61% (73), 66% (77) 72% (111), 76% (79), 78% (75) etwas ungünstiger erscheinen als die oben geschilderten Ergebnisse nach laparoskopischen Verfahren. Bei der Einordnung der Daten müssen die unterschiedlichen Tumorstadien und Verteilung der Risikofaktoren berücksichtigt werden. Weitere in Tabelle 9 zusammengefassten Arbeiten hatten andere Parameter wie das progressionsfreie Überleben erhoben oder keine Ergebnisse berichtet (81) bzw. abweichende Nachbeobachtungszeiten (75, 78, 80, 84, 112, 113).

Der Lymphknotenstatus ist der wesentliche prognostische Parameter für Patientinnen mit Zervixkarzinomen (9, 10, 11, 12, 13, 78). In der vorliegenden Studie wiesen 27,3% der Patientinnen histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen auf. Die Ergebnisse entsprechen denen von Chen et al. mit ebenfalls 27% (30). Auch in unserem Kollektiv wiesen Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen mit 86%, 73% und 73% sowohl ein schlechteres lokalrezidivfreies, krankheitsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (90%, 85%, 90%) auf. Wegen der kleinen Subkollektive waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Mikroskopisch komplette (R0) Resektionen lagen bei 85,5% und mikroskopisch befallene Ränder bei 14,5% der Patientinnen vor. Obwohl der positive Resektionsrand als negativer prognostischer Faktor bekannt ist (7, 17), lassen sich bei der kleinen Subgruppe von R1-Patientinnen mit 87%, 80% bzw. 85% lokalrezidivfreiem, krankheitsfreiem und Gesamtüberleben im Vergleich zu den R0-Patientinnen mit 89%, 87% und 85% keine Unterschiede feststellen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit G1/2-Tumoren und Patientinnen mit G3-Tumoren bezüglich des lokalrezidivfreien und krankheitsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens ergaben sich in der vorliegenden Arbeit nicht. In der Literatur ist das Grading als anerkannter Prognosefaktor beschrieben worden (8).

Die 14 V0-Patientinnen wiesen mit 92% 5-Jahres-Gesamtüberleben ein prognostisch günstigeres Kollektiv als die 15 V1-Patientinnen mit 80% 5-Jahres-Überleben auf. Die hämangische Invasion ist in der Literatur ein anerkannter Prognosefaktor (109, 110): Jedoch macht die Anzahl der Patientinnen eine valide Aussage nicht möglich.

Ein weiterer Aspekt der Arbeit bestand in der Bewertung und Einordnung therapiebedingter Toxizität. Die Berichte über adjuvante Radiatio bzw. Radiochemotherapie nach offener Operation beschreiben sehr heterogene Patientinnenkollektive von lediglich 25 Patientinnen bei Cheng et al. (74) bis 478 Patientinnen bei Jain et al. (76), die, bis auf letzteren Autor, vor allem lokal begrenzte Stadien FIGO I und II umfassen. Die adjuvante Therapie beinhaltete bis auf die Arbeit von Atlan et al. (49) eine Kombination aus Radiatio und/oder Afterloading und simultaner Chemotherapie. Lediglich Chen et al. (30) verabreichten bei einem Drittel der Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie. Viele Autoren berichteten weder Daten zur Akuttoxizität (75, 78, 79, 111, 112) und /oder Spättoxizitäten (75, 78, 79, 82, 112, 113). Die häufigsten und gravierendsten Nebenwirkungen dokumentierten Barter et al. (77) mit je 7/50 Patientinnen mit Darmobstruktion, Dünndarmscheidenfistel, 2% vesikokutaner Fistel und drei Patientinnen mit Beinödemen (6%). Die Daten von Zivanovic et al. (84) sind nicht einzuordnen, da Grad 3-5 Komplikationen zusammengefasst werden. Betrachtet man nur die nicht hämatologischen Nebenwirkungen, so stehen Grad 3 und 4 gastrointestinale Nebenwirkungen in 2-10% und urogenitale Nebenwirkungen bei 3-10% der Patientinnen im Vordergrund (Tabelle 9).

Diese Daten sind ins Verhältnis zu setzen zu den Berichten über die Ergebnisse der adjuvanten Therapie nach laparoskopischen Verfahren (Tabelle 8). Die vier Autoren (30, 33, 49, 50) berichten über keinerlei Akutnebenwirkungen. Spätnebenwirkungen wurden lediglich von einem der in Tabelle 8 aufgeführten Autoren beschrieben (49). Dabei berichtet Atlan et al. (49) über 10% Grad 3 und 4 Spättoxizität, was vergleichbar mit den Untersuchungen nach offener HE ist (83) und deutlich höher als bei unseren Patientinnen mit einer Grad 3 (1,8%) Spättoxizität (Tabelle 7). Die Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur der laparskopischen Hysterektomie gefolgt von adjuvanter Therapie ist bei bisher nur wenig publizierten Daten lediglich eingeschränkt möglich.

Auch der Vergleich mit Daten aus Serien mit offener radikaler HE gefolgt von Radiatio bzw. Radiochemotherapie ist nur unter Vorbehalt möglich. Auf die Analyse und Publikation von Akuttoxizitäten (78, 79, 82, 111, 112, 113) bzw. Spättoxizitäten verzichteten weitere Autoren (73, 75, 77, 80, 112, 113) bzw. verwendeten den frankoitalienischen Score (76). Neben der Verwendung unterschiedlicher Dokumentationssysteme für Nebenwirkungen und die fehlende Unterscheidung von Akut- und Spättoxizität, leidet der Vergleich der Publikationen an der Verwendung heutzutage obsoleter Techniken, die vermutlich zu der hohen Rate GI und GU Toxizität beigetragen haben (77).

Tabelle 8: Laparoskopische radikale (totale/assistierter) Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität.

Laparoskopische radikale (totale/assistierte) Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität							
Autor	n	FIGO	Überleben	pN+ (%)	Dosis	Radiogene Akut-NW	Radiogene Spätnebenwirkungen
Atlan 2002 (49)	168	IB-II	80% 10yDFS	-	93x EBRT+AL 68 AL 11 EBRT	Keine Toxizitätsdaten	10% Grad 3 und 4 NW
Chen 2008 (30)	295	IA2-IIIB	RFS 5y 96% IB 84,5% IA 79,4% IIB 66,7% IIIA 60% IIIB	80/295 (27,1%)	NACT bei St. III ; 98/295 Pat. (33,2%) adjuvante Therapie: n=43: EBRT 45 Gy n=55 RCTX Cisplatin 70 mg/ m ² + 1000mg/ m ² 5- FU n=36 keine Therapie	Keine Toxizitätsdaten	Keine Toxizitätsdaten
Pellegrino 2009 (33)	107	IB1	OS 95%	13/107	7x BT;5x EBRT+CTX, 11x EBRT+BT+CTX, 77x keine adj. Therapie	Keine Toxizitätsdaten	Keine Toxizitätsdaten
Ramirez 2006 (50)	18	IA2-IB1	100% (Mediane Follow-up 8 Monate)	3/18	2X RCTX pelvin 1X AL	Keine Toxizitätsdaten	Keine Toxizitätsdaten

Tabelle 9: Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvante Therapie

Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvanter Therapie							
Autor	n	FIGO	Überleben	pN+ (%)	Dosis	Radiogene Akut-NW	Radiogene Spätnebenwirkungen
Barter 1989 (77)	50	IB-IIA	5y OS 66%	NN	45 Gy appa Technik	15/50 Pat. mit Komplikationen: Darmobstruktion 7x Dünndarmscheidenfistel 2x Proktitis 1x Blasentleerungsstörung 1x vesikokutane Fistel 1x Beinödem 3x	Nicht von akuten NW differenziert
Chantani 1998 (78)	128	pT1b-2b	5y CSS 90% pN0 59% (1-2 LK) 42% (>2 LK)	66/128 (61,6%)	EBRT 50 Gy	Keine Toxizitätsdaten	Fusslymphödeme: 46, 7, 0 x Grad 1,2,3); Darmobstruktion 2, 4, 1 x Grad 1,2,3); Hämorrhagische Zystitis 1,2,0x Grad 1,2,3
Chen 2004 (75)	67	IB/IIA	3yOS 79%	0	50-58 Gy EBRT+AL „whole pelvic“ „lower pelvic“	Nichtrektale GI-Toxizität 28% 15%	Keine Toxizitätsdaten
Chen 2004, (82)	164 110 Pat. nach radikal er HE, 54 nach einfach er HE)	IB-IIIB	5y OS 78% (nach rad. HE)	NN	2-44Gy EBRT (gesamtes Becken) und Boost 10-20 Gy mit 2 Gy ED und 2x7,5 Gy auf die Vaginaloberfläche HDR-BT + sequentielle CTX	Keine Toxizitätsdaten	Nach rad. HE und RTX: 16,4% GI-Toxizität Grad 2-4; 2,7% Grad 3-4 GI-Tox.; 5,5% Blasen-Tox. Grad 3-4, 10% Lymphödeme der Beine; Obstruktive Uropathie 3,6%.

Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvanter Therapie							
Autor	n	FIGO	Überleben	pN+ (%)	Dosis	Radiogene Akut-NW	Radiogene Spätnebenwirkungen
Cheng 2008 (74)	25	IB-IIIB	3yPFS 63%, 3yOS 76%	100% pelvin	Postoperative Chemotherapie, (60 mg/m ² CDDP und 1500 mg/m ² 5-FU und 30 mg/m ² Bleomycin bzw. Epirubicin gefolgt von Radiatio (Becken und paraaortal) 1,8-45 Gy und simultaner Cisplatingabe (30mg/m ²)	19/25 (76%) Grad 1/2 Neutropenie 4/25 (16%) Grad 3/4 Neutropenie 11/25 (44%) Grad 1/2 Anämie 5/25 (20%) Grad 1/2 Thrombopenie 15/25 (60%) Grad 1/2 GI-Toxizität, 1 Pat. Grad 3/4 GI-Toxizität 3/25 (12%) Grad 3/4 GU-Toxizität	Keine Grad 3/4 Spättoxizität
Havrilesky 2004 (111)	72	IB2	72% 5yOS	17% pelvin 2% para-aortal	13x RCTX 9x RTX	Keine Toxizitätsdaten	2/34= 6% 1x Vaginalstenose 1x Colonstenose, OP
Ho 2004 (112)	213	IB-II	74,4% 5J RFS	23,4%	65x R(C)TX: 45/50,4 Gy EBRT+ 3x7 Gy AL	Keine Toxizitätsdaten	Keine Toxizitätsdaten
Jain 2006 (76)	478 (282 rad. HE, 196 HE)	I-IV	5y DFS 70,1%	Alle	EBRT 40Gy +BT (n=181)	3,3% Grad 3 (frankoitalienischer Score)	3,9% Grad 3 (frankoitalienischer Score)
Peters 2000 (23)	122	IB-IIIA	4yPFS 80% (RCTX postop), 60% RT (postop.) 4y OS 81% (RCTX), 71% (RT)	110 (87%) RCTX-Arm ; 97 (84%) RT-Arm)	EBRT: 1,7Gy-49,3 Gy (Becken), 1,5 Gy-45 Gy (paraaortal) + CTX (CDDP+5-F)	RCTX-Arm: 21/122 (17%) Grad 4 (v.a. hämatologisch) RT-Arm: 4/112 (3,6%) Grad 4 Nebenwirkungen	Eine Pat. mit Ureterstenose und Hydronephrose: 17 Monate nach Therapie Tod unklarer Ursache

Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvanter Therapie							
Autor	n	FIGO	Überleben	pN+ (%)	Dosis	Radiogene Akut-NW	Radiogene Spätnebenwirkungen
Rutledge 2004 (113)	195	IB1, IB2	IB1 92% 2yDFS IB2 74% 2yDFS	19,5%	84x RT	Keine Toxizitätsdaten	Keine Toxizitätsdaten
Sedlis 1999 (80)	277 (137: HE + postop. RTX, 140 HE)	IB	2yRFS 88% (HE+RT) 79% (HE)	Alle pN0	1,8/2 Gy- 46/ 50,4 Gy	Grad 3 und 4 Toxizität : Gastrointestinal: 2,3% Urogenital 3,1 % Darunter 4 Grad 4 Toxizitäten (Fisteln)	Keine Toxizitätsdaten
Tsai 1999 (79)	222	IB-IIA	76% 5y OS	N= 72 32,4%	45- 54 Gy EBRT+ 2-3x4-6 AL	Keine Toxizitätsdaten	2x Grad 4 (Blase)/1% 12x Grad 3 Darm/5,4% 1x Grad 4 Darm/0,5% 1x Grad 5 Therapiebedingter Tod (Perforation)/0,5%
Yessian 2004 (73)	58	IB2	5y OS 61%	28%	21x EBRT+ BT, 14x EBRT, 1x RCTX	5/58 Grad 4 Tox. (2x vesikovaginale Fistel) 1x LAE, 2x Blutungen > 4 Eks)	Keine Toxizitätsdaten
Zivanovic 2008 (84)	27	IB2	3yPFS 52% 3yOS 72%	2/27 (7%)	8x RCTX: 50,4 Gy EBRT + CTX (CDDP, Bleo), 6x RTX, 3x CTX	4/17 (24%) Grad 3-5 Nebenwirkungen 33% GI Grad 1/2 Nebenwirkungen	Eine Pat. mit Stuhlinkontinenz keine Fistel keine Perforation

Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvanter Therapie							
Autor	n	FIGO	Überleben	pN+ (%)	Dosis	Radiogene Akut-NW	Radiogene Spätnebenwirkungen
Zola 2000 (81)	114/ 280 Typ II/ III HE und Radio- therapi e	IB-IIA	NN	NN	NN	-GU-Toxizität: HE Typ II+RTX: 41, 42, 3% Grad 1,2,3 Toxizität HE Typ III+RTX:56, 40, 10% Grad 1,2,3 Toxizität -21% Grad 1 Stressinkontinenz -8,5% neurogene Blasenentleerungsstörungen	0,6% Ureterstrikturen (ohne OP) 1,3% Hydronephrose mit operativer Intervention, 4 vesicovaginale Fisteln 0,5% Schrumpfblass

Abkürzungen Tabelle 8/9: DFS: Disease free Survival, EBRT: External beam radiation therapy, AL: Afterloading, Bleo: Bleomycin, NW: Nebenwirkungen, RCTX: Radiochemotherapie, OS: Overall Survival, PFS: Progression-free survival, GI: Gastrointestinal, GU: Urogenital, RFS: Recurrence free Survival, NACT: Neoadjuvante Chemotherapie, BT:Brachytherapie, CTX: Chemotherapie, CSS: Case Specific Survival , HE+RT: Hysterektomie +Radiotherapie, RTX: Radiotherapie, CDDP: Cisplatin, NN: keine Angaben, HDR-BT: High dose rate brachytherapy LAE: Lymphadenektomie Eks: Erythrozytenkonzentrate ED: Einzeldosis, OP: Operation, Tox.: Toxizität.

In dem hier dargestellten Patientinnenkollektiv wurden vier Grad 3 Akuttoxizitäten, jedoch im Gegensatz zu Tsai et al. (79) keine Grad 4 und 5 Toxizität dokumentiert. Die Grad 3 Nebenwirkungen sind Diarrhoe (n=1), Inkontinenz (n=1) und eine vesikovaginale Fistel in der Gruppe mit alleiniger perkutaner und eine Grad 3 hämatologische Toxizität in der Gruppe kombinierter Therapie (Afterloading und perkutane Therapie). Die hämatologischen Toxizitäten, die lediglich bei einer Patientin mit Grad 3 auftraten, waren nicht Fokus dieser Arbeit, da sie durch die laparoskopische OP-Technik nicht beeinflussbar sind. Eine Grad 3 Inkontinenz wurde nach alleiniger perkutaner Bestrahlung einer Patientin dokumentiert. Die entsprechenden Zahlen in der Literatur sind deutlich höher (80, 81, 114, 115). Erwartungsgemäss berichteten Patientinnen während der Bestrahlungsserie über Pollakisurie und zystitische Beschwerden, allerdings nur in der Subgruppe der kombinierten perkutanen und Afterloadingtherapie. Die bei uns beschriebene Grad 3 Akutnebenwirkung des Gastrointestinaltraktes entspricht den Angaben in der Literatur von Sedlis et al. (80).

In unserem Kollektiv wurde bei den Akutnebenwirkungen über eine Urether-Scheidenfistel (1,8%) berichtet. Die Patientin hatte eine alleinige perkutane Therapie ohne Afterloading erhalten. Bei ihr lag ein Tumorstadium pT2b vor, also mit Tumordinfiltration ins Parametrium. Die Inzidenz von Fisteln nach Operation bzw. Radio werden in der Literatur mit 2,2-4,4% angegeben und liegt somit ebenfalls höher (73, 80, 116).

Lebensqualität bzw. therapiebedingte Veränderungen der Sexualität wurden leider nicht systematisch erfasst, was eine methodische Einschränkung der vorliegenden Arbeit darstellt. In der Literatur ist beschrieben, dass fast ein Viertel der Patientinnen Veränderungen der Sexualität beklagen (117, 118).

14,5% der Patientinnen entwickelten Grad 1-3 Spät komplikationen. Den grössten Anteil strahlentherapiebedingter Nebenwirkungen stellten in der vorliegenden Studie mit 9% die Lymphödeme der unteren Extremitäten dar (3x Grad 1 und 2x Grad 2). Sie manifestierten sich zwischen vier Monaten und fünf Jahren nach Abschluss der Therapie. Über das Auftreten von Lymphödem berichten Chantani et al. (78). Sie fanden bei 36% Grad 1, Grad 2 bei 5,7% und keine Grad 3 Lymphödeme. Chen et al. (82) berichten von 10% Lymphödeme Grad 3-4 (Tabelle 9). Die berichtete Inzidenz in unserem Kollektiv liegt damit niedriger als in der Literatur (Tabelle 9) beschrieben. Die Anzahl der entfernten

Lymphknoten gilt, neben der Bestrahlungsdosis, als Risikofaktor für die Entwicklung von Lymphödemen, was unsere Arbeit bestätigt (81, 119). Die grösste und systematischste Aufarbeitung von Lymphödemen der unteren Extremitäten präsentierte die Arbeitsgruppe aus dem Memorial Sloane-Kettering Cancer Center an 1289 Patientinnen, allerdings mit Endometriumkarzinomen. Hier betrug die Inzidenz von symptomatischen Lymphödemen der unteren Extremitäten lediglich 2,4%. Allerdings wurden im Median nur zehn pelvine Lymphknoten entfernt, was die Ergebnisse günstig beeinflusst haben mag. Andere Faktoren wie Alter, Gewicht, Typ der Hysterektomie und die Art der adjuvanten Therapie korrelierten nicht mit dem Ausmass der Lymphödeme (120).

Den Kofaktor operative Radikalität unterstreicht die Tatsache, dass fünf der acht Patientinnen mit Spätnebenwirkungen eine Typ III, jedoch lediglich drei Patientinnen eine Typ II Operation hatten.

Zivanovic et al. (84) beschreibt in seinem Kollektiv keine Fistel als Spätnebenwirkung, wohingegen im vorliegenden Kollektiv bei einer Patientin (1,8%) nach 24 Monaten eine Blasen-Scheiden-Fistel auftrat, was einer Grad 3 Toxizität entspricht. Bei Zola et al. (81) liegt die Rate an Fistelbildung bei 3,5%.

Die in unserem Kollektiv beschriebene chronische Scheidenstumpfulzeration war in der aufgeführten Literatur aus Tabelle 8 und 9 nicht als Nebenwirkung aufgetreten. Die betroffene Patientin hatte eine für den heutigen Standard unüblich hohe Strahlendosis mit 40 Gy Gesamtdosis und 10 Gy Einzeldosis als Afterloading erhalten.

Insgesamt ist sowohl die Inzidenz als auch die Schwere der gastrointestinalen und urogenitalen Toxizität in unserem Patientenkollektiv deutlich geringer als in vergleichbaren Patientinnenkollektiven nach Operation und Radiochemotherapie zu sein (Tabelle 8 und 9). Das ist möglicherweise der schonenderen, atraumatischeren Operationsmethode geschuldet.

Im Folgenden wird auf methodischen Schwächen der vorliegenden Studie eingegangen: zu nennen wäre diesbezüglich das relativ kleine Patientinnenkollektiv und zum anderen der retrospektiven Charakter und die damit verbundene Notwendigkeit der nachträglichen Zuordnung der Toxizitätsdaten. Zudem können wegen der retrospektiven Natur der vorliegenden Arbeit Unschärfen in der Dokumentation nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation besteht in der heterogenen Therapie mit zum Teil veralteten Therapieschemata, die dem heutigen onkologischen Standard nicht mehr genügen. Unterschiede in der Behandlung können einen Einfluss auf die onkologischen Daten und die Toxizität haben. Eine wesentliche Einschränkung bezüglich der Überlebensanalyse sind die inkompletten Daten der häm- und lymphangischen Invasion, die eine Aussagekraft als Prognosefaktor zum Teil nicht ermöglichen. Trotz dieser Limitationen liefert die vorliegende Arbeit Befunde, die zur Hypothesengenerierung in kontrolliert-randomisierten Studien genutzt werden können. Andererseits können sie die Ergebnisse besser kontrollierter Studien unterstützen und ihre Relevanz und Generalisierbarkeit im Klinikalltag bestätigen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei vergleichbaren bzw. überlegenen onkologischen Ergebnissen die postoperative Radio(chemo)therapie nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie sicher durchführbar ist und verglichen mit der vorliegenden Literatur eine geringere Inzidenz und Schwere therapieassoziierter gastrointestinaler und urogenitaler Nebenwirkungen aufweist. Für die Zukunft wären prospektive Studien mit grösseren Patientinnenkollektiven erstrebenswert.

6 Zusammenfassung

Die chirurgische Therapie des Zervixkarzinoms wurde vor rund 100 Jahren von Schauta und Wertheim entwickelt. Da nur der abdominale Zugang die Möglichkeit der Lymphnodektomie bot, geriet der vaginale Zugang als chirurgische Therapieoption des Zervixkarzinoms zunehmend in Vergessenheit. Mit der Einführung der laparoskopischen Lymphnodektomie erhielt die radikale vaginale Hysterektomie in den letzten 20 Jahren eine Renaissance.

Die onkologischen Ergebnisse sind zwischen dem laparoskopisch assistierten oder total laparoskopischen Zugang und abdominalen Zugang vergleichbar. Bisher finden sich in der nationalen und internationalen Literatur nur wenig und nicht systematisch erfasste Daten zur Toxizität und den onkologischen Ergebnissen nach laparoskopisch assistierter Hysterektomie und nachfolgender adjuvanter Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 55 Patientinnen analysiert, die eine laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie und eine adjuvante Therapie an der Universitätsklinik Jena zwischen 1999 und 2002 und der Universitätsklinik Berlin Charite zwischen 2004-2005 erhalten hatten.

Die Therapie der 55 Patientinnen bestand nach laparoskopischem Staging in einer LARVH und anschließender adjuvanter Radio(chemo)therapie, zum Teil in Kombination mit HDR- Afterloading bzw. der alleinigen Brachytherapie. In Abhängigkeit vom Risikoprofil erfolgte die Radiotherapie in Form einer kombinierten perkutanen Strahlen- und Brachytherapie bei 60% der Patientinnen, als alleinige perkutane Strahlentherapie bei 14,5% der Patientinnen und als alleiniges Afterloading bei 25,5% der Patientinnen. 70,6% der Patientinnen, die nach 1999 behandelt wurden, erhielten bei Vorliegen eines hohen Risikofaktorenprofils (mindestens zwei Risikofaktoren) die adjuvante Therapie im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie.

Postoperativ ergaben sich die Tumorstadien wie folgt: 20 Patientinnen pT1b1, 5x pT1b2, 7 x pT2a, 22x pT2b, 1x pT3a. Beim Differenzierungsgrad handelte es sich bei 5,5% der Patientinnen um einen gut differenzierten Tumor (G1), bei 40% um eine mässige Differenzierung (G2) und bei 54,5% der Patientinnen um eine geringgradige Differenzierung (G3). Weitere histologische Angaben konnten bei 53% der Patientinnen zur Invasion des hämangische und bei 31%n der Patientinnen zur Invasion des

lymphangischen Raum gemacht werden: bei 20% der Patientinnen lag eine lymphangische (L1), bei 27% eine hämangische Karzinose (V1) vor. Metastatisch befallene pelvine Lymphknoten (pN1) wurden bei 27% der Patientinnen histologisch gesichert. 1,8% wies Skipmetastasen in der Paraaortalregion auf. Ein weiterer Risikofaktor, der jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant ist, waren befallenen Resektionsränder: in 14,5% der Fällen waren die Resektionsränder mikroskopisch nicht tumorfrei (R1).

Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 85,5%. Das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben liegt bei 81,8%, das 5-Jahres lokalrezidivfreie Überleben bei 89%. Die etablierten Risikofaktoren N1, R1, L1 und G2/3 zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben, was möglicherweise auf das kleine Patientinnenkollektiv zurückgeführt werden kann.

Akute Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades traten während der Radio(chemo)therapie bei 75% der Patientinnen auf. Therapieassoziierte Todesfälle (Grad 5 Toxizität) traten nicht auf.

Akute Nebenwirkungen der adjuvante Bestrahlung traten bei 67% auf. 60% der Patientinnen entwickelten unter der Radiatio Grad 1 und/oder 2 Nebenwirkungen, 7% der Patientinnen wiesen akute Grad 3 Nebenwirkungen auf.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27,6 Monaten kam es bei 16% der Patientinnen zu Spätkomplikationen (3x Grad 1, 7x Grad 2, 1x Grad 3), wobei es sich bei einer Patientin mit chronischer Scheidenstumpfulzeration um ein „consequential late effect“ handelt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei vergleichbaren bzw. überlegenen onkologischen Ergebnissen die postoperative Radio(chemo)therapie nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie sicher durchführbar ist und verglichen mit der vorliegenden Literatur zur adjuvanten Therapie nach Laparotomie eine geringere Rate und Schwere radiogener Akut- und Spätnebenwirkungen aufweist. Wünschenswert wäre, die erhobenen Daten im Rahmen einer randomisierten Studie zu überprüfen und Patientinnen mit Zervixkarzinomen die onkologisch beste Therapie verbunden mit dem günstigsten Nebenwirkungsprofil zukommen zu lassen. Dazu können moderne technische Entwicklungen in der gynäkologischen Onkologie wie auch in der Radioonkologie ihren Beitrag leisten.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	FIGO-Stadieneinteilung nach klinischer Untersuchung.	7
Abbildung 2:	Stadienadaptierte Therapie. FIGO Ib2 (26).	11
Abbildung 3:	F. Schauta (1849-1919) und E. Wertheim (1864-1920).	11
Abbildung 4:	Operationspräparat nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie Typ III ohne Adnexektomie bei Zervixkarzinom Stadium IB1.	13
Abbildung 5:	3D-geplante Strahlentherapie bei einer Patientin mit Zervixkarzinom.	15
Abbildung 6:	Patientin mit paraaortalen Metastasen. Extended Field Bestrahlung. Grün= Lymphabflusswege, violett= Nieren, braun= Leber.	16
Abbildung 7:	Dosisverteilung der Strahlentherapie in konventioneller 3D-Planung. Darstellung der 95% Isodose, die das Zielvolumen (rot) umschliesst. Darstellung der Bereiche ausserhalb des Zielvolumens (Dünndarm), die durch die verschriebene Dosis belastet werden (Pfeil)	17
Abbildung 8:	Dosisverteilung der Strahlentherapie in IMRT Technik. Deutliche Schonung des Dünndarms. 95% Isodose umschliesst nur das Zielvolumen (rot).	17
Abbildung 10:	Tumorinfiltrierter paraaortaler Lymphknoten mit intakter Kapsel rechts, 2: V. cava, 3: A.iliaca communis rechts.	26
Abbildung 11:	3-D Strahlentherapie einer Patientin. Bauchlage. Die 95% Isodose (gelb) erfasst das Zielvolumen (rot).	27
Abbildung 12:	Altersstruktur der Patientinnen am Operationstag.	32
Abbildung 13:	Kaplan- Meier Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.	34
Abbildung 14:	Kaplan-Meier Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.	35
Abbildung 15:	Kaplan- Meier Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.	36
Abbildung 16:	Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan- Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.	39

Abbildung 17:	Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für krankheitsfreies Überleben.	40
Abbildung 18:	Prognoseparameter pelvine Lymphknotenmetastasen (grün, pN1) und negative Lymphknoten (blau, pN0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.	41
Abbildung 19:	Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.	42
Abbildung 20:	Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.	43
Abbildung 21:	Prognoseparameter Resektionsstatus (grün R1, blau R0): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.	44
Abbildung 22:	Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das lokalrezidivfreie Überleben.	45
Abbildung 23:	Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.	46
Abbildung 24:	Prognoseparameter Tumordifferenzierung (gut und mittelgradig differenziert = G1/2, blau) versus schlecht differenziert (G3, grün): Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.	47
Abbildung 25:	Prognoseparameter hämangische Karzinose: V0 (blau) versus V1 (grün). Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das krankheitsfreie Überleben.	48
Abbildung 26:	Prognoseparameter hämangische Karzinose: V0 (blau) versus V1 (grün). Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das Gesamtüberleben.	49
Abbildung 27:	Verteilung der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie.	52

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (FIGO).	8
Tabelle 2:	Histologie und klinisches Stadium nach FIGO.	33
Tabelle 3:	Pelviner (pN 1)/ paraaortaler (pM 1 LYM) Lymphknotenbefall.	33
Tabelle 4:	5-Jahres-Überlebensrate für das lokalrezidivfreie-, krankheitsfreie- und Gesamtüberleben.	38
Tabelle 5:	Verteilung der radiogenen Akutnebenwirkungen auf die Organsysteme und Schwere der Ausprägung. Mit mehrfach Nennungen.	50
Tabelle 6:	Akute Nebenwirkungen nach Therapiemodalität und Schwere der Ausprägung (EBRT=perkutane Strahlentherapie, AL=Afterloading).	53
Tabelle 7:	Art und Schweregrad der therapiebedingten Spättoxizität. AL: Afterloading. EBRT: External Beam Radiation Therapy.* Patientin mit Scheidenstumpfulzeration, siehe Abschnitt 4.4.3.	55
Tabelle 8:	Laparoskopische radikale (totale/assistierter) Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität.	63
Tabelle 9:	Offene radikale Hysterektomie: Onkologische Ergebnisse und Toxizität nach OP und adjuvante Therapie	64

9 Literatur

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 2 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008.
- 3 Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung, Todesursachenstatistik, (www.gbe-bund.de, Zugang am 18.7.2008).
- 4 Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-108.
- 5 zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350.
- 6 Robert Koch Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;12:97-103.
- 7 Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:741-750.
- 8 Stock RJ, Zaino R, Bund BN. Evaluation and comparison of histopathological grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:99-108.
- 9 Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990;65:1923-1927.
- 10 Hertel H, Köhler C, Michels W, et al. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:505-511.
- 11 Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357.
- 12 Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992;69:1750-1758.
- 13 Atahan IL, Yildiz F, Ozyar E, et al. Radiotherapy in the adjuvant setting of cervical carcinoma: treatment, results, and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:813-820.
- 14 Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmanns TD, et al. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? *Gynecol Oncol* 2004;94:249-255.

- 15 Balega J, Michael H, Hurteau J, et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:104-109.
- 16 Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288-293.
- 17 Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68:229-232.
- 18 Kashimura M, Sugihara K, Toki N, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997;67:285-290.
- 19 Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. FIGO Annual Report. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:43-103.
- 20 Yamashita H, Murakami N, Asari T, et al. Correlation Among Six Biologic Factors (p53, p21(WAF1), MIB-1, EGFR, HER2, and Bcl-2) and Clinical Outcomes After Curative Chemoradiation Therapy in Squamous Cell Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1165-1172.
- 21 de Cremoux P, de la Rochefordière A, Savignoni A, et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int J Cancer* 2009;124:778-782.
- 22 AWMF. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AWMF-Leitlinien-Register: Nr. 032/033.
- 23 Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, 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.
- 24 Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, et al. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-267.
- 25 Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:503-506.
- 26 Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaften e. V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010. (www.awmf.de, Zugang am 25.5.2010.)
- 27 Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1912;6:169-232.
- 28 Schauta F. Die erweiterte vaginale Totaloperation des Uterus beim Collumkarzinom. *Wien J Safar* 1908.

- 29 Zakashansky K, Bradley WH, Nezhat FR. New techniques in radical hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:14-19.
- 30 Chen Y, Li Y, Wang D, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: A prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2847-2855.
- 31 Mäkinen J, Johansson J, Tomás E, et al. Morbidity of 10110 hysterectomies by type of approach. *Human Reproduction* 2001;16:1473-1478.
- 32 Hertel H, Schneider A, Altgassen C, et al. Zervixkarzinom. *Gynäkologe* 2008;41:355-360.
- 33 Pellegrino A, Vizza A, Fruscio R, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with stage IB1 cervical cancer: Analysis of surgical and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:98-103.
- 34 Köhler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol* 2004;95:52-61.
- 35 Spirtos NM, Eisenkopp SM, Schaerth JB, et al. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow up. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:340-348.
- 36 Köhler C, Tozzi R, Klemm P, et al. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results. *Gynecol Oncol* 2003;91:139-148.
- 37 Dargent D, Mathevet P. Radical laparoscopic vaginal hysterectomy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992;21:709-710.
- 38 Schneider A, Possover M, Kamprath S, et al. Laparoscopy-assisted radical vaginal Hysterectomy modified according to Schauta-Stoeckle. *Obstet Gynecol.* 1996;88:1057-1060.
- 39 Savino L, Borruto F, Comparetto C, et al. Radical vaginal hysterectomy with extraperitoneal pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:31-35.
- 40 Possover M, Krause N, Kühne-Heid R, et al. Laparoscopic assistance for extended radicality of radical vaginal hysterectomy: description of a technique. *Gynecol Oncol* 1998;70:94-99.
- 41 Magrina JF. Primary surgery for stage I B- IIA cervical cancer, including short-term and long term morbidity and treatment in pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:53-59.
- 42 Malur S, Possover M, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal versus radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosc* 2001;15:289-292.

- 43 Renaud MC, Plante M, Roy M. Combined laparoscopic and vaginal radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:59-63.
- 44 Roy M, Plante M, Renaud M-C, et al. Vaginal radical hysterectomy versus abdominal hysterectomy in the treatment of early- stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996;62:336-339.
- 45 Steed H, Rosen B, Murphy J, et al. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:588-593.
- 46 Jackson KS, Das N, Naik R, et al. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy vs. radical abdominal hysterectomy for cervical cancer: a match controlled study. *Gynecol Oncol* 2004;95:655-661.
- 47 Gil-Moreno A, Puig O, Perez-Benavente MA, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:113-120.
- 48 Mehra G, Weekes A, Vantrappen P, et al. Lproskopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma: morbidity and long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36: 304-308.
- 49 Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, et al. Operable stage IB and II cancer of the uterine neck: retrospective comparison between preoperative utero-vaginal curietherapy and initial surgery followed by radiotherapy. *Cancer Radiother* 2002;6:217-237.
- 50 Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2006;102:252-255.
- 51 Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002225.
- 52 Rose PG. Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer. *Drugs* 2000;60:1239-1244.
- 53 Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Ann Oncol* 2006;17,Suppl 10:224-229.
- 54 Kim K, Kang SB, Chung HH, et al. Comparison of chemoradiation with radiation as postoperative adjuvant therapy in cervical cancer patients with intermediate-risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:192-196.
- 55 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1198-1200.
- 56 Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-972.

- 57 Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
- 58 Maduro JH, Pras E, Willemse PH. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer treat Rev* 2003;29:471-488.
- 59 Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.
- 60 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). (www.nccn.org, Zugriff am 28.5.2010)
- 61 Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83:148-155.
- 62 Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995;274:387-393.
- 63 Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988;11:101-112.
- 64 Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1081-1087.
- 65 Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, et al. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1438-1444.
- 66 Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:166-171.
- 67 Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, et al. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1170-1176.
- 68 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) ctep.cancer.gov/National Cancer Institute 2006.

- 69 Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. RTOG late effects working group. Overview of late effects normal tissue scoring system. *Radioth Oncol* 1995; 35:9-10.
- 70 Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radioth Oncol* 1995;35:11-15.
- 71 Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993;26:195-202.
- 72 Khalid U, Mc Gough C, Hackett C, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1432-1441.
- 73 Yessian A, Mgiastris A, Burger RA, et al. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;94:61-66.
- 74 Cheng X, Cai SM, Li ZT, et al. Concurrent chemotherapy and adjuvant extended field irradiation after radical surgery for cervical cancer patients with lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:779-784.
- 75 Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynecol Oncol* 2004;25:81-86.
- 76 Jain P, Hunter RD, Livsey JE, et al. Pattern of failure and long term morbidity in patients undergoing postoperative radiotherapy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1839-1845.
- 77 Barter JF, Soong SJ, Shingelton HM, et al. Complications of combined radical hysterectomy- postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;32:292-296.
- 78 Chantani M, Nose T, Masaki M, et al. Adjuvant Radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 1998;174:504-509.
- 79 Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:328-333.
- 80 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
- 81 Zola P, Maggino T, Sacco M, et al. Prospective multicenter study on urologic complications after radical surgery with or without radiotherapy in the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:59-66.

- 82 Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:208-214.
- 83 Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217-226.
- 84 Zivanovic O, Alektiar KM, Sonoda Y, et al. Treatment patterns of FIGO Stage IB2 cervical cancer: a single-institution experience of radical hysterectomy with individualized postoperative therapy and definitive radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2008;111:265-270.
- 85 Beesley V, Janda M, Eakin E, et al. Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer* 2007;109:2607-2614.
- 86 Holtgreffe KM. Twice-weekly complete decongestive physical therapy in the management of secondary lymphedema of the lower extremities. *Phys Ther* 2006;86:1128-1136.
- 87 Matthews KS, Rocconi RP, Straughn JM Jr. Complete uterine necrosis following chemoradiation for advanced cervical cancer: a case report. *Gynecol Oncol* 2007;106:265-267.
- 88 Marnitz S, Köhler C, Füller J, et al. Uterus necrosis after radiochemotherapy in two patients with advanced cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 2006;182:45-51.
- 89 Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-716.
- 90 Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib- Iia cervical cancer. *Lancet* 1997 23;350(9077):535-540.
- 91 Nelson AJ, Fletcher GH, Wharton T. Indications for adjunctive conservative extrafascial hysterectomy in selected cases of carcinoma of the cervix. *Am J Rad* 1975;123:91-99.
- 92 Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol* 1992;23:66-73.
- 93 Possover M, Krause N, Plaul K, et al. Lapaoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998;71:19-28.
- 94 Querleu D, Dargent D, Ansquer Y. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000;88:1883-1891.

- 95 Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579-581.
- 96 Recio FO, Piver MS, Hempling RE. Pretreatment transperitoneal laparoscopic staging pelvic and para-aortic lymphadenectomy in large stage IB2 cervical carcinoma: report of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;63:333-336.
- 97 Schneider A, Possover M, Krause N. Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 1998;4:135-141.
- 98 Schneider A, Krause N, Kuhne-Heid R, et al. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymph node excision-initial experiences and development of a technique. *Zentralblatt für Gynäkologie* 1996;118:4.
- 99 Hertel H, Köhler C, Michels W, et al. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:46-51.
- 100 Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9284):781-786.
- 101 Rogers I, Siu SSN, Luesley D, et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007583.
- 102 National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. Cervical cancer. (<http://www.cancer.gov/>, Zugang am 25.05.2010).
- 103 Vandecasteele K, De Neve W, De Gerssem W, et al. Intensity-Modulated Arc Therapy with Simultaneous Integrated Boost in the Treatment of Primary Irresectable Cervical Cancer. *Strahlenther Onkol* 2009;185:799-807.
- 104 Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and paraaortic radiation. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2001;51:261-266.
- 105 Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, et al. Initial clinical experience with intensity-modulated whole pelvis radiation therapy in patients with gynaecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:446-456.
- 106 Randall ME, Ibbott GS. Intensity- modulated radiation therapy (IMRT) for gynaecologic cancers. Pitfalls, hazards, and cautions to be considered. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:138-143.
- 107 Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, et al. Intensity modulated whole pelvis therapy in patients with gynaecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1613-1621.
- 108 Atkovar G, Uzel Ö, Özsohain, et al. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors. *Radioth Oncol* 1995;35:198-205.

- 109 Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with raditherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:2795-2800.
- 110 Schlenger K, Hockel M, Mitze M, et al. Tumor vascularity: a novel prognostic factor in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:57-66.
- 111 Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:429-434.
- 112 Ho CM, Chien TY, Huang SH, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;93:458-464.
- 113 Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol* 2004;95:70-76.
- 114 Vervest HAM, Barents JW, Haspels AA, et al. Radical hysterectomy and function of the lower urinary tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:331-340.
- 115 Chmel R, Novackova M, Pastor Z, et al. Abdominal hysterectomy-risk factor in development of urinary incontinence? Results of a questionnaire study. *Ceska Gynekol* 2005;70:53-56.
- 116 Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. *Cancer* 1993;71:1422-1437.
- 117 Ralph G, Lichtenegger W, Kainer F, et al. Functional disorders of the lower urinary tract following radical abdominal and vaginal surgery of cervix cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987;47:551-554.
- 118 Ayoubi JM, Fanchin R, Monrozies X, et al. Respective consequences of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:179-182.
- 119 Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Postoperative low-pelviciradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 2002;53:1284-1290.
- 120 Abu-Rustum N, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic over-extremity lymphedema following treatment of uterine corpumalignancies: A 12-year experience at Memorial Sloane-Ketering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103:714-718.

Curriculum vitae

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Simone Marnitz, für die Überlassung des Themas, für die Anleitung bei der Planung und Durchführung sowie die uneingeschränkte Unterstützung und das kritische Urteil bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Herzlich danken möchte ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider, ohne dessen Einverständnis diese Arbeit nicht begonnen und nicht fertig gestellt worden wäre.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Jürgen Füller für die Zustimmung zur Sichtung der radiologischen Daten in Jena.

Ebenso danken möchte ich den niedergelassenen FachärztInnen für die Weitergabe der Nachsorgedaten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden, die mich allzeit bestärkten und ermutigten bei der Fertigstellung der Arbeit.

Erklärung

„Ich, Thabea Musik, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die adjuvante Radiochemotherapie nach laparoskopisch assistierter radikaler vaginaler Hysterektomie. Onkologische Ergebnisse und Toxizität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum.....

.....

Thabea Musik